INHIBIDORES DE RAS-PI3K PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER Y ENFERMEDADES INMUNOLÓGICAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos con número de serie 63/585.907 presentada el 27 de septiembre de 2023, cuyo contenido se incorpora como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA DESCRIPCIÓN

La descripción se refiere a compuestos y métodos para modular RAS-PI3K.

ANTECEDENTES DE LA DESCRIPCIÓN

Existe la necesidad de mejorar la terapéutica contra el cáncer y los métodos de tratamiento, particularmente para la modulación de RAS-PI3K.

COMPENDIO

En la presente descripción se describen en algunos aspectos moduladores de RAS-PI3K. Algunos de tales aspectos se refieren a un agonista de RAS-PI3K. Algunos aspectos se refieren a un inhibidor de RAS-PI3K. Los moduladores RAS-PI3K pueden incluir un compuesto descrito en la presente descripción. Los moduladores RAS-PI3K pueden ser útiles en un método descrito en la presente descripción.

En otro aspecto, se proporciona en la presente descripción una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporciona en la presente descripción una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero

de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este; y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

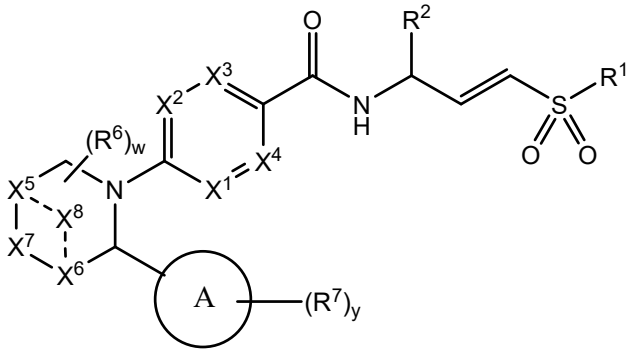
En otro aspecto, se proporciona en la presente descripción un método para modular RAS-PI3K, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este. En algunas modalidades, el método comprende la inhibición de RAS-PI3K. En algunas modalidades, el método comprende la activación de RAS-PI3K.

En otro aspecto, se proporciona en la presente descripción un método para tratar una enfermedad o afección que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este. En algunas modalidades, la enfermedad o afección está mediada por la modulación de RAS-PI3K. En algunas modalidades, la enfermedad es cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón y cáncer de páncreas. En algunas modalidades, la afección es la cicatrización de las heridas.

Los aspectos y ventajas adicionales de la presente descripción serán fácilmente evidentes para los expertos en esta técnica a partir de la siguiente descripción detallada, en donde solo se muestran y describen modalidades ilustrativas de la presente descripción. Como se realizará, la presente descripción es capaz de otras modalidades y diferentes, y sus varios detalles son capaces de modificaciones en diversos aspectos obvios, todo sin apartarse de la

descripción. En consecuencia, los dibujos y la descripción deben considerarse de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

La presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

cada ---- es un único enlace cuando X^8 es CH_2 y está ausente cuando X^8 está ausente;

cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^1 y X^4 es N y no más de uno de X^2 y X^3 es N; o

X^1 es C, X^4 es N o C, y X^1 y X^4 junto con tres átomos adicionales seleccionados independientemente de carbono y nitrógeno forman un anillo aromático fusionado de 5 miembros; en donde el anillo aromático fusionado de 5 miembros se sustituye por 0-3 R^{10}, y cada uno de X^2 y X^3 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^2 y X^3 es N;

R^1 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -$C(O)NR^4R^5$ o -O-alquilo C_1-C_6;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausente; o

X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-3 R^6, $CH_2NR^6CH_2$ o $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 están ausentes; o

cada X^5 y X^6 es independientemente CH o C, sustituido con 0-1 R^6 y junto con uno a cuatro átomos adicionales seleccionados de carbono, nitrógeno y oxígeno, forman un anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros se sustituye con 0-2 R^8, y X^7 y X^8 están cada uno ausentes; o

X^5 es CH, X^6 es CH_2, X^7 es N, y X^5 y X^7 junto con tres a cuatro átomos adicionales, forman un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 6 miembros, en donde el anillo heterocíclico fusionado de 5 a 6 miembros se sustituye por R^8 de 0-2 y X^8 está ausente; o

X^5 y X^6 son cada uno CH, X^7 es CH_2 u O, y X^8 es CH_2;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, -CN, $-N(R^2)_2$, $-C(O)N(R^2)_2$, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o heterociclilo C_3-C_6; o

dos R^6 junto con un átomo de anillo forman un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6; o

R^6 junto con X^5 y el carbono de metileno adyacente a X^5 forman un anillo de ciclopropilo fusionado, y X^8 está ausente;

w es 0, 1, 2 o 3;

el anillo A es arilo, heteroarilo o cicloalquilo C_3-C_7;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 o haloalcoxilo C_1-C_6;

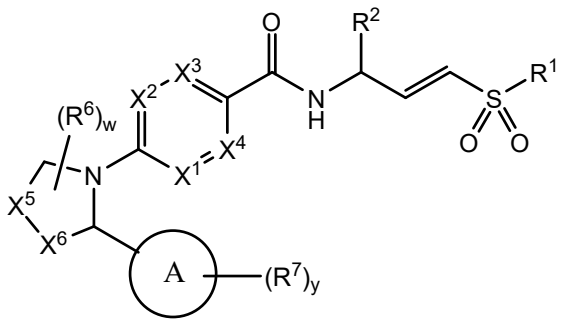
y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es independientemente halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_3-C_6, $-N(R^9)_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, alquileno $-R^9$ $-C_1$-C_3 o alquileno-O-R^9 $-C_1$-C_3;

cada R^9 es independientemente hidrógeno, -CN, $-CD_3$, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6; y

cada R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_3.

La presente descripción también proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(Ia)

en donde:

cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^1 y X^4 es N y no más de uno de X^2 y X^3 es N;

R^1 es alquilo C_1-C_6;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -$C(O)NR^4R^5$ o -O-alquilo C_1-C_6;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH o C, y junto con uno a cuatro átomos de carbono adicionales, forman un anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros se sustituye con 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

w es 0, 1, 2 o 3;

el anillo A es arilo, heteroarilo o cicloalquilo C_3-C_7;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), R^1 y R^2 son metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), uno de X^1 y X^4 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), uno de X^2 y X^3 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X^1 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X^3 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X^2 y X^4 son cada uno CR^3.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es CR^3.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), cada R^3 es independientemente hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, metilo o metoxi.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X^5 y X^6 son cada uno CH o C, y junto con uno a cuatro átomos de carbono adicionales, forman un anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros se sustituye con R^8 de 0-2.

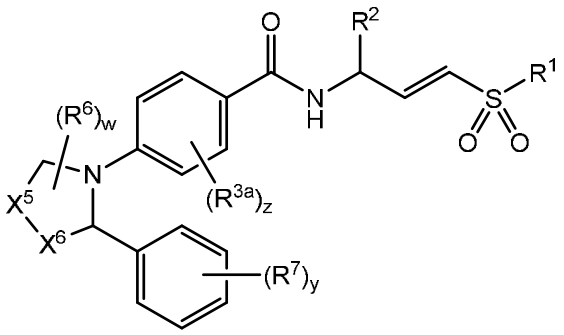
En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), cada R^8 es independientemente cloro o fluoro.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), cada R^6 es independientemente cloro, fluoro, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), cada R^7 es independientemente cloro, fluoro o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(IIa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

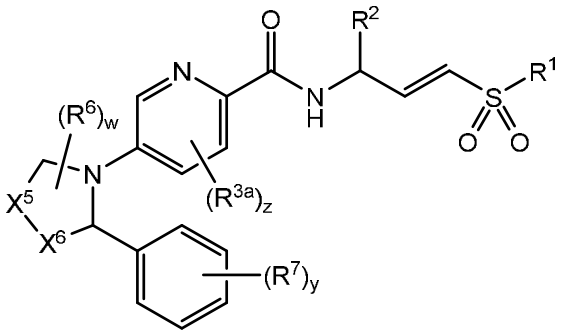
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(IIIa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

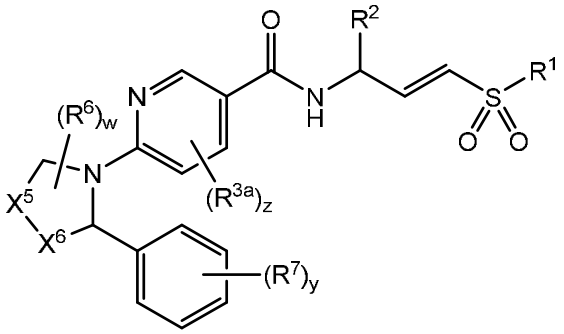
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IVa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(IVa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

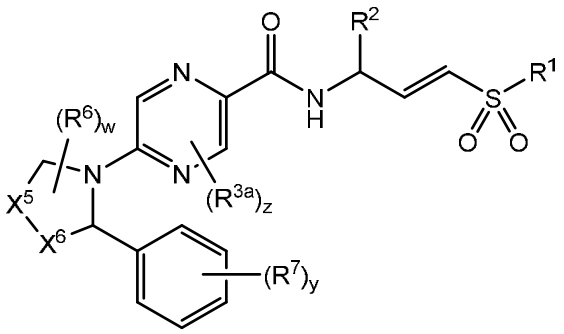
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Va), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(Va)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

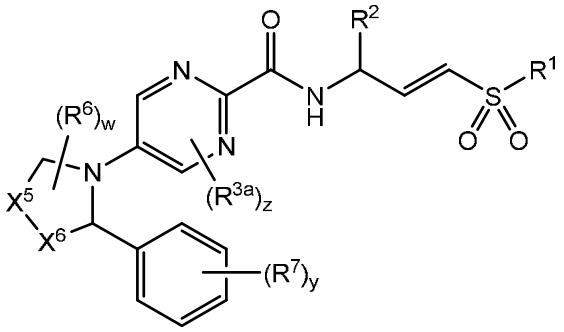
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(VIa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye opcionalmente por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

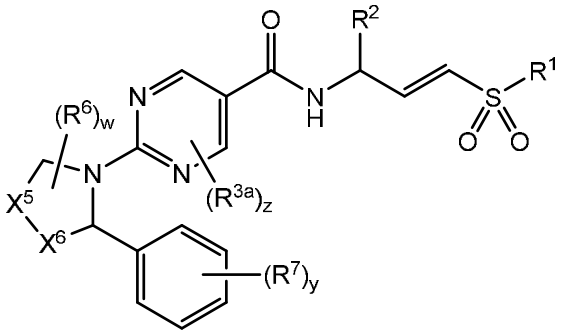
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VIIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(VIIa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

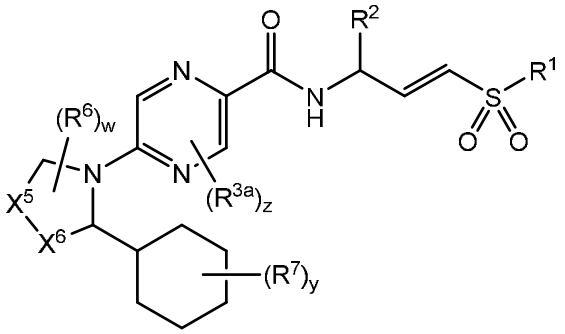
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VIIIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(VIIIa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

La presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) a (XII) o Fórmula (Ia) a (VIIIa) como se describió anteriormente,

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción proporciona un método para inhibir RAS-PI3K en un sujeto que necesita tal inhibición, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente de este.

La presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la enfermedad es cáncer.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo de cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón y cáncer de páncreas.

En algunas modalidades, la enfermedad o afección es una enfermedad o afección inmunológica.

En algunas modalidades, la afección inmunológica es la deficiencia de cicatrización de las heridas.

La presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa) para el tratamiento del cáncer.

En algunas modalidades, el uso del compuesto se usa para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón o cáncer de páncreas.

La presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa) para el tratamiento de una enfermedad o afección inmunológica.

En algunas modalidades, la afección inmunológica abordada por el uso es la deficiencia de cicatrización de las heridas.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad suficiente de un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula I(a) a un sujeto que lo necesita. En algunos aspectos, el sujeto es un sujeto humano. En algunos aspectos, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón y cáncer de páncreas.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona métodos para promover la cicatrización de las heridas, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia) en una cantidad suficiente para promover la cicatrización de las heridas.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa) en el tratamiento del cáncer o la promoción de la cicatrización de heridas.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa) en la formulación de un medicamento útil para el tratamiento del cáncer o la promoción de la cicatrización de heridas.

INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA

Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes mencionadas en esta descripción se incorporan en la presente descripción como referencia en la misma medida que si cada publicación, patente o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente para incorporarse como referencia. En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patentes incorporadas como referencia contradigan la descripción contenida en

la descripción, la descripción pretende reemplazar y/o prevalecer sobre cualquier material contradictorio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

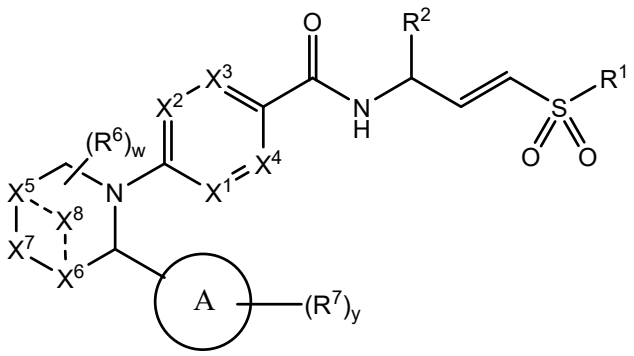
Las proteínas RAS son GTPasas pequeñas conocidas por su implicación en la oncogénesis. El RAS opera en una red de señalización compleja con múltiples activadores y efectores, lo que les permite regular funciones celulares tales como proliferación celular, diferenciación, apoptosis y senescencia. La fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) es una de las principales vías efectoras del RAS, que regula el crecimiento celular, la entrada en el ciclo celular, la supervivencia celular, la reorganización del citoesqueleto y el metabolismo. Es la implicación de esta vía en tumores humanos lo que ha atraído más la atención. PI3K ha demostrado ser necesaria para la transformación *in vitro* inducida por RAS. Los ratones con mutaciones en la subunidad catalítica PI3K p110α que bloquean su capacidad para interactuar con RAS son altamente resistentes a la tumorigénesis pulmonar inducida por KRAS endógena oncogénica y a la carcinogénesis cutánea inducida por HRAS. Estos animales también tienen un desarrollo retrasado de la vasculatura linfática.

En la presente descripción se describen compuestos y métodos para modular la actividad RAS-PI3K. Algunas modalidades se refieren a un compuesto o método para inhibir la actividad RAS-PI3K. Algunas modalidades, se refieren a un compuesto o método para activar la actividad RAS-PI3K. La modulación de la actividad RAS-PI3K puede ser *in vitro* o *in vivo*. El compuesto para modular RAS-PI3K puede formularse para su administración a un sujeto. La modulación RAS-PI3K puede realizarse en un sujeto.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades donde la actividad RAS-PI3K puede ser una preocupación. En algunas modalidades, el compuesto se usa para la cicatrización de heridas. En algunas modalidades, el compuesto se usa para el tratamiento del cáncer.

Compuestos de la descripción

La presente descripción proporciona un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(I)

en donde:

cada ---- es un único enlace cuando X^8 es CH_2 y está ausente cuando X^8 está ausente;

cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^1 y X^4 es N y no más de uno de X^2 y X^3 es N; o

X^1 es C, X^4 es N o C, y X^1 y X^4 junto con tres átomos adicionales seleccionados independientemente de carbono y nitrógeno forman un anillo aromático fusionado de 5 miembros; en donde el anillo aromático fusionado de 5 miembros se sustituye por 0-3 R^{10}, y cada uno de X^2 y X^3 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^2 y X^3 es N;

R^1 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6;

cada R^2 es independientemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -$C(O)NR^4R^5$ o -O-alquilo C_1-C_6;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausente; o

X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-3 R^6, $CH_2NR^6CH_2$ o $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 están ausentes; o

cada X^5 y X^6 es independientemente CH o C, sustituido con 0-1 R^6 y junto con uno a cuatro átomos adicionales seleccionados de carbono, nitrógeno y oxígeno, forman un anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros se sustituye con 0-2 R^8, y X^7 y X^8 están cada uno ausentes; o

X^5 es CH, X^6 es CH_2, X^7 es N, y X^5 y X^7 junto con tres a cuatro átomos adicionales, forman un anillo heterocíclico fusionado de 5 a 6 miembros, en donde el anillo heterocíclico fusionado de 5 a 6 miembros se sustituye por R^8 de 0-2 y X^8 está ausente; o

X^5 y X^6 son cada uno CH, X^7 es CH_2 u O, y X^8 es CH_2;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, -CN, $-N(R^2)_2$, $-C(O)N(R^2)_2$, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o heterociclilo C_3-C_6; o

dos R^6 junto con un átomo de anillo forman un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6; o

R^6 junto con X^5 y el carbono de metileno adyacente a X^5 forman un anillo de ciclopropilo fusionado, y X^8 está ausente;

w es 0, 1, 2 o 3;

el anillo A es arilo, heteroarilo o cicloalquilo C_3-C_7;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6 o haloalcoxilo C_1-C_6;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es independientemente halógeno, -CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, alcoxilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_3-C_6, $-N(R^9)_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, -alquileno C_1-C_3-R^9 o -alquileno C_1-C_3-O-R^9;

cada R^9 es independientemente hidrógeno, -CN, $-CD_3$, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6; y

cada R^{10} es independientemente alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), cada uno de R^1 y R^2 es independientemente metilo o ciclopropilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), uno de X^1 y X^4 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), uno de X^2 y X^3 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^3 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^1 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^4 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^2 y X^4 son cada uno CR^3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es CR^3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^1 es C, X^4 es N o C, X^1 y X^4 junto con tres átomos adicionales seleccionados independientemente de carbono y nitrógeno forman un anillo aromático fusionado de 5 miembros, en donde el anillo aromático fusionado de 5 miembros se sustituye con 0-1 R^{10}, y X^2 y X^3 son cada uno CR^3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), cada R^3 es independientemente hidrógeno, cloro, fluoro, metilo, metoxi, $-CF_2$, $-CF_3$ o -CN.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausentes.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-2 R^6, $CH_2NR^6CH_2$, o $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 está ausente.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), cada X^5 y X^6 es independientemente CH o C, sustituido con 0-1 R^6 y junto con uno a cuatro átomos adicionales seleccionados de carbono, nitrógeno y oxígeno, forman un anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros se sustituye con 0-2 R^8, y X^7 y X^8 están cada uno ausentes. Por ejemplo, en algunas de tales modalidades, X^5 y X^6 son cada uno CH, sustituidos con 0-1 R^6 y junto con un átomo de carbono adicional forman un

anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye con 0-2 R^8.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^5 es CH, X^6 es CH_2, X^7 es N y X^5 y X^7 junto con cuatro átomos adicionales seleccionados de carbono y oxígeno, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros fusionado y X^8 está ausente.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), X^5 y X^6 son cada uno CH, X^7 es CH_2 u O, y X^8 es CH_2.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), cada R^6 es independientemente fluoro, cloro, oxo, -CN, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o heterociclilo C_3-C_6; o dos R^6 junto con un átomo de anillo forman un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), cada R^7 es independientemente fluoro, cloro, -OCH_3, -CF_3, -OCF_3 o alquilo C_1-C_3.

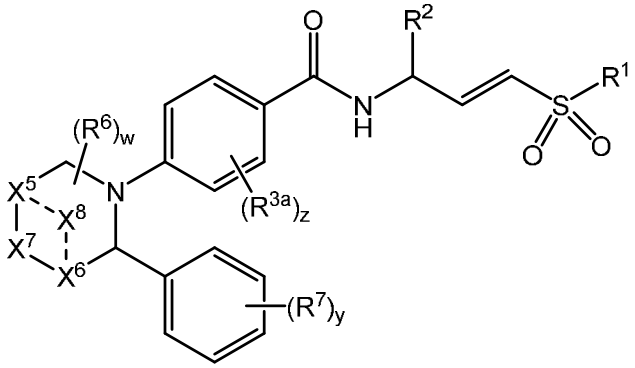
En algunas modalidades de la Fórmula (I), cada R^8 es independientemente fluoro, cloro, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, ciclopropilo, oxetanilo, -$N(R^9)_2$, -$C(O)N(R^9)_2$, -$C(O)R^9$, -$C(O)OR^9$, -alquileno C_1-C_3-R^9 o -alquileno C_1-C_3-O-R^9.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el anillo A es piridinilo o ciclohexilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), R^{10} es metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (II), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(II)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausente; o

X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-2 R^6, $CH_2NR^6CH_2$ o $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 están ausentes; o

X^5 y X^6 son cada uno CH, sustituidos con 0-1 R^6 y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye con 0-2 R^8, y X^7 y X^8 están cada uno ausentes;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o dos R^6 junto con un átomo de anillo que forma un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6;

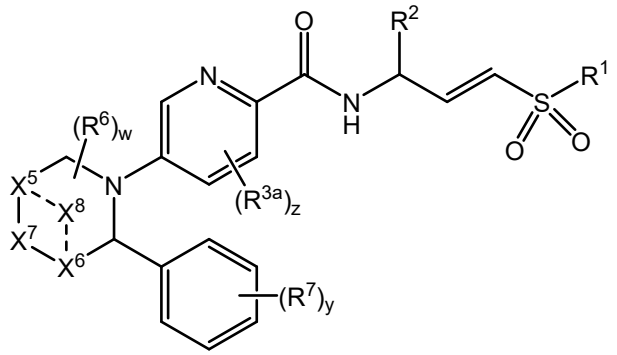
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es independientemente halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (III), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(III)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausente; o

X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-2 R^6, $CH_2NR^6CH_2$ o $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 están ausentes; o

X^5 y X^6 son cada uno CH, sustituidos con 0-1 R^6 y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye con 0-2 R^8; y X^7 y X^8 están cada uno ausentes;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o dos R^6 junto con un átomo de anillo que forma un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6;

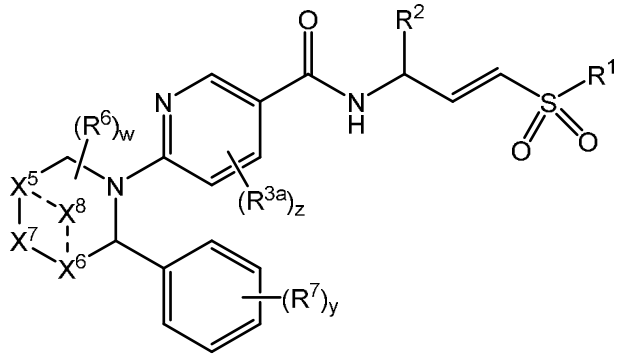
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es independientemente halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(IV)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausente; o

X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-2 R^6, $CH_2NR^6CH_2$ o $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 están ausentes; o

X^5 y X^6 son cada uno CH, sustituidos con 0-1 R^6 y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye con 0-2 R^8; y X^7 y X^8 están cada uno ausentes;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o dos R^6 junto con un átomo de anillo que forma un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6;

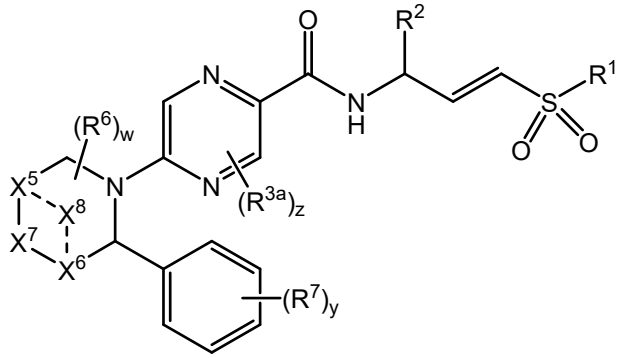
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es independientemente halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(V)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausente; o

X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-2 R^6, $CH_2NR^6CH_2$ o $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 están ausentes; o

cada X^5 y X^6 es independientemente CH o C, sustituido con 0-1 R^6 y junto con uno a cuatro átomos adicionales seleccionados de carbono, nitrógeno y oxígeno, forman un anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros se sustituye con 0-2 R^8, y X^7 y X^8 están cada uno ausentes; o

X^5 es CH, X^6 es CH_2, X^7 es N y X^5 y X^7 junto con cuatro átomos adicionales seleccionados de carbono y oxígeno, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros fusionado y X^8 está ausente; o

X^5 y X^6 son cada uno CH, X^7 es CH_2 u O, y X^8 es CH_2;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, -CN, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_3-C_6, o dos R^6 junto con un átomo de anillo forman un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6; o

R^6 junto con X^5 y el carbono de metileno adyacente a X^5 forman un anillo de ciclopropilo fusionado, y X^8 está ausente;

w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3 o haloalcoxilo C_1-C_3;

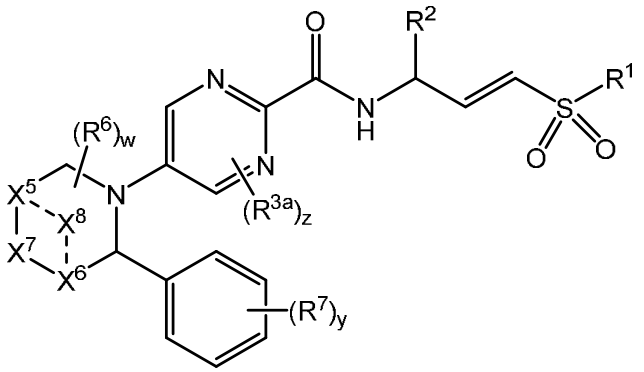
y es 0, 1, 2 o 3;

cada R^8 es independientemente halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_3-C_6, $-N(R^9)_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, -alquileno C_1-C_3-R^9 o -alquileno C_1-C_3-O-R^9; y

cada R^9 es independientemente hidrógeno, -CN, $-CD_3$, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6.

En algunas modalidades de la Fórmula (V), X^5 y X^6 son cada uno CH, sustituidos con 0-1 R^6 y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye con 0-2 R^8.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(VI)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausente; o

X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-2 R^6, $CH_2NR^6CH_2$ o $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 están ausentes; o

X^5 y X^6 son cada uno CH, sustituidos con 0-1 R^6 y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye con 0-2 R^8; y X^7 y X^8 están cada uno ausentes;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, -CN, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o dos R^6 junto con un átomo de anillo que forma un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6;

w es 0, 1 o 2;

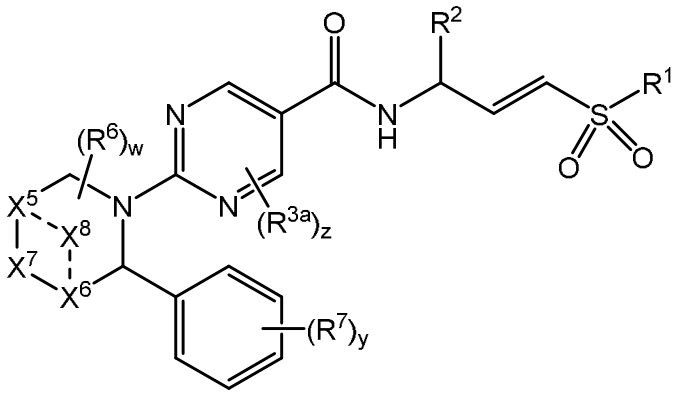
cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3;

cada R^8 es independientemente halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -alquileno C_1-C_3-O-R^9; y

R^9 es alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VII), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(VII)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausente; o

X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-2 R^6, $CH_2NR^6CH_2$ o $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 están ausentes; o

X^5 y X^6 son cada uno CH, sustituidos con 0-1 R^6 y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye con 0-2 R^8; y X^7 y X^8 están cada uno ausentes;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o dos R^6 junto con un átomo de anillo que forma un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6;

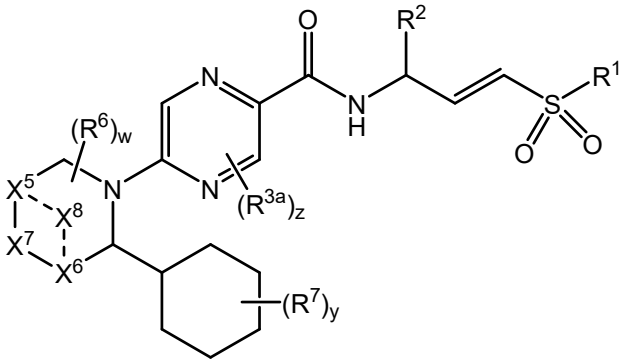
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es independientemente halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VIII), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(VIII)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausente; o

X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-2 R^6, $CH_2NR^6CH_2$ o $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 están ausentes; o

X^5 y X^6 son cada uno CH, sustituidos con 0-1 R^6 y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye con 0-2 R^8; y X^7 y X^8 están cada uno ausentes;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o dos R^6 junto con un átomo de anillo que forma un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6;

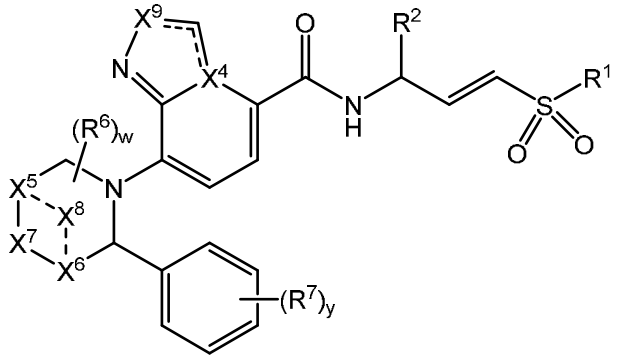
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es independientemente halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IX), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(IX)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

X^4 es C o N;

X^9 es CH o NR^{10};

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, y X^7 y X^8 están cada uno ausente;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o dos R^6 junto con un átomo de anillo que forma un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6;

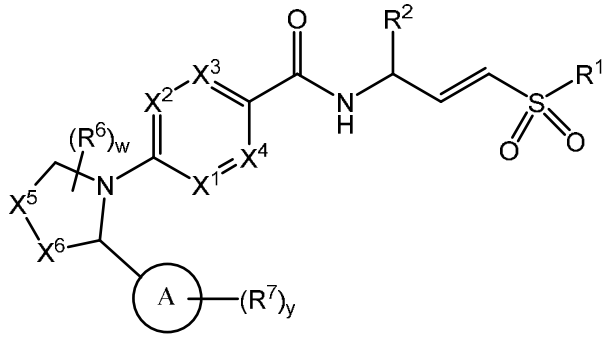
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

R^{10} es alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (X), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(X)

en donde:

cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^1 y X^4 es N y no más de uno de X^2 y X^3 es N; o

X^1 es C, X^4 es N o C, y X^1 y X^4 junto con tres átomos adicionales seleccionados independientemente de carbono y nitrógeno forman un anillo aromático fusionado de 5 miembros; en donde el anillo aromático fusionado de 5 miembros se sustituye por 0-1 R^{10}, y cada uno de X^2 y X^3 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^2 y X^3 es N;

R^1 es alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

X^5 y X^6 son cada uno CH_2, sustituidos con 0-2 R^6, o

cada X^5 y X^6 es independientemente CH o C, sustituido con 0-1 R^6 y junto con uno a cuatro átomos adicionales seleccionados de carbono, nitrógeno y oxígeno, forman un anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros se sustituye con 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, -CN, $-N(R^2)_2$, $-C(O)N(R^2)_2$, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6 o heterociclilo C_3-C_6, o

dos R^6 junto con un átomo de anillo forman un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6; o

R^6 junto con X^5 y el carbono de metileno adyacente a X^5 forman un anillo de ciclopropilo fusionado, y X^8 está ausente;

w es 0, 1 o 2;

el anillo A es arilo, heteroarilo de 6 miembros o cicloalquilo C_6;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3 o haloalcoxilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3;

cada R^8 es independientemente halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_3-C_6, $-N(R^9)_2$, $-C(O)N(R^9)_2$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, -alquileno C_1-C_3-R^9 o -alquileno C_1-C_3-O-R^9;

cada R^9 es independientemente hidrógeno, -CN, $-CD_3$, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6; y

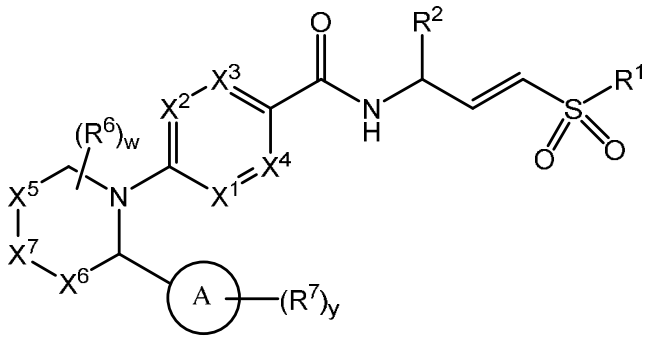
R^{10} es alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (X), cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^1 y X^4 es N y no más de uno de X^2 y X^3 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (X), X^5 y X^6 son cada uno CH, sustituidos con 0-1 R^6 y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye con 0-2 R^8.

En algunas modalidades de la Fórmula (X), el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (XI), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(XI)

en donde:

cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^1 y X^4 es N y no más de uno de X^2 y X^3 es N;

R^1 es alquilo C_1-C_3 o cicloalquilo C_3-C_6;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

X^5, X^6 y X^7 juntos son $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$, sustituido con 0-2 R^6, $CH_2NR^6CH_2$ o $C(O)NR^6CH_2$ o

X^5 es CH, X^6 es CH_2, X^7 es N y X^5 y X^7 junto con cuatro átomos adicionales seleccionados de carbono y oxígeno, forman un anillo heterocíclico de 6 miembros fusionado;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, -CN, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, heterociclilo C_3-C_6 o dos R^6 junto con un átomo de anillo que forma un anillo espirocíclico C_3-C_6 o un anillo espiroheterocíclico C_3-C_6;

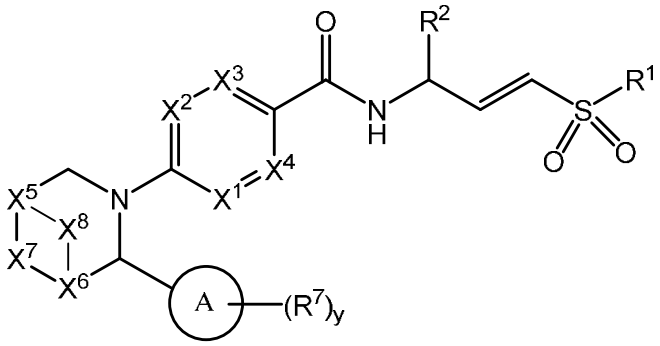
anillo A es arilo,

w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3; y

y es 0, 1, 2 o 3,

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto es un compuesto de la Fórmula (XII), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(XII)

en donde:

cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^1 y X^4 es N y no más de uno de X^2 y X^3 es N;

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, -CN, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

X^5 y X^6 son cada uno CH, X^7 es CH_2 u O, y X^8 es CH_2;

el anillo A es arilo;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o alcoxilo C_1-C_3; y

y es 0, 1, 2 o 3,

En algunas modalidades de la Fórmula (I), el compuesto se selecciona del grupo de:

4-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((R)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

(E)-4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;

4-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

N-((R,E)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(o-tolil)piperidin-1-il)benzamida;

2-Fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((*R)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((*S)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(o-tolil)piperidin-1-il)benzamida;

2-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((*R)-2-(o-tolil)piperidin-1-il)benzamida;

2-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((*S)-2-(o-tolil)piperidin-1-il)benzamida;

2-Fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((*S)-2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(o-tolil)pirrolidin-1-il)benzamida;

2-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((*S)-2-(o-tolil)pirrolidin-1-il)benzamida;

2-Fluoro-4-(3-(2-fluorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

(S,E)-4-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida;

3-Fluoro-5-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*R)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*S)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

3-Fluoro-5-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

3-Fluoro-5-((*R)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

3-Fluoro-5-((*S)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

2-Fluoro-4-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((*R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((*S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((2*R,4*S)-2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((2*R,4*S)-4-metil-2-fenilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((2*S,4*R)-2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((2*S,4*R)-4-metil-2-fenilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

3-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(o-tolil)piperidin-1-il)picolinamida;

3-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*S)-2-(o-tolil)piperidin-1-il)picolinamida;

5-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*R)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*S)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

3-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(o-tolil)pirrolidin-1-il)picolinamida;

3-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*S)-2-(o-tolil)pirrolidin-1-il)picolinamida;

5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*S)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

4-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

4-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(3-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-(2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

4-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((*R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

2-Fluoro-4-((*S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2,5-difluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2,5-difluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

4-((*S)-3-(2,4-Diclorofenil)morfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-3-(2,4-Diclorofenil)morfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-1-(2-Clorofenil)isoindolin-2-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-1-(2-Clorofenil)isoindolin-2-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

6-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

4-((*R)-2-(2-Clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-1-(2-Clorofenil)-3-oxoisoindolin-2-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-ciano-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(3-(2-Clorofenil)tiomorfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

4-(2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2,4-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Clorofenil) piperidin-1-il)-N-((R, E)-4-(metilsulfonil) but-3-en-2-il) pirimidina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Clorofenil) piperidin-1-il)-N-((R, E)-4-(metilsulfonil) but-3-en-2-il) pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

4-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(etilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fluorobenzamida;

5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-(rac-(1*S,2*R,5*R)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

4-(rac-(2*R,4*R)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((2*S,4*S)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(rac-(2*S,4*R)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

N-((R,E)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(o-tolil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida

N-((R,E)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*S)-2-(o-tolil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

N-((R,E)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida;

N-((R,E)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*R)-2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida;

N-((R,E)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*S)-2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2,3-Diclorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2,3-Diclorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1R,2S,5S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1R,2S,5S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

6-((1R,2S,5S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

5-(rac-(1*S,2*R,5*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(etilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2-Fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-3-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(3-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-3-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)morfolino)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(rac-(1*S,2*R,5*R)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(rac-(1*S,2*R,5*R)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(rac-(1*S,2*S,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(rac-(1*S,2*R,5*R)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(6-(2-Clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-6-(2-Clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(rac-(1*S,2*R,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

6-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*R)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

2-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida;

6-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metoxi-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*R)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*R)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*S)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

6-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-N-((R, E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

5-((S)-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(rac-(2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((2*R,5*R)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

6-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

4-((*R)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2,4-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2,4-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

3-Fluoro-5-((*S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

2-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((*S)-3-(2,3,4-trifluorofenil)morfolino)benzamida;

2-Fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((*R)-3-(2,3,4-trifluorofenil)morfolino)benzamida;

4-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

4-(rac-(1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

6-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((E,1R)-1-metil-3-metilsulfonil-alil)piridina-3-carboxamida;

4-(2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((2*S,4*S)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((2*S,4*R)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((2*S,4*S)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((2*S,4*R)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((2*R,4*S)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-((*R)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-((*R)-2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-((*S)-2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

6-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

4-(3-(2-Clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

4-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

4-(2-(2-Clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

4-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-2-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-(trifluorometil)picolinamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((1R,2S,5S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

8-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)imidazo[1.2-a]piridina-5-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

N-((R,E)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida;

N-((R,E)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

N-((R,E)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1*S,2*R,5*R)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida;

N-((R,E)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1*R,2*S,5*S)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

7-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2H-indazol-4-carboxamida;

5-((3a*S,4*S,6a*R)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((3a*R,4*R,6a*S)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,3a*R,6a*S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-ciclopropilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-(2-(2-Clorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,3a*S,6a*S)-5-Acetil-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,3a*R,6a*S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,3a*R,6a*S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,3a*R,6a*S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

(3a*S,4*S,6a*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo;

5-((1*S,3a*R,6a*S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*S,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((7*S,9a*R)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((7*R,9a*S)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-6-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

(1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N,N-dimetil-3-(5-(((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida;

(1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N,N-dimetil-3-(5-(((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

N-((R,E)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

(1*R,2*S,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-N,N-dimetil-3-(5-(((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((3a*S,4*R,6a*R)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((3a*R,4*S,6a*S)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,4*S,5*R)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2,6-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-6,6-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-6,6-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1S,2S,5R,6S)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,3*S,5*S)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,3*R,5*S)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Clorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Clorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-6-(2,3-Difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-6-(2,3-Difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((3a*S,4*R,6a*R)-4-(2,3-Difluorofenil)tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((3a*R,4*S,6a*S)-4-(2,3-Difluorofenil)tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,3a*S,6a*R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,3a*R,6a*S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,3a*S,6a*R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,3a*R,6a*S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((*S)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((rac-(1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-6-Ciano-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1R,2S,5S,6S)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,4*S,5*R)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,4*R,5*S)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropil-5-oxopiperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-6-Ciano-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-1-(2,3-Difluorofenil)isoindolin-2-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-1-(2,3-Difluorofenil)isoindolin-2-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

4-(Difluorometil)-5-((1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

4-(Difluorometil)-5-((1*S,2*R,5*R,6*R)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S,6*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R,6*R)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((7*R,9a*R)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((2*R,4*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((2*S,4*S)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((2*S,4*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((2*S,5*R)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

6-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)nicotinamida;

6-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

6-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

6-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida;

5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((3a*S,4*R,6a*R)-4-(2-Clorofenil)tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((3a*R,4*S,6a*S)-4-(2-Clorofenil)tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((2*R,4*S)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((2*S,4*S)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((2*S,4*S)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((2*R,4*S)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida;

5-((S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1R,2S,5S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1S,2R,5R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-metil-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1*S,2*R,5*R,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1R,2S,5S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((E)-4-(metilsulfonil)alil)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1R,2S,5S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1R,2S,5S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((S,E)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

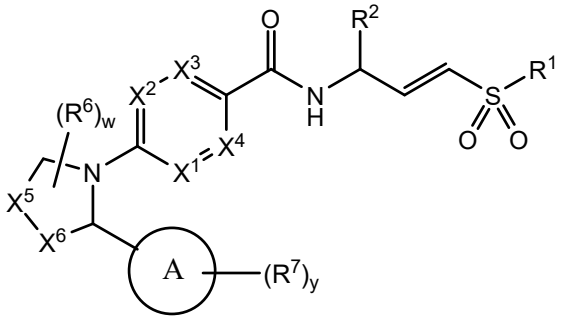
5-((1R,2S,5S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-2-carboxamida;

5-((1R,2S,5S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida; y

5-((1S,2R,5R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-((R,E)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

La presente descripción también proporciona un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(Ia)

en donde:

cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es independientemente CR^3 o N, en donde no más de uno de X^1 y X^4 es N y no más de uno de X^2 y X^3 es N;

R^1 es alquilo C_1-C_6;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

cada R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, CN, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, -$C(O)NR^4R^5$ o -O-alquilo C_1-C_6;

cada uno de R^4 y R^5 es independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_6;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH o C, y junto con uno a cuatro átomos de carbono adicionales, forman un anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros se sustituye con 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

w es 0, 1, 2 o 3;

el anillo A es arilo, heteroarilo o cicloalquilo C_3-C_7;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6 o alcoxilo C_1-C_6.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), R^1 y R^2 son metilo.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), uno de X^1 y X^4 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), uno de X^2 y X^3 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X^1 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X^3 es N.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X^2 y X^4 son cada uno CR^3.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), cada uno de X^1, X^2, X^3 y X^4 es CR^3.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), cada R^3 es independientemente hidrógeno, cloro, fluoro, ciano, metilo o metoxi.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$, $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), X^5 y X^6 son cada uno CH o C, y junto con uno a cuatro átomos de carbono adicionales, forman un anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros, en donde el anillo saturado o aromático fusionado de 3 a 6 miembros se sustituye con R^8 de 0-2.

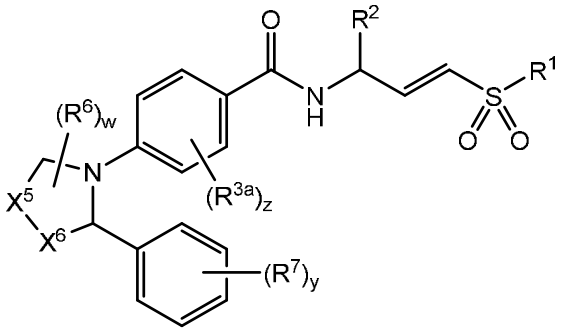
En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), cada R^8 es independientemente cloro o fluoro.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), cada R^6 es independientemente cloro, fluoro, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o hidroxialquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), cada R^7 es independientemente cloro, fluoro o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades de la Fórmula (Ia), el anillo A es fenilo.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(IIa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

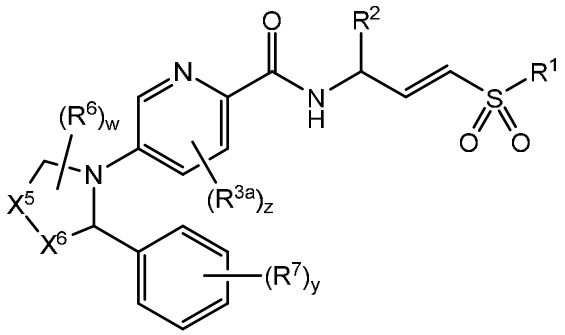
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IIIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(IIIa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

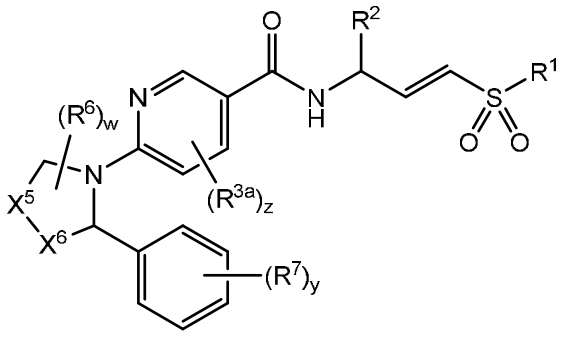
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (IVa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(IVa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

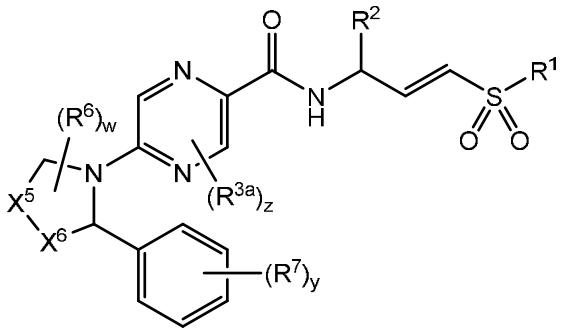
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Va), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(Va)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

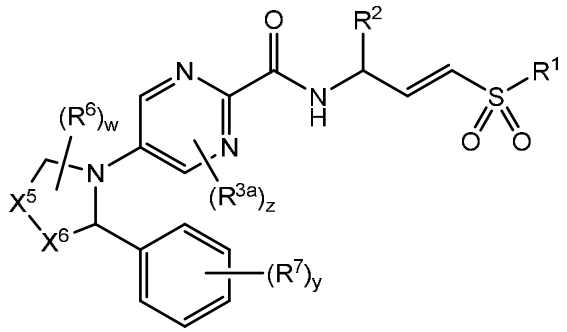
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(VIa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye opcionalmente por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

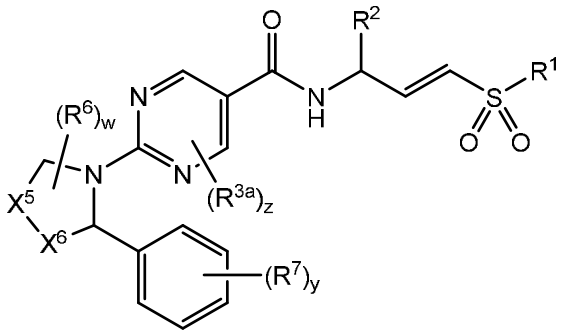
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VIIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(VIIa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

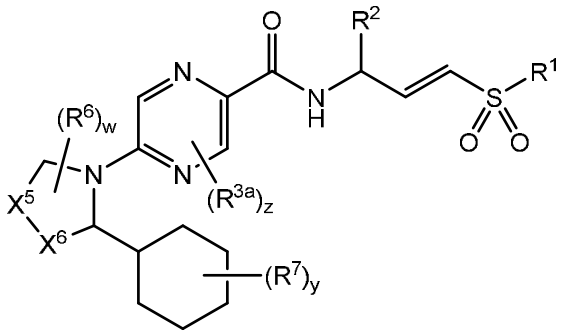
w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (VIIIa), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este:



(VIIIa)

en donde:

R^1 es alquilo C_1-C_3;

R^2 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3;

cada R^{3a} es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3 o -O-alquilo C_1-C_3;

z es 0, 1 o 2;

X^5 es CH_2, en donde X^5 y X^6 juntos son CH_2CH_2, $CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, CH_2OCH_2, $CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2$, CH_2SCH_2, $CH_2SCH_2CH_2$, $CH_2CH_2SCH_2$ $CH_2C(O)CH_2$ o $CH_2S(O)CH_2$; o

X^5 y X^6 son cada uno CH y junto con un átomo de carbono adicional forman un anillo de ciclopropilo fusionado, en donde el anillo de ciclopropilo fusionado se sustituye por 0-2 R^8;

cada R^6 es independientemente halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3, alcoxilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, hidroxialquilo C_1-C_3, cicloalquilo C_3-C_6, espirociclilo C_3-C_6 o espiroheterociclilo C_3-C_6;

w es 0, 1 o 2;

cada R^7 es independientemente halógeno, alquilo C_1-C_3 o haloalquilo C_1-C_3;

y es 0, 1, 2 o 3; y

cada R^8 es halógeno o alquilo C_1-C_3.

La presente descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) a (XII) o Fórmula (Ia) a (VIIIa) como se describió anteriormente, o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

La presente descripción proporciona un método para inhibir RAS-PI3K en un sujeto que necesita tal inhibición, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa), o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente de este.

La presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa) o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, la enfermedad es cáncer.

En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo de cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de esófago, cáncer de ovario,

cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón y cáncer de páncreas.

En algunas modalidades, la enfermedad o afección es una enfermedad o afección inmunológica.

En algunas modalidades, la afección inmunológica es la deficiencia de cicatrización de las heridas.

La presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa) para el tratamiento del cáncer.

En algunas modalidades, el uso del compuesto se usa para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón o cáncer de páncreas.

La presente descripción proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa) para el tratamiento de una enfermedad o afección inmunológica.

En algunas modalidades, la afección inmunológica abordada por el uso es la deficiencia de cicatrización de las heridas.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad suficiente de un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia) a un sujeto que lo necesita. En algunos aspectos, el sujeto es un sujeto humano. En algunos aspectos, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón y cáncer de páncreas.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona métodos para promover la cicatrización de las heridas, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia) en una cantidad suficiente para promover la cicatrización de las heridas.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa) en el tratamiento del cáncer o la promoción de la cicatrización de heridas.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona el uso de los compuestos de la Fórmula (I) a (XII) o la Fórmula (Ia) a (VIIIa) en la formulación de un medicamento útil para el tratamiento del cáncer o la promoción de la cicatrización de heridas.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un método para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad suficiente de un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia) a un sujeto que lo necesita. En algunos aspectos, el sujeto es un sujeto humano. En algunos aspectos, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón y cáncer de páncreas.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona métodos para promover la cicatrización de las heridas, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en la presente descripción, tal como un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia) en una cantidad suficiente para promover la cicatrización de las heridas.

Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en la presente descripción. A lo largo de la descripción, los grupos y sustituyentes de estos son elegidos por un experto en el campo para proporcionar restos y compuestos estables.

Formas adicionales de compuestos

En algunos aspectos, un compuesto descrito en la presente descripción posee uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente descripción incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como también las mezclas apropiadas de

estas. Además, los compuestos pueden existir como atropisómeros. Los compuestos y métodos proporcionados en la presente descripción incluyen todos los isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como también las mezclas apropiadas de estos. En ciertas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se preparan como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisómeros, que separan los diastereómeros y recuperan los enantiómeros ópticamente puros. En algunas modalidades, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diastereómeros covalentes de los compuestos descritos en la presente descripción. En otra modalidad, los diastereómeros se separan mediante técnicas de separación/resolución en base a las diferencias en la solubilidad. En otras modalidades, la separación de estereoisómeros se realiza mediante cromatografía o mediante la formación de sales diastereoméricas y la separación mediante recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de estas. Jacques J., et al., “Enantiomers, Racemates and Resolutions”, John Wiley and Sons, Inc., 1981. En un aspecto, los estereoisómeros se obtienen mediante síntesis estereoselectiva.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se preparan como profármacos. Un “profármaco” se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el original no. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. En algunas modalidades, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad eficaz en agua. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descrito en la presente descripción, que se administra como un éster (el “profármaco”) para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad, pero que luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo

adicional de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. En ciertas modalidades, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas modalidades, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto.

En un aspecto, los profármacos se diseñan para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar los efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de la farmacocinética, procesos farmacodinámicos y metabolismo del fármaco *in vivo*, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, es posible el diseño de profármacos del compuesto. (ver, por ejemplo, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach,* Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Rooseboom *et al.*, *Pharmacological Reviews*, 56:53–102, 2004; Aesop Cho, “Recent Advances in Oral Prodrug Discovery”, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Vol. 41, 395-407, 2006; T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series).

En algunas modalidades, algunos de los compuestos descritos en la presente descripción pueden ser un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

En algunas modalidades, los sitios en la porción de anillo aromático de los compuestos descritos en la presente descripción son susceptibles a varias reacciones metabólicas. Por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de anillo aromático reducirá, minimizará o eliminará esta vía metabólica. En modalidades específicas, el sustituyente apropiado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a las reacciones metabólicas es, a modo de ejemplo solamente, un halógeno, o un grupo alquilo.

En otra modalidad, los compuestos descritos en la presente descripción se etiquetan isotópicamente (por ejemplo, con un radioisótopo) o por otro medio, que incluye, entre otros, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, etiquetas bioluminiscentes, o etiquetas quimioluminiscentes.

Los compuestos descritos en la presente descripción, en algunas modalidades, se usan en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C y/o ^{14}C. En una modalidad particular, el compuesto se deutera en al menos una posición. Tales formas deuteradas pueden hacerse mediante el procedimiento descrito en las patentes de Estados Unidos núms. 5,846.514, y 6,334.997. Como se describe en las patentes de Estados Unidos núms. 5,846.514 y 6,334.997, la deuteración puede mejorar la estabilidad o eficacia metabólica, aumentando así la duración de la acción de los fármacos.

A menos que se indique de cualquier otra manera, los compuestos descritos en la presente descripción pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente descripción.

Los compuestos de la presente descripción contienen opcionalmente proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden marcarse con isótopos, tales como por ejemplo**,** deuterio (^{2}H), tritio (^{3}H), yodo-125 (^{125}I) o carbono14 (^{14}C). Se contempla la sustitución isotópica con ^{2}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}C, ^{12}N, ^{13}N, ^{15}N, ^{16}N, ^{16}O, ^{17}O, ^{14}F, ^{15}F, ^{16}F, ^{17}F, ^{18}F, ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S, ^{36}S, ^{35}Cl, ^{37}Cl, ^{79}Br, ^{81}Br y ^{125}I. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivas o no, se abarcan dentro del alcance de la presente invención.

En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, uno o más de los grupos R^{1}, R^{2}, R^{3}, R^{4}, R^{5}, R^{5}, R^{6}, R^{7}, R^{8} comprenden deuterio a un porcentaje mayor que la abundancia natural de deuterio.

En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, uno o más hidrógenos se reemplazan con uno o más deuterios en uno o más de los siguientes grupos R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^5, R^6, R^7, R^8.

En algunas modalidades de un compuesto descrito en la presente descripción, la abundancia de deuterio en cada uno de R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^5, R^6, R^7, R^8 es independientemente al menos 1 %, al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o 100 % de una cantidad total de hidrógeno y deuterio.

En ciertas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción tienen algunos o todos los átomos de ^1H reemplazados con átomos de ^2H. Los métodos de síntesis para compuestos que contienen deuterio se conocen en la técnica e incluyen, a manera de ejemplo no limitante solamente, los siguientes métodos sintéticos.

Los compuestos sustituidos con deuterio se sintetizan usando varios métodos tales como los descritos en: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] **2000**, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermedios, Tetrahedron, **1989**, 45(21), 6601-21; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., **1981**, 64(1-2), 9-32.

Los materiales de partida deuterados están fácilmente disponibles y se someten a los métodos sintéticos descritos en la presente descripción para proporcionar la síntesis de compuestos que contienen deuterio. Hay una gran cantidad de reactivos que contienen deuterio y bloques básicos disponibles comercialmente de proveedores químicos, tales como Aldrich Chemical Co.

En modalidades adicionales o adicionales, los compuestos descritos en la presente descripción se metabolizan tras la administración a un organismo que necesita producir un metabolito que luego se usa para producir un efecto deseado, que incluye un efecto terapéutico deseado.

“Farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente descripción, se refiere a un material, tal como un portador o diluyente, que no anula la actividad biológica o propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos no deseados o interactuar de una manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que se contiene.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen al hacer reaccionar un compuesto descrito en la presente descripción con ácidos. Las sales farmacéuticamente aceptables también se obtienen mediante la reacción de un compuesto descrito en la presente descripción con una base para formar una sal.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden formarse como, y/o usarse como, sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, entre otros: (1) sales de adición de ácido, formado mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un: ácido inorgánico, tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico farmacéuticamente aceptable, y similares; o con un ácido orgánico, tal como, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4’-metilenobis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, ácido butírico, ácido fenilacético, ácido fenilbutírico, ácido

valproico, y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion de metal, p. ej., un ion de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ion de tierra alcalino (por ejemplo, magnesio, o calcio), o un ion de aluminio. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente descripción pueden coordinarse con una base orgánica, tal como, entre otros, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, diciclohexilamina, tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos en la presente descripción pueden formar sales con aminoácidos tales como, entre otros, arginina, lisina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables usadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido, incluyen, entre otros, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente, particularmente solvatos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse o formarse convenientemente durante los procesos descritos en la presente descripción. Además, los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden existir en formas no solvatadas así como también solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en la presente descripción.

Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, se proporciona en la presente descripción un compuesto de la Fórmula (I) o Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de

este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este, para su uso en la fabricación de un medicamento.

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, el compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia), o sales farmacéuticamente aceptables de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este) se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción puede encontrarse, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19,° ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7,° ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999), incorporado en la presente descripción como referencia para dicha descripción.

Una composición farmacéutica, como se usa en la presente descripción, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente descripción con otros componentes químicos (es decir, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como portadores, excipientes, aglutinantes, agentes de relleno, agentes de suspensión, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, agentes desintegrantes, agentes dispersantes, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizadores, agentes humectantes, plastificantes, estabilizadores, potenciadores de penetración, agentes humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes, o una o más combinación de estos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente descripción son administrables a un sujeto de una variedad de maneras mediante múltiples vías de administración, que incluyen, entre otros, vías de administración orales, parenterales (por ejemplo, intravenosas, subcutáneas, intramusculares, inyecciones intramedulares, intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas, inyecciones intranasales), intranasales, bucales, tópicas o transdérmicas. Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente descripción incluyen, entre otros, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, pastillas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multipartículas, y mezcla de formulaciones de liberación inmediata y controlada.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se administran por vía oral.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se administran por vía tópica. En tales modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción se formula en una variedad de composiciones tópicamente administrables, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, fregados, frotamientos, frotis, barras medicadas, medicadas, bálsamos, cremas o ungüentos. En un aspecto, los compuestos descritos en la presente descripción se administran tópicamente a la piel.

En otro aspecto, los compuestos descritos en la presente descripción se administran por inhalación.

En otro aspecto, los compuestos descritos en la presente descripción se formulan para la administración intranasal. Tales formulaciones incluyen aerosoles nasal, nebulizaciones nasales y similares.

En otro aspecto, los compuestos descritos en la presente descripción se formulan como gotas oculares.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente son modalidades adicionales en las que la cantidad eficaz del compuesto descrito en la presente descripción es: (a) se administra sistémicamente al mamífero; y/o (b) se administran por vía oral al mamífero; y/o (c) se administran por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) se administran por inhalación al mamífero; y/o (e) se administran mediante administración nasal al mamífero; o y/o (f) se administran mediante inyección al mamífero; y/o (g) se administran tópicamente al mamífero; y/o (h) se administran mediante administración oftálmica; y/o (i) se administran por vía rectal al mamífero; y/o (j) se administran de forma no sistémica o local al mamífero.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente se encuentran modalidades adicionales que comprenden administraciones únicas de la cantidad eficaz del compuesto descrito en la presente descripción, que incluyen modalidades adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces a lo largo de un día; (iii) el compuesto se administra continuamente; o (iv) el compuesto se administra constantemente.

En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente se encuentran modalidades adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad eficaz del compuesto descrito en la presente descripción, que incluye modalidades adicionales en las que (i) el compuesto se administra continuamente o intermitentemente: como en una dosis única; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En modalidades adicionales o alternativas, el método comprende un descanso farmacológico, en donde la administración del compuesto descrito en la presente descripción se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final del festivo del fármaco, se reanuda la dosificación del compuesto. En una modalidad, la duración del descanso farmacológico varía de 2 días a 1 año.

En ciertas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción se administra de manera local en lugar de sistémica.

En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción se administra tópicamente. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción se administra sistémicamente.

En algunas modalidades, la formulación farmacéutica tiene la forma de un comprimido. En otras modalidades, las formulaciones farmacéuticas de los compuestos descritos en la presente descripción tienen forma de una cápsula.

En un aspecto, las formas de dosificación de formulación líquida para administración oral tienen la forma de suspensiones acuosas o soluciones seleccionadas del grupo que incluyen, entre otros, dispersiones orales acuosas, emulsiones, soluciones, elixires, geles y jarabes.

Para la administración por inhalación, un compuesto descrito en la presente descripción se formula para su uso como un aerosol, un nebulizador o un polvo.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas o geles formulados de una manera convencional.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se preparan como formas de dosificación transdérmicas.

En un aspecto, un compuesto descrito en la presente descripción se formula en una composición farmacéutica adecuada para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa.

En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente descripción se administra por vía tópica y puede formularse en una variedad de composiciones tópicamente administrables, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, palos medicados, bálsamos, cremas o ungüentos.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente descripción se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gel o enemas de retención.

Métodos de tratamiento

En otro aspecto, se proporciona en la presente descripción un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este, para su uso en un método para modular RAS-PI3K. En algunas modalidades, el método comprende inhibir RAS-PI3K. En algunas modalidades, el método comprende activar RAS-PI3K.

En otro aspecto, se proporciona en la presente descripción un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección. En algunas modalidades, se proporciona en la presente descripción un método para tratar una enfermedad o afección, el método que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este. En algunas modalidades, la enfermedad o afección está mediada por RAS-PI3K.

En otro aspecto, se proporciona en la presente descripción un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este, para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente que lo necesita.

En algunas modalidades, la enfermedad es un cáncer. En algunas modalidades, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de vejiga, cáncer de útero, cáncer de vías respiratorias y digestivas altas, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de cuello uterino, colangiocarcinoma, cáncer gástrico, cáncer de riñón y cáncer de páncreas.

En otro aspecto, se proporciona en la presente descripción un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este, para su uso en un método para tratar una afección inmunológica. En algunas modalidades, la afección inmunológica es una cicatrización de la herida.

En otro aspecto, se proporciona en la presente descripción un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este, para su uso en un método para tratar una enfermedad o afección.

En algunas modalidades, la administración de un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o un estereoisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un estereoisómero de este, o un atropisómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de un atropisómero de este, promueve la cicatrización de las heridas.

Posología y regímenes de tratamiento

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente descripción se usan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas en la presente descripción. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente descripción en un sujeto que necesita dicho tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente descripción o una sal, metabolito activo, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en cantidades terapéuticamente eficaces para dicho sujeto.

En algunas modalidades, las composiciones que contienen el compuesto descrito en la presente descripción se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En

ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades efectivas para este uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección, el tratamiento previo, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico responsable del tratamiento. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente mediante métodos que incluyen, entre otros, un ensayo clínico de escalada de dosis.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente descripción se administran a un paciente susceptible a o de cualquier otra manera en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección particular.

En algunas modalidades, la dosis del fármaco que se administra puede reducirse temporalmente o suspenderse temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un “descanso farmacológico”).

Las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto están típicamente en el intervalo de 0,01 mg - 5000 mg por día o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg por día. En una modalidad, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis única o en dosis divididas.

Tratamientos combinados

En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un compuesto descrito en la presente descripción en combinación con otro agente terapéutico.

En una modalidad específica, un compuesto descrito en la presente descripción se administra conjuntamente con un segundo agente terapéutico, en donde el compuesto descrito en la presente descripción y el segundo agente terapéutico modulan diferentes aspectos de la enfermedad, trastorno o afección que se trata, proporcionando de esta manera un mayor beneficio general que la administración de cualquiera de los agentes terapéuticos solos.

Para las terapias combinadas descritas en la presente descripción, las dosificaciones de los compuestos coadministrados varían en dependencia del tipo de uno o más cofármacos empleados, del o los fármacos específicos empleados, de la enfermedad o afección que se trata y así sucesivamente. En modalidades adicionales, cuando se administra junto con uno o más de otros agentes terapéuticos, el compuesto proporcionado en la presente descripción se administra simultáneamente con el uno o más de otros agentes terapéuticos, o sucesivamente.

Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan, a manera de ejemplo solamente, en una única forma unificada, o en múltiples formas.

Definiciones

Como se usa en esta descripción y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referentes plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario. También debe tenerse en cuenta que el término “o” se emplea generalmente en su sentido que incluye “y/o” a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Además, los encabezados proporcionados en la presente descripción son solo por conveniencia y no interpretan el alcance o significado de la invención reivindicada.

Los términos siguientes, como se usan en la presente descripción, tienen los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario:

“Oxo” se refiere al sustituyente =O.

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recto o ramificado, que tiene de uno a veinte átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un único enlace. Un alquilo que comprende hasta 10 átomos de carbono se denomina alquilo C_1-C_{10}, igualmente, por ejemplo, un alquilo que comprende hasta 6 átomos de carbono es un alquilo C_1-C_6. Los alquilos (y otros restos definidos en la presente descripción) que comprenden otras cantidades de átomos de carbono se representan de manera similar. Los grupos alquilo incluyen, entre otros, alquilo C_1-C_{10}, alquilo C_1-C_9, alquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_7, alquilo C_1-C_6, alquilo C_1-C_5, alquilo C_1-C_4, alquilo C_1-C_3, alquilo C_1-C_2, alquilo C_2-C_8, alquilo C_3-C_8 y alquilo

C_4-C_8. Los grupos alquilo representativos incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*propilo, 1metiletilo (*i*propilo), *n*butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *n*pentilo, 1,1dimetiletilo (*t*butilo), 3metilhexilo, 2metilhexilo, 1-etil-propilo, y similares. En algunas modalidades, el alquilo es metilo o etilo. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo alquilo puede sustituirse opcionalmente como se describe a continuación.

"Alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical. En algunas modalidades, el alquileno es -CH_2-, -CH_2CH_2- o -$CH_2CH_2CH_2$-. En algunas modalidades, el alquileno es -CH_2-. En algunas modalidades, el alquileno es -CH_2CH_2-. En algunas modalidades, el alquileno es -$CH_2CH_2CH_2$-.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula OR donde R es un radical alquilo como se define. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo alcoxi puede sustituirse opcionalmente como se describe a continuación. Los grupos alcoxi representativos incluyen, entre otros, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi. En algunas modalidades, el alcoxi es metoxi. En algunas modalidades, el alcoxi es etoxi.

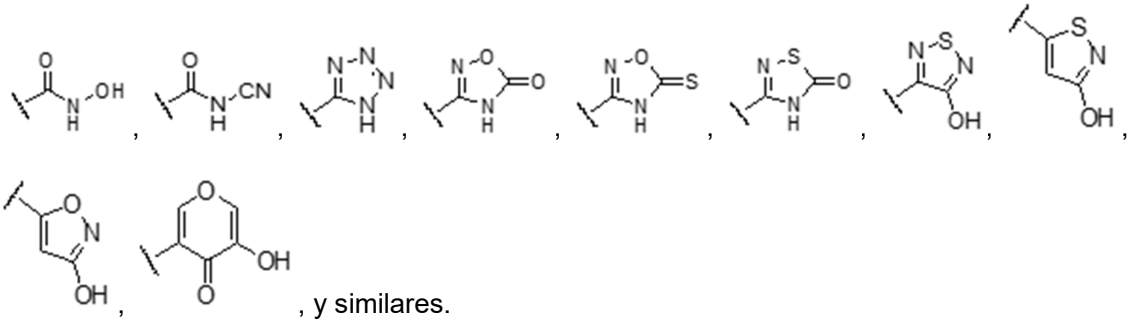
"Heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo como se describió anteriormente donde uno o más átomos de carbono del alquilo se reemplazan con un átomo O, N (es decir, NH, N-alquilo) o S. "Heteroalquileno" se refiere a una cadena heteroalquilo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el grupo heteroalquilo o heteroalquileno puede sustituirse opcionalmente como se describe a continuación. Los grupos heteroalquilo representativos incluyen, entre otros -OCH_2OMe, -OCH_2CH_2OMe, u -$OCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$. Los grupos heteroalquilenos representativos incluyen, entre otros -OCH_2CH_2O-, -$OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$-, o -$OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O$-.

"Alquilamino" se refiere a un radical de la fórmula -NHR o -NRR donde cada R es, independientemente, un radical alquilo como se definió anteriormente. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo alquilamino puede sustituirse opcionalmente como se describe a continuación.

El término “aromático” se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones p deslocalizado que contiene 4n+2 p electrones, donde n es un número entero. Los aromáticos puede sustituirse opcionalmente. El término “aromático” incluye tanto grupos arilo (por ejemplo, fenilo, naftalenilo) como grupos heteroarilo (por ejemplo, piridinilo, quinolinilo).

“Arilo” se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los grupos arilo pueden sustituirse opcionalmente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, entre otros, fenilo, y naftilo. En algunas modalidades, el arilo es fenilo. En dependencia de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo arileno). A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el término “arilo” o el prefijo “ar” (tal como en “aralquilo”) pretende incluir radicales arilo que se sustituyen opcionalmente.

“Carboxi” se refiere a $-CO_2H$. En algunas modalidades, los restos carboxílicos pueden reemplazarse con un “bioisóstero de ácido carboxílico”, que se refiere a un grupo o resto funcional que exhibe propiedades físicas y/o químicas similares a las de un resto de ácido carboxílico. Un bioisóstero de ácido carboxílico tiene propiedades biológicas similares a las de un grupo de ácido carboxílico. Un compuesto con un resto de ácido carboxílico puede tener el resto de ácido carboxílico intercambiado con un bioisóstero de ácido carboxílico y tener propiedades físicas y/o biológicas similares en comparación con el compuesto que contiene ácido carboxílico. Por ejemplo, en una modalidad, un bioisóstero de ácido carboxílico se ionizaría a pH fisiológico a aproximadamente la misma medida que un grupo de ácido carboxílico. Los ejemplos de bioisósteros de un ácido carboxílico incluyen, entre otros:


, y similares.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical no aromático monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos pueden ser saturados, o parcialmente insaturados. Los cicloalquilos pueden fusionarse con un anillo aromático (en cuyo caso el cicloalquilo se une a través de un átomo de carbono de anillo no aromático). Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo. Los cicloalquilos representativos incluyen, entre otros, cicloalquilos que tienen de tres a diez átomos de carbono, de tres a ocho átomos de carbono, de tres a seis átomos de carbono, o de tres a cinco átomos de carbono. En algunas modalidades, un cicloalquilo es un cicloalquilo C_3-C_6. En algunas modalidades, el cicloalquilo es monocíclico, bicíclico o policíclico. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo se seleccionan de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, espiro[2.2]pentilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0]nonano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.2]decano, norobornilo, decalinilo y adamantilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es monocíclico. Los radicales cicloalquilo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo monocíclico es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es bicíclico. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen grupos cicloalquilo bicíclicos fusionados, grupos cicloalquilo bicíclicos espiro, y grupos cicloalquilo bicíclicos puenteados. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo se seleccionan de entre espiro[2.2]pentilo, biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0]nonano, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.2]decano, norobornilo, 3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona y decalinilo. En algunas modalidades, el cicloalquilo es policíclico. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, y. En algunas modalidades, el cicloalquilo policíclico es adamantilo. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente.

“Fusión” se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en la presente descripción que se fusiona con una estructura de anillo existente. Cuando el anillo fusionado es un anillo heterociclilo o un anillo heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura del anillo existente que se convierte en parte del anillo heterociclilo fusionado o el anillo heteroarilo fusionado puede reemplazarse con un átomo de nitrógeno.

“Halo” o “halógeno” se refiere al bromo, cloro, fluoro o yodo.

“Haloalquilo” se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2trifluoroetilo, 1,2difluoroetilo, 3bromo2fluoropropilo, 1,2dibromoetilo, y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo haloalquilo puede sustituirse opcionalmente.

“Haloalcoxi” se refiere a un radical alcoxi, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi, triclorometoxi, 2,2,2trifluoroetoxi, 1,2difluoroetoxi, 3bromo2fluoropropoxi, 1,2dibromoetoxi, y similares. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo haloalcoxi puede sustituirse opcionalmente.

“Heterocicloalquilo” o “heterociclilo” o “anillo heterocíclico” se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 14 miembros que comprende de 2 a 10 átomos de carbono y de uno a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, el radical heterocicloalquilo puede ser un anillo monocíclico, bicíclico (que puede incluir un heterocicloalquilo bicíclico fusionado (cuando se fusiona con un arilo o un anillo heteroarilo, el heterocicloalquilo se une a través de un átomo de anillo no aromático), heterocicloalquilo unido o heterocicloalquilo espiro), o policíclico. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es monocíclico o bicíclico. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es monocíclico. En algunas modalidades, el heterocicloalquilo es bicíclico. Los átomos de nitrógeno, carbono o

azufre en el radical heterociclilo pueden oxidarse opcionalmente. El átomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente. El radical heterocicloalquilo está parcial o completamente saturado. Ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, entre otros, dioxolanilo, tienilo[1.3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2oxopiperazinilo, 2oxopiperidinilo, 2oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritianilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1oxotiomorfolinilo, 1,1dioxotiomorfolinilo. El término heterocicloalquilo también incluye todas las formas anulares de carbohidratos, que incluyen entre otros monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos. A menos que se indique lo contrario, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos en el anillo. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 8 carbonos en el anillo. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 8 carbonos en el anillo y 1 o 2 N átomos. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos, 0-2 N átomos, 0-2 O átomos y 0-1 S átomos en el anillo. En algunas modalidades, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos, 1-2 N átomos, 0-1 O átomos y 0-1 S átomos en el anillo. Se entiende que cuando se refiere a la cantidad de átomos de carbono en un heterocicloalquilo, la cantidad de átomos de carbono en el heterocicloalquilo no es la misma que la cantidad total de átomos (incluidos los heteroátomos) que componen el heterocicloalquilo (es decir, átomos esqueléticos del anillo heterocicloalquilo). A menos que se indique de cualquier otra manera específicamente en la descripción, un grupo heterocicloalquilo puede sustituirse opcionalmente.

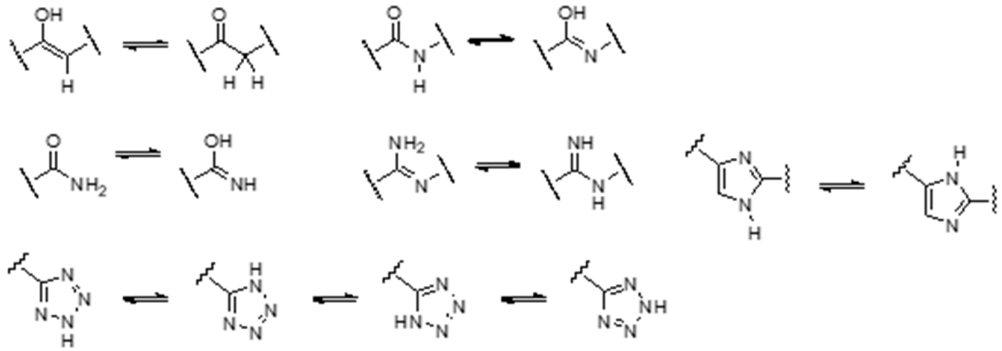
"Heteroarilo" se refiere a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. El heteroarilo es monocíclico o bicíclico. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilo monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, indolizina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, benzimidazol, purina, quinolizina, quinolina, isoquinolina,

cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y furazanilo. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos bicíclicos incluyen indolizina, indol, benzofurano, benzotiofeno, indazol, benzimidazol, purina, quinolizina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina. En algunas modalidades, heteroarilo es piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, tiazolilo, tienilo, tiadiazolilo o furilo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 0-4 N átomos en el anillo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 1-4 N átomos en el anillo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 0-4 N átomos, 0-1 O átomos y 0-1 S átomos en el anillo. En algunas modalidades, un heteroarilo contiene 1-4 N átomos, 0-1 O átomos y 0-1 S átomos en el anillo. En algunas modalidades, el heteroarilo es un heteroarilo C_1-C_9. En algunas modalidades, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C_1-C_5. En algunas modalidades, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros. En algunas modalidades, un heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C_6-C_9.

El término “sustituido opcionalmente” o “sustituido” significa que el grupo al que se hace referencia puede sustituirse con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -OH, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, -CN, alquino, alquilalquino C_1-C_6, halógeno, acilo, aciloxi, -CO_2H, alquilo -CO_2, nitro, y amino, que incluyen grupos amino mono y disubstituidos (por ejemplo, -NH_2, -NHR, -NR_2), y los derivados protegidos de estos. En algunas modalidades, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de alquilo, alcoxi, haloalquilo, cicloalquilo, halógeno, -CN, -NH_2, -$NH(CH_3)$, -$N(CH_3)_2$, -OH, -CO_2H y alquilo -CO_2. En algunas modalidades, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de fluoro, cloro, bromo, yodo, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -OCH_3 y -OCF_3. En algunas modalidades, los grupos sustituidos se sustituyen con uno

o dos de los grupos anteriores. En algunas modalidades, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (acíclico o cíclico) incluye oxo (=O).

Un “tautómero” se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en la presente descripción pueden existir como tautómeros. Los tautómeros son compuestos que son interconvertibles por la migración de un átomo de hidrógeno, acompañados de un interruptor de un único enlace y un doble enlace adyacente. En las disposiciones de unión donde es posible la tautomerización, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. Se contemplan todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente descripción. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que incluyen temperatura, disolvente y pH. Algunos ejemplos de interconversiones tautoméricas incluyen:



Los términos “administración conjunta” o similares, como se usan en la presente descripción, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o al mismo o diferente tiempo.

Los términos “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usan en la presente descripción, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará hasta cierto punto uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata. El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente descripción requerido para

proporcionar una disminución clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad “eficaz” apropiada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de escalada de dosis. Una “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para que un compuesto logre un propósito indicado con relación a la ausencia del compuesto (por ejemplo, lograr el efecto para el cual se administra, tratar una enfermedad, reducir la actividad enzimática, aumentar la actividad enzimática, reducir una vía de señalización o reducir uno o más síntomas de una enfermedad o afección). Un ejemplo de una “cantidad eficaz” es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad, que también podría denominarse “cantidad terapéuticamente eficaz”. Una “reducción” de un síntoma o síntomas (y equivalentes gramaticales de esta frase) significa la disminución de la gravedad o frecuencia del o los síntomas, o la eliminación del o los síntomas. Una “cantidad profilácticamente eficaz” de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico previsto, por ejemplo, impedir o retrasar el inicio (o la recurrencia) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o reducir la posibilidad de inicio (o recurrencia) de una lesión, enfermedad, patología o afección, o sus síntomas. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente mediante la administración de una dosis, y puede ocurrir solo después de la administración de una serie de dosis. Por lo tanto, una cantidad profilácticamente eficaz puede administrarse en una o más administraciones. Una “cantidad decreciente de la actividad”, como se usa en la presente descripción, se refiere a una cantidad de antagonista requerida para disminuir la actividad de una enzima con relación a la ausencia del antagonista. Una “cantidad de interrupción de la función”, como se usa en la presente descripción, se refiere a la cantidad de antagonista requerida para interrumpir la función de una enzima o proteína con relación a la ausencia del antagonista. Las cantidades exactas dependerán del propósito del tratamiento, y serán verificables por un experto en la técnica usando técnicas conocidas (ver, por ejemplo, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*

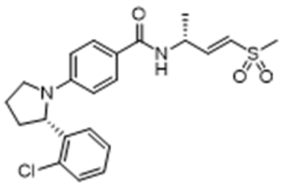
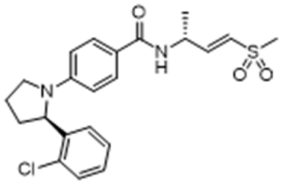
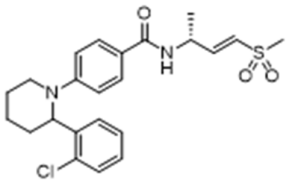
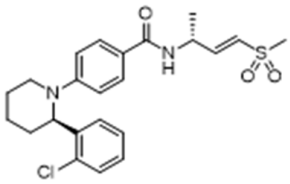
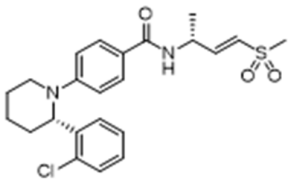
(1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20.° edición, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

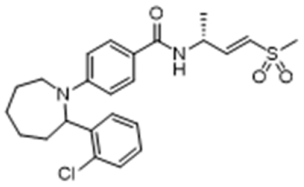
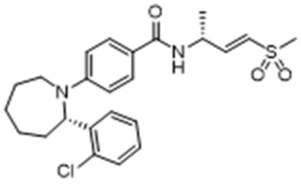
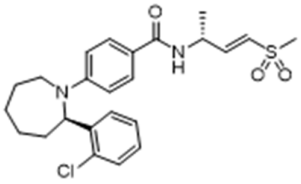
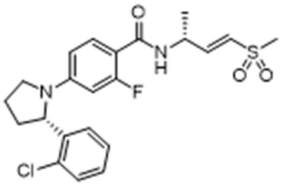
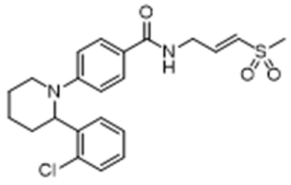
El término “combinación farmacéutica” como se usa en la presente descripción, se refiere a un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término “combinación fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia) y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una única entidad o dosificación. El término “combinación no fija” significa que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I) o la Fórmula (Ia) y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas simultáneamente, concurrente o sucesivamente sin límites de tiempo intermedios específicos, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Este último también se aplica a la terapia de combinación de medicamentos, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

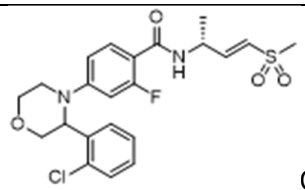
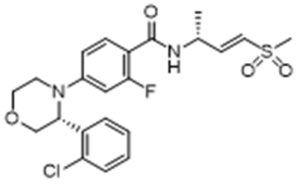
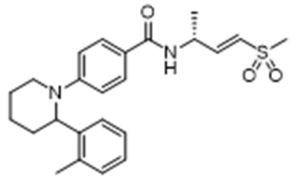
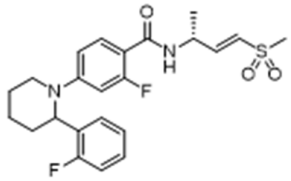
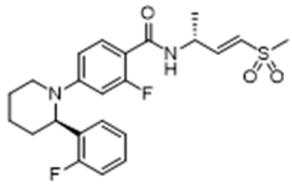
El término “sujeto” o “paciente” abarca mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, entre otros, seres humanos. En una modalidad, el mamífero es un ser humano.

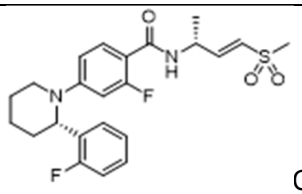
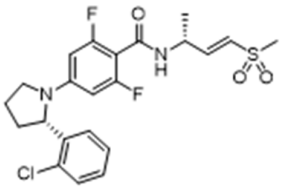
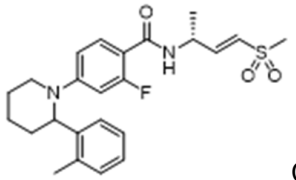
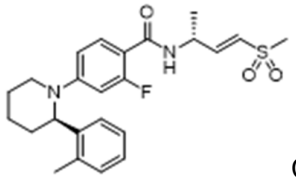
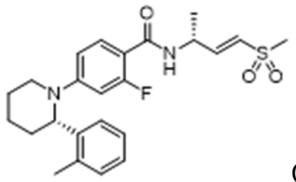
Los términos “tratar”, “que trata” o “tratamiento”, como se usa en la presente descripción, incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección profiláctica y/o terapéuticamente.

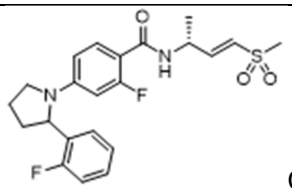
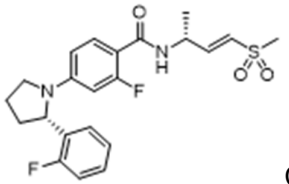
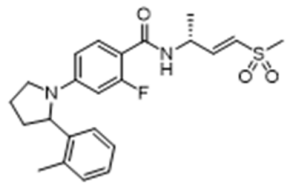
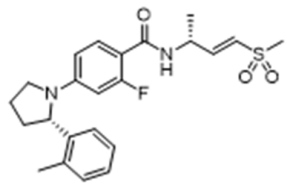
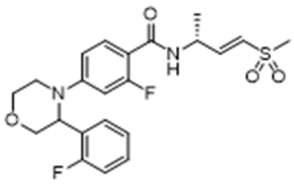
Tabla 1, Compuestos de la descripción

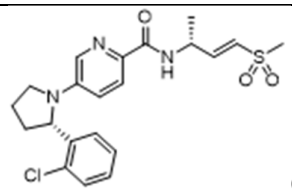
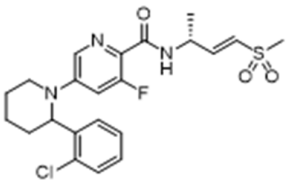
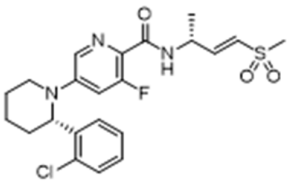
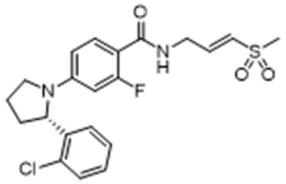
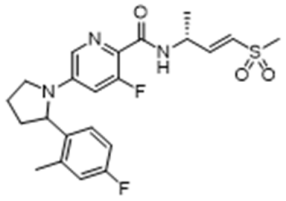
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{25}ClN_2O_3S$	1	4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{25}ClN_2O_3S$	2	4-((*R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{27}ClN_2O_3S$	3	4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{27}ClN_2O_3S$	4	4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{27}ClN_2O_3S$	5	4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

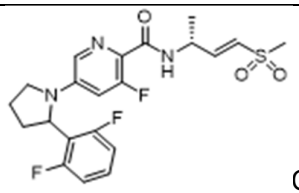
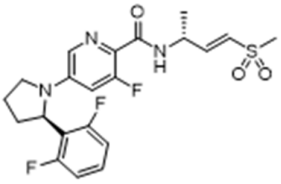
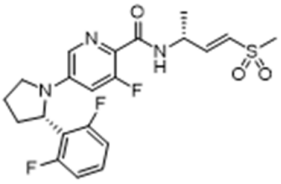
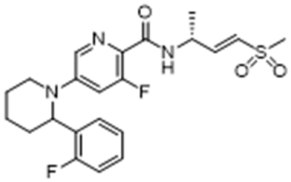
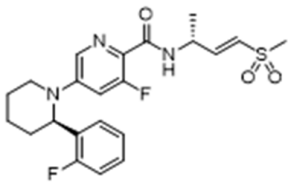
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$	6	4-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$	7	4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$	8	4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	9	4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{25}ClN_2O_3S$	10	(*E*)-4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida
	11	4-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

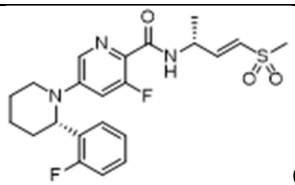
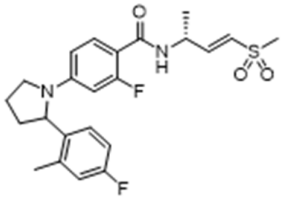
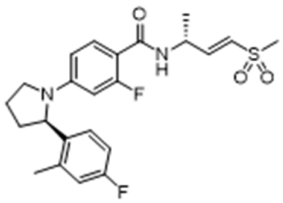
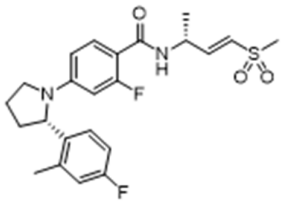
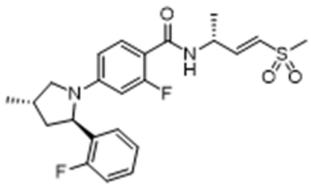
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$		
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$	12	4-((*R*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{24}H_{30}N_2O_3S$	13	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$	14	2-Fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$	15	2-Fluoro-4-((**R*)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
	16	2-Fluoro-4-((**S*)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-

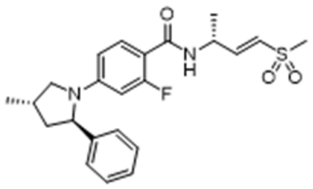
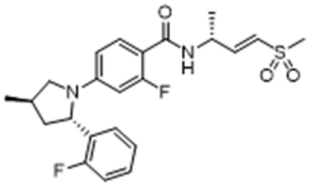
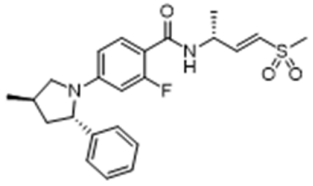
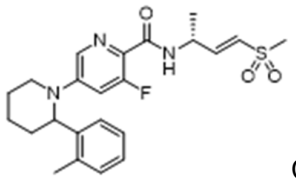
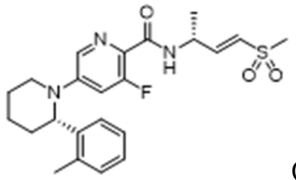
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$		(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	17	4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$	18	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida
 $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$	19	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**R*)-2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida
 $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$	20	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**S*)-2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida
	21	2-Fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-

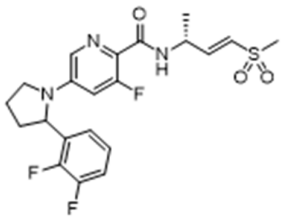
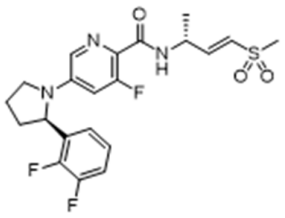
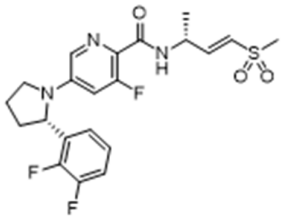
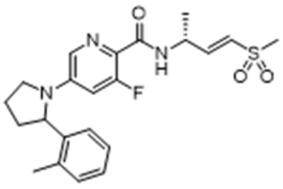
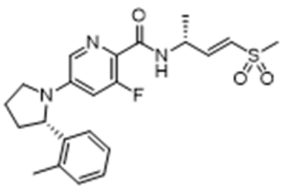
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{24}F_2N_2O_3S$		(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}F_2N_2O_3S$	22	2-Fluoro-4-((*S*)-2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{27}FN_2O_3S$	23	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)benzamida
 $C_{23}H_{27}FN_2O_3S$	24	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((*S*)-2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}F_2N_2O_4S$	25	2-Fluoro-4-(3-(2-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
	26	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida

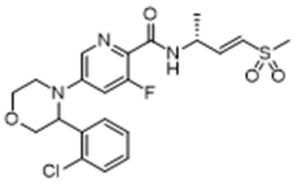
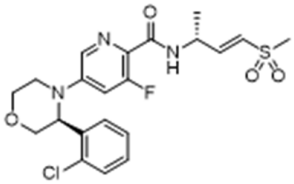
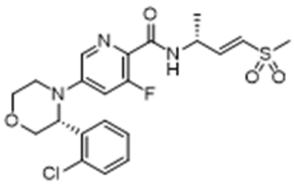
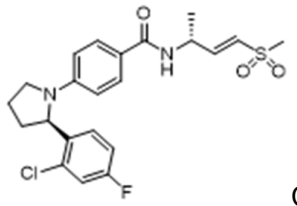
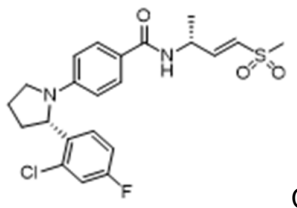
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$		
 $C_{22}H_{25}ClFN_3O_3S$	27	5-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{25}ClFN_3O_3S$	28	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{22}ClFN_2O_3S$	29	(*S*,*E*)-4-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida
 $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3S$	30	3-Fluoro-5-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
	31	5-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida

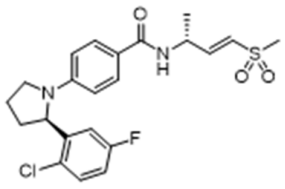
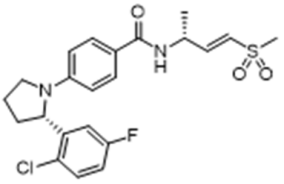
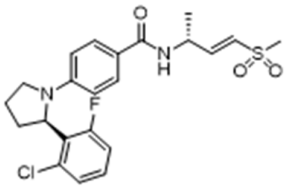
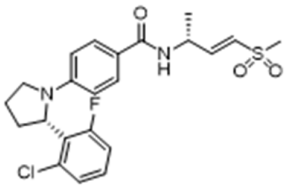
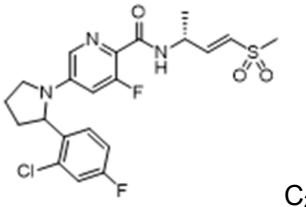
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$		
 $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$	32	5-((*R)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$	33	5-((*S)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3S$	34	3-Fluoro-5-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3S$	35	3-Fluoro-5-((*R)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
	36	3-Fluoro-5-((*S)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-

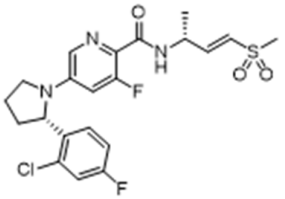
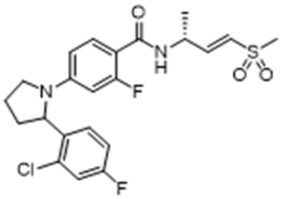
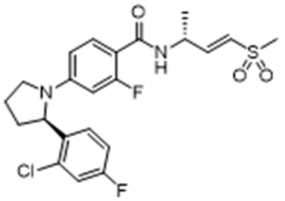
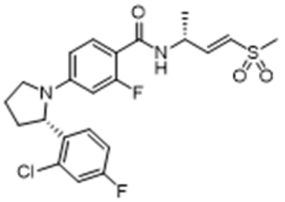
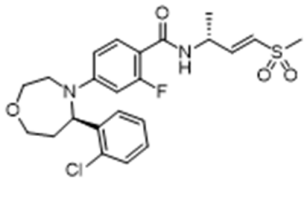
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3S$		(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$	37	2-Fluoro-4-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$	38	2-Fluoro-4-((**R*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$	39	2-Fluoro-4-((**S*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$	40	2-Fluoro-4-((2**R*,4**S*)-2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

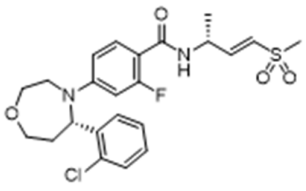
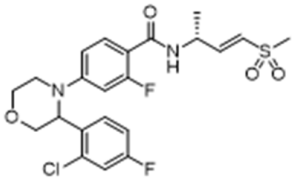
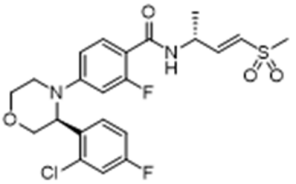
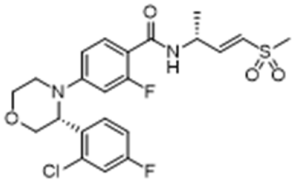
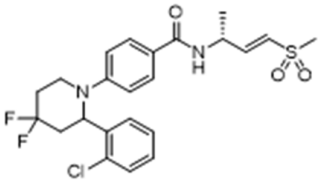
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{23}H_{27}FN_2O_3S$	41	2-Fluoro-4-((2*R,4*S)-4-metil-2-fenilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$	42	2-Fluoro-4-((2*S,4*R)-2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{27}FN_2O_3S$	43	2-Fluoro-4-((2*S,4*R)-4-metil-2-fenilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{28}FN_3O_3S$	44	3-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)picolinamida
 $C_{23}H_{28}FN_3O_3S$	45	3-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*S)-2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)picolinamida

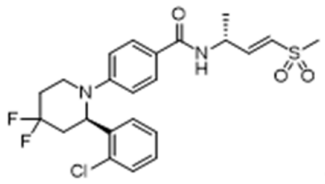
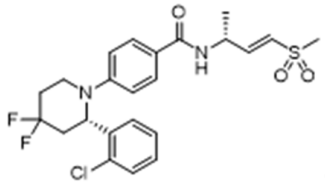
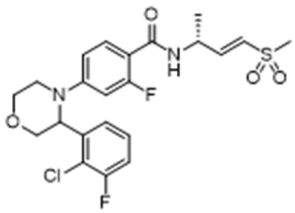
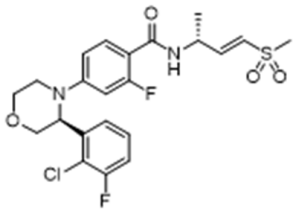
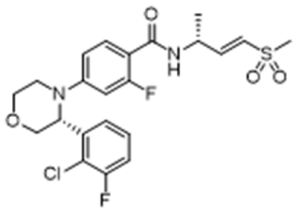
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$	46	5-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$	47	5-((**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$	48	5-((**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{26}FN_3O_3S$	49	3-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)picolinamida
 $C_{22}H_{26}FN_3O_3S$	50	3-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((**S*)-2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)picolinamida

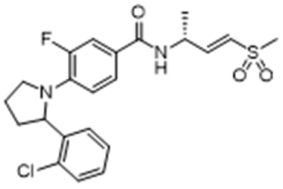
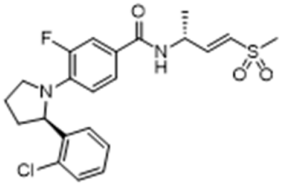
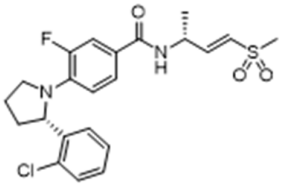
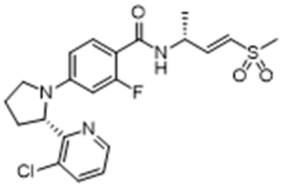
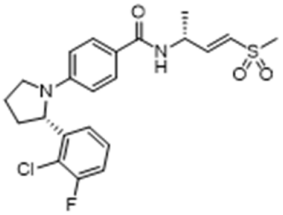
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_4S$	51	5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_4S$	52	5-((**S*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_4S$	53	5-((**R*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	54	4-((**R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	55	4-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

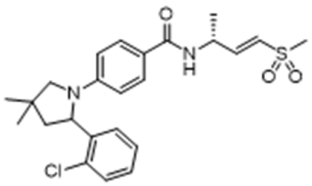
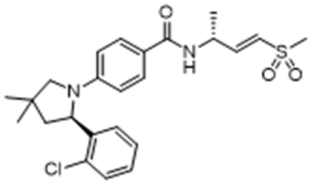
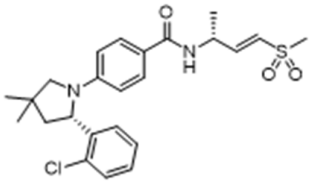
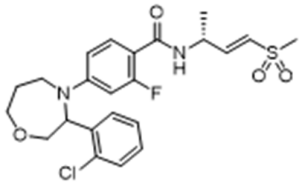
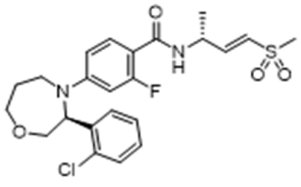
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	56	4-((*R*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	57	4-((*S*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	58	4-((*R*)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	59	4-((*S*)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$	60	5-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida

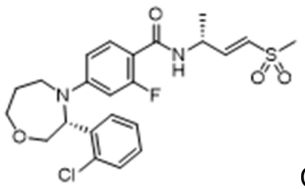
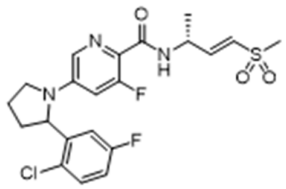
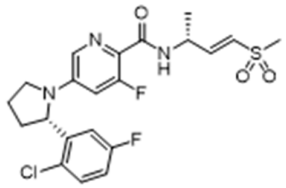
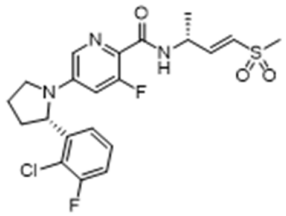
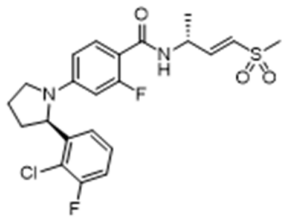
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$	61	5-((*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	62	4-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	63	4-((**R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	64	4-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	65	4-((**R*)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

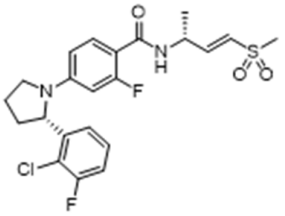
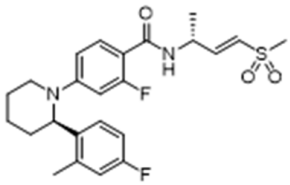
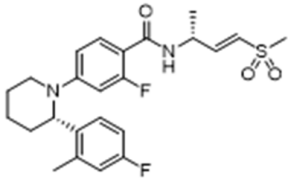
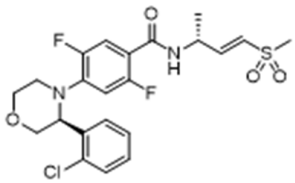
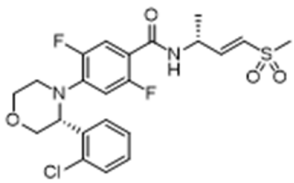
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	66	4-((*S)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$	67	4-(3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$	68	4-((*S)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$	69	4-((*R)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{25}ClF_2N_2O_3S$	70	4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

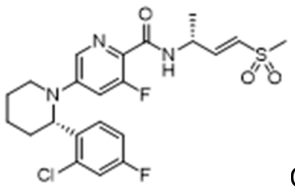
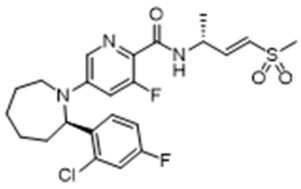
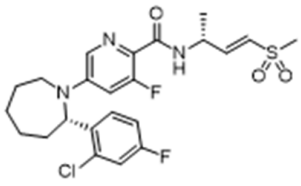
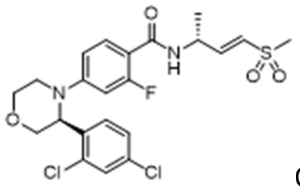
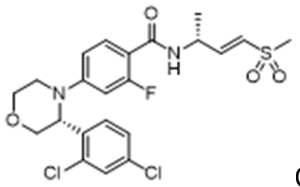
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{23}H_{25}ClF_2N_2O_3S$	71	4-((*R*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{25}ClF_2N_2O_3S$	72	4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$	73	4-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$	74	4-((*S*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$	75	4-((*R*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

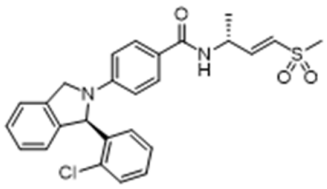
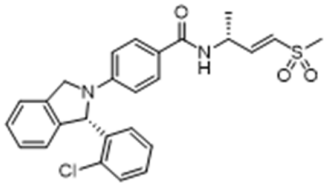
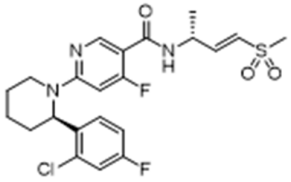
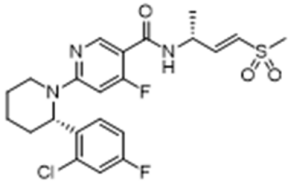
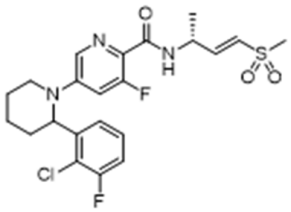
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	76	4-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	77	4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	78	4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$	79	4-((**S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$	80	4-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

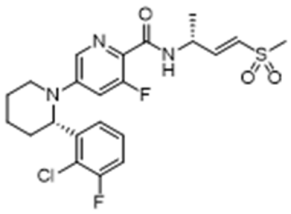
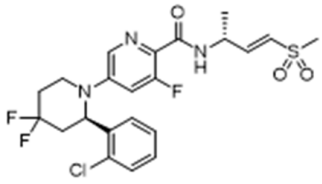
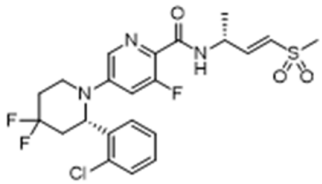
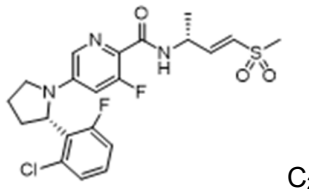
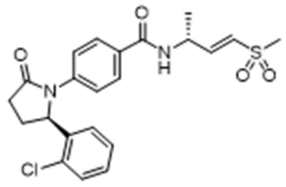
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$	81	4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$	82	4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$	83	4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	84	4-(3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	85	4-((**S*)-3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

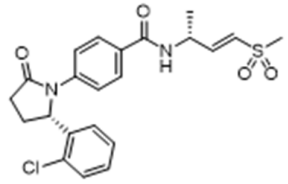
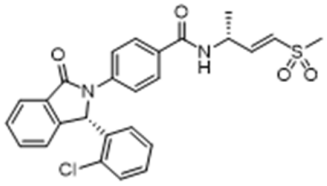
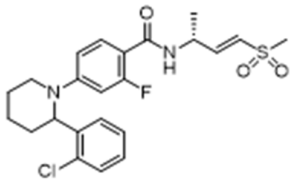
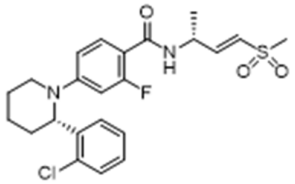
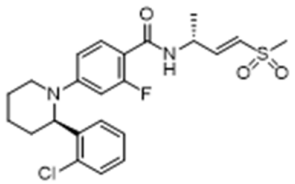
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	86	4-((*R)-3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$	87	5-(2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$	88	5-((*S)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$	89	5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	90	4-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

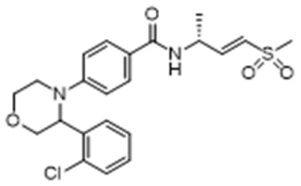
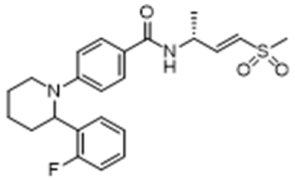
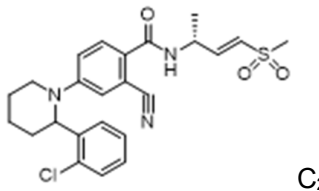
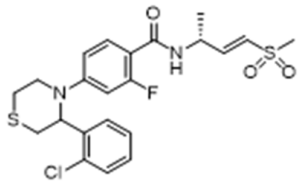
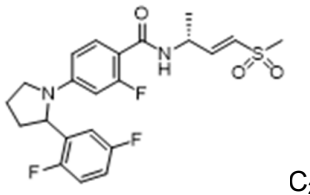
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	91	4-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3S$	92	2-Fluoro-4-((*R*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3S$	93	2-Fluoro-4-((*S*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$	94	4-((*S*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2,5-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$	95	4-((*R*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2,5-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

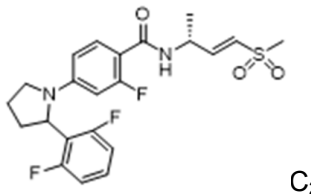
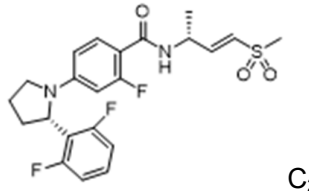
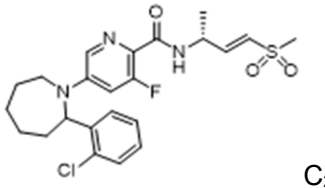
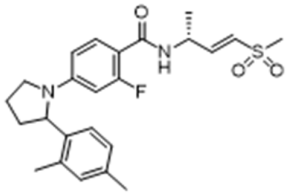
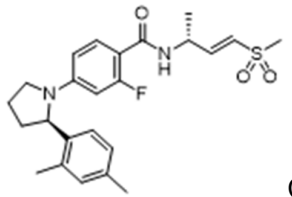
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3S$	96	5-((*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{23}H_{26}ClF_2N_3O_3S$	97	5-((*R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{23}H_{26}ClF_2N_3O_3S$	98	5-((*R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{23}Cl_2FN_2O_4S$	99	4-((*S*)-3-(2,4-Diclorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}Cl_2FN_2O_4S$	100	4-((*R*)-3-(2,4-Diclorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

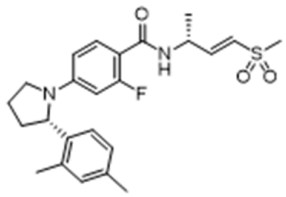
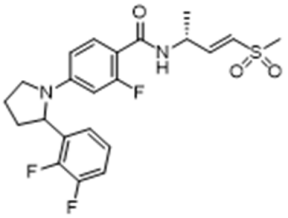
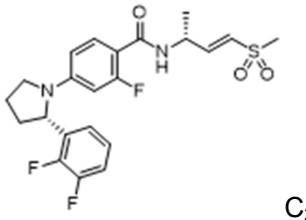
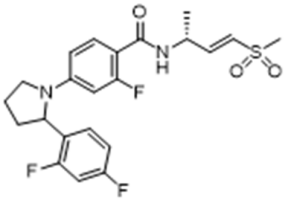
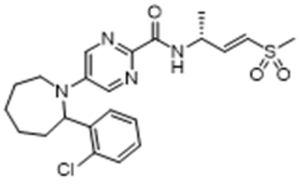
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{26}H_{25}ClN_2O_3S$	101	4-((*R*)-1-(2-Clorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{26}H_{25}ClN_2O_3S$	102	4-((*S*)-1-(2-Clorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3S$	103	6-((*R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3S$	104	6-((*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3S$	105	5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida

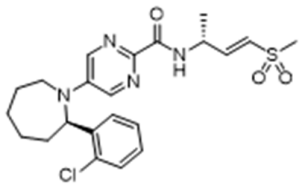
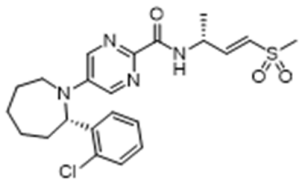
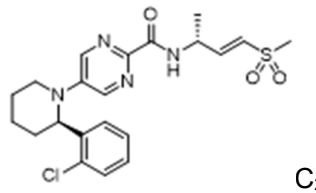
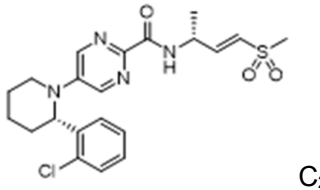
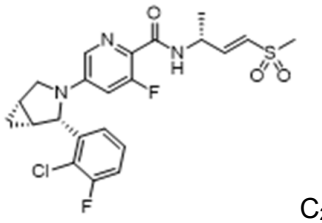
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3S$	106	5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_3S$	107	5-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_3S$	108	5-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$	109	5-((*S)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{23}ClN_2O_4S$	110	4-((*R)-2-(2-Clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

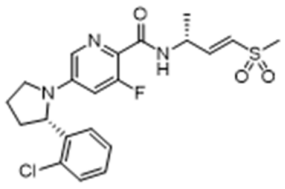
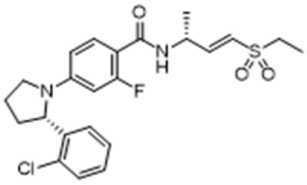
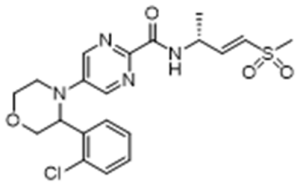
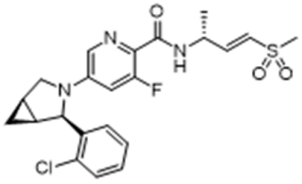
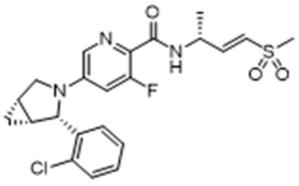
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{23}ClN_2O_4S$	111	4-((*S)-2-(2-Clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{26}H_{23}ClN_2O_4S$	112	4-((*S)-1-(2-Clorofenil)-3-oxoisoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_3S$	113	4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_3S$	114	4-((*S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_3S$	115	4-((*R)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

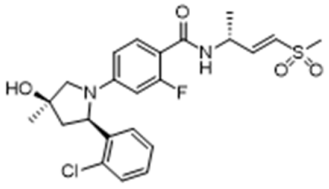
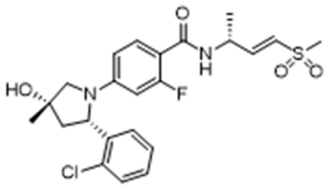
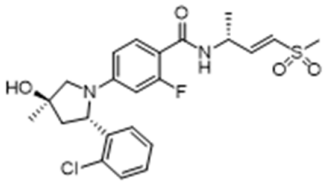
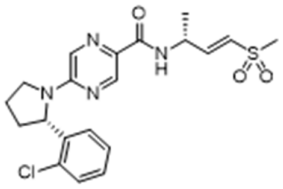
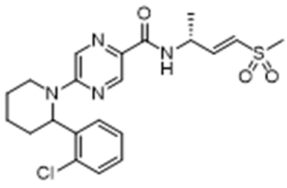
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{25}ClN_2O_4S$	116	4-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{27}FN_2O_3S$	117	4-(2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{24}H_{26}ClN_3O_3S$	118	4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-ciano-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S_2$	119	4-(3-(2-Clorofenil)tiomorfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$	120	4-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

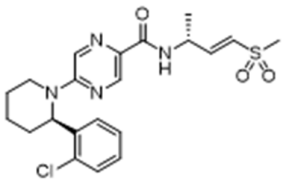
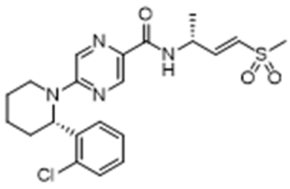
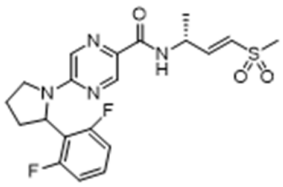
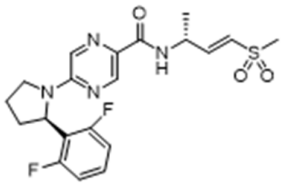
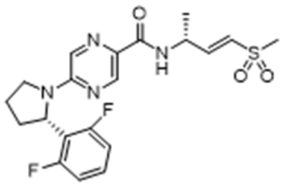
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$	121	4-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$	122	4-((**S*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{27}ClFN_3O_3S$	123	5-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$	124	4-(2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$	125	4-((**R*)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

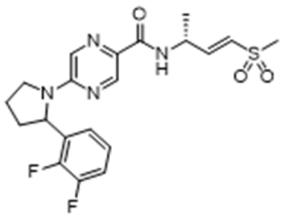
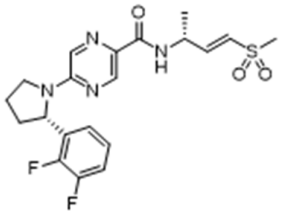
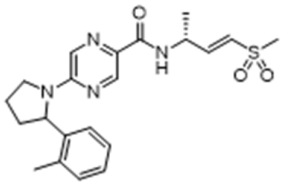
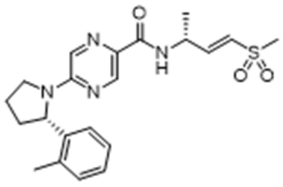
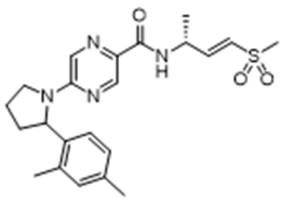
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$	126	4-((*S)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$	127	4-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$	128	4-((*S)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$	129	4-(2-(2,4-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$	130	5-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

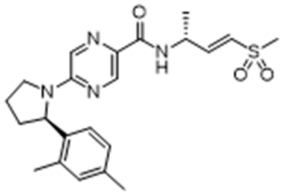
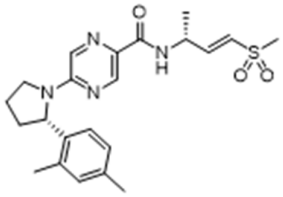
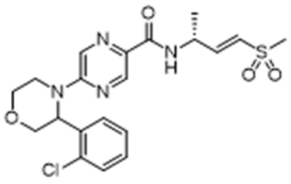
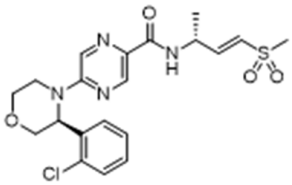
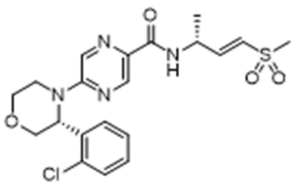
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$	131	5-((*R)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$	132	5-((*S)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	133	5-((*R)-2-(2-Clorofenil) piperidin-1-il)-*N*-((*R*, *E*)-4-(metilsulfonil) but-3-en-2-il) pirimidina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	134	5-((*S)-2-(2-Clorofenil) piperidin-1-il)-*N*-((*R*, *E*)-4-(metilsulfonil) but-3-en-2-il) pirimidina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{22}ClF_2N_3O_3S$	135	5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida

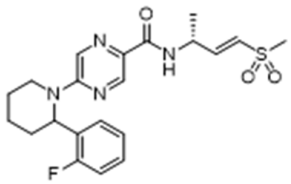
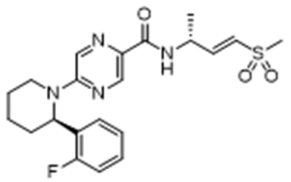
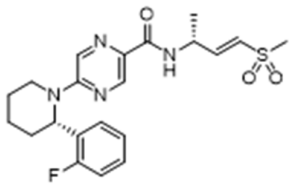
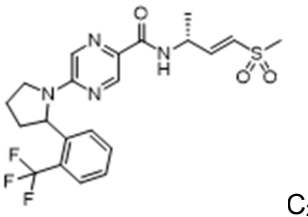
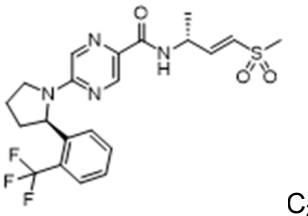
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$	136	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_3S$	137	4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(etilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fluorobenzamida
 $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$	138	5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{23}ClFN_3O_3S$	139	5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{23}ClFN_3O_3S$	140	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida

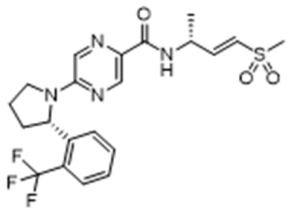
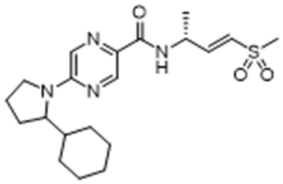
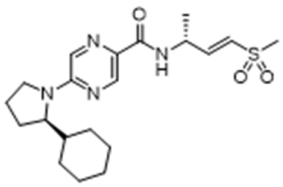
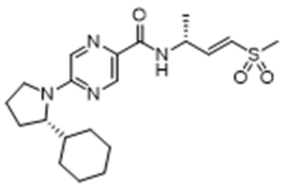
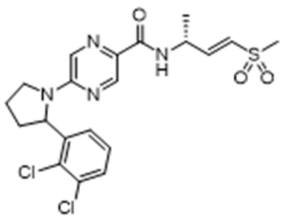
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	141	4-(*rac*-(2**R*,4**R*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	142	4-((2**S*,4**S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	143	4-(*rac*-(2**S*,4**R*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{20}H_{23}ClN_4O_3S$	144	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	145	5-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

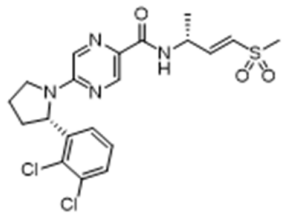
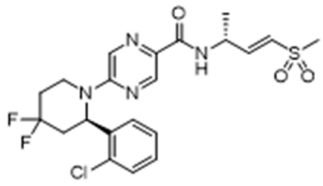
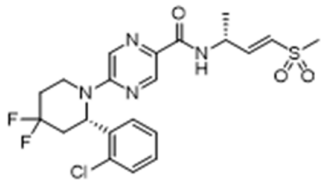
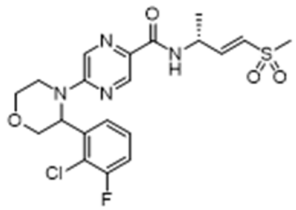
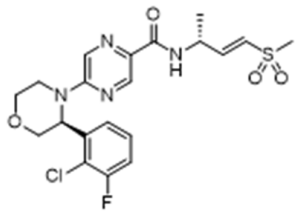
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	146	5-((*R)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	147	5-((*S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3S$	148	5-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3S$	149	5-((*R)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3S$	150	5-((*S)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

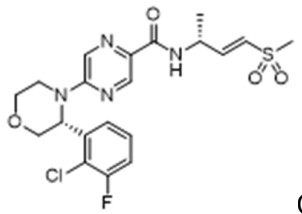
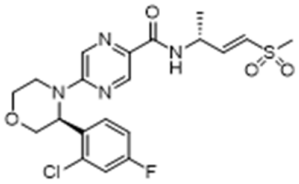
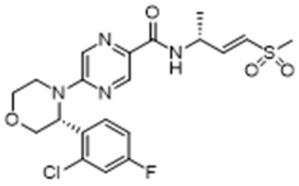
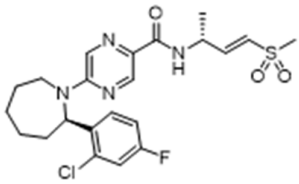
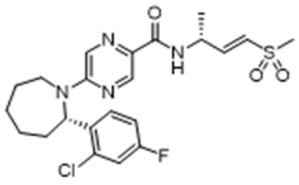
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3S$	151	5-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3S$	152	5-((**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{26}N_4O_3S$	153	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{26}N_4O_3S$	154	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((**S*)-2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{28}N_4O_3S$	155	5-(2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

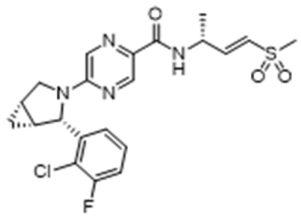
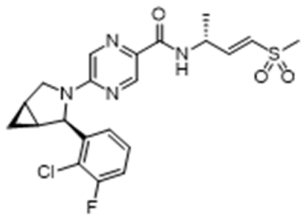
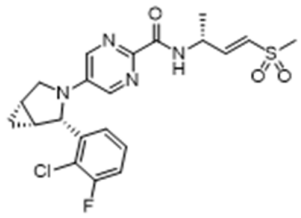
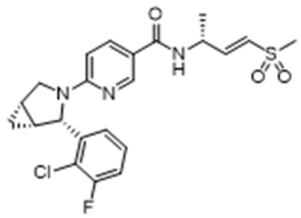
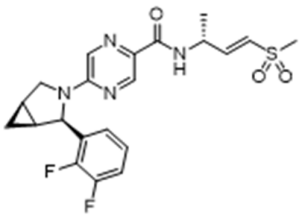
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{28}N_4O_3S$	156	5-((*R)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{28}N_4O_3S$	157	5-((*S)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$	158	5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$	159	5-((*S)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$	160	5-((*R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

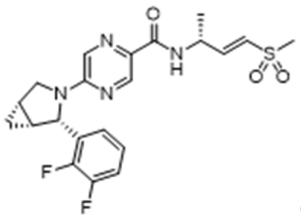
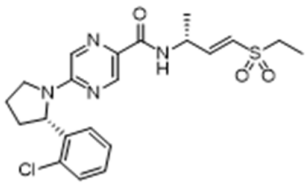
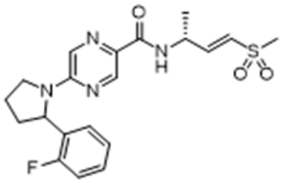
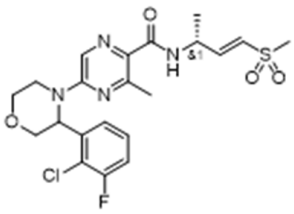
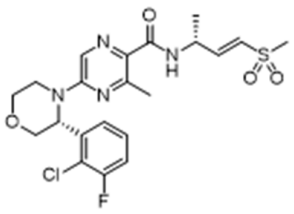
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$	161	5-(2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$	162	5-((**R*)-2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$	163	5-((**S*)-2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3S$	164	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3S$	165	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((**R*)-2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida

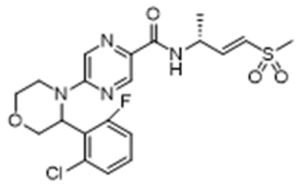
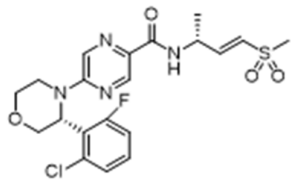
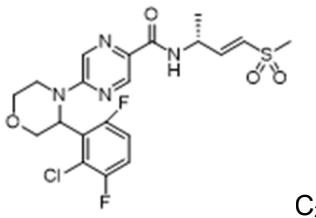
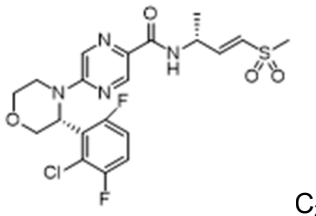
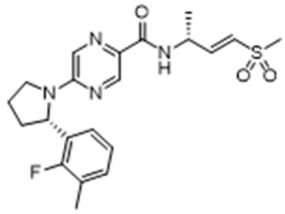
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3S$	166	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((**S*)-2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{30}N_4O_3S$	167	5-(2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{30}N_4O_3S$	168	5-((**R*)-2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{30}N_4O_3S$	169	5-((**S*)-2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3S$	170	5-(2-(2,3-Diclorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

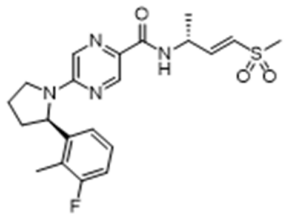
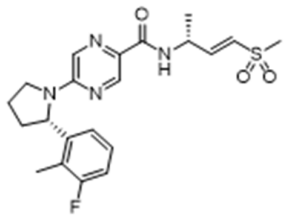
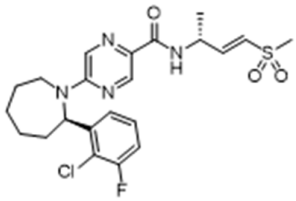
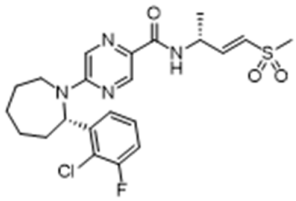
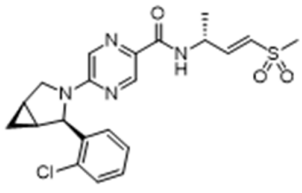
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3S$	171	5-((*S)-2-(2,3-Diclorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O_3S$	172	5-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O_3S$	173	5-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$	174	5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$	175	5-((*S)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

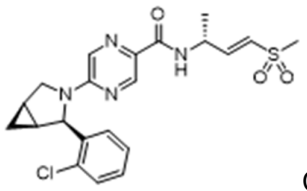
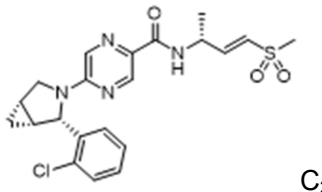
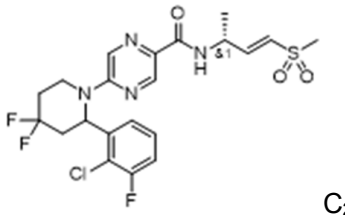
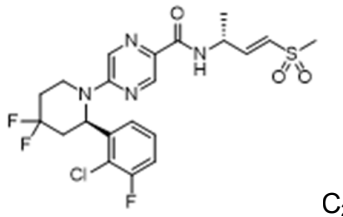
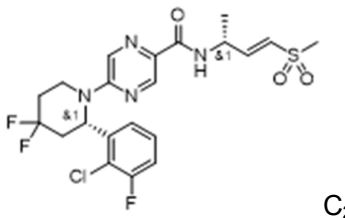
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$	176	5-((*R)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$	177	5-((*S)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$	178	5-((*R)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{26}ClFN_4O_3S$	179	5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{26}ClFN_4O_3S$	180	5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

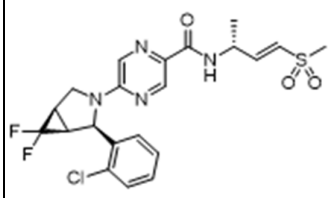
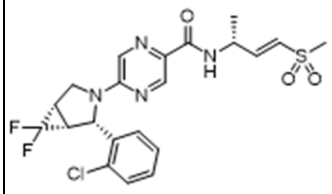
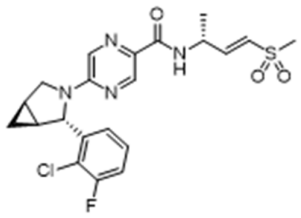
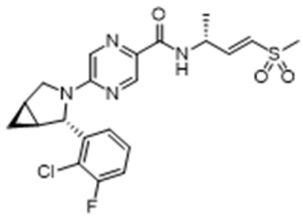
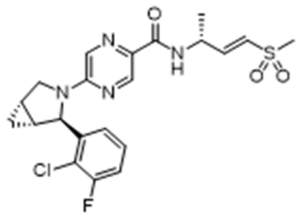
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$	181	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$	182	5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$	183	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{23}ClFN_3O_3S$	184	6-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{21}H_{22}F_2N_4O_3S$	185	5-(*rac*-(1*S,2*R,5*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

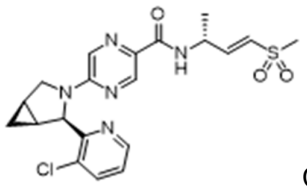
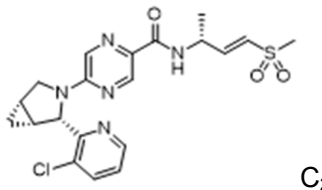
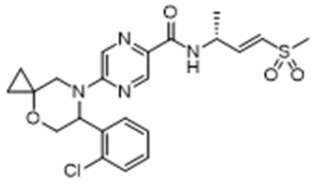
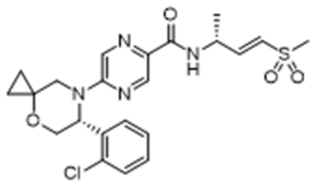
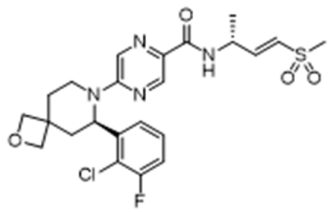
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{22}F_2N_4O_3S$	186	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	187	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(etilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{23}FN_4O_3S$	188	5-(2-(2-Fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4S$	189	5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4S$	190	5-((*R*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

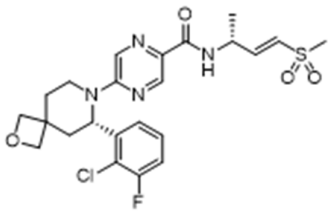
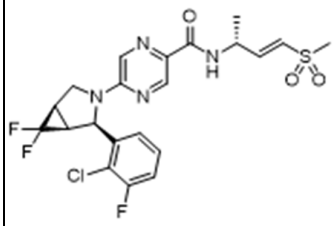
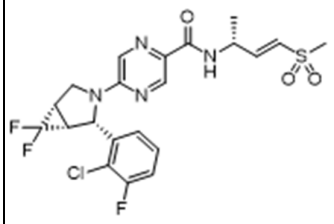
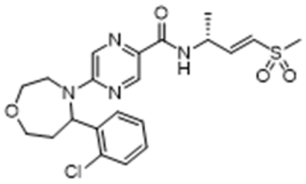
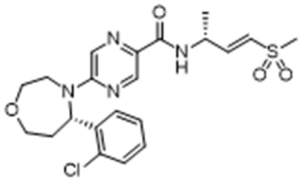
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$	191	5-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$	192	5-((**R*)-3-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_4S$	193	5-(3-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_4S$	194	5-((**R*)-3-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$	195	5-((**S*)-2-(2-Fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

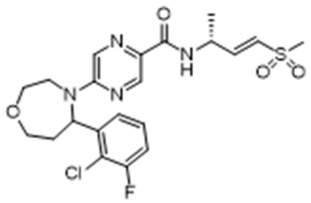
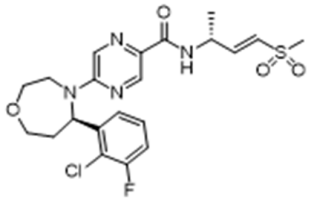
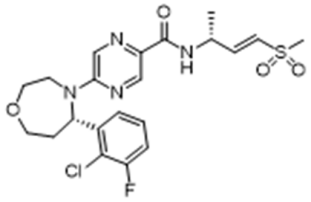
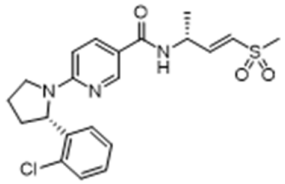
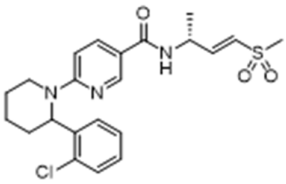
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$	196	5-((*R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$	197	5-((**S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{26}ClFN_4O_3S$	198	5-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{26}ClFN_4O_3S$	199	5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S$	200	5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

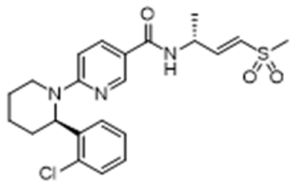
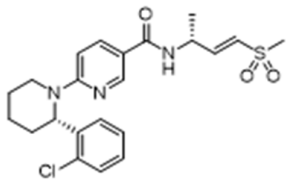
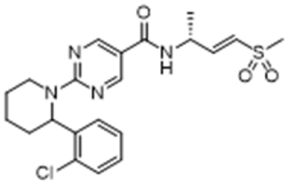
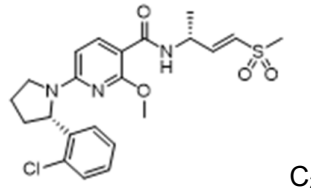
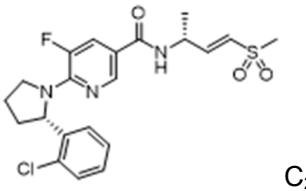
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S$	201	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S$	202	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_3S$	203	5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_3S$	204	5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_3S$	205	5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

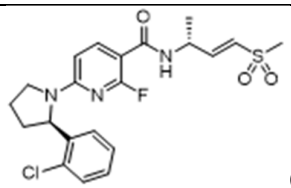
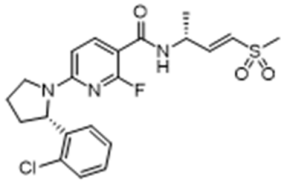
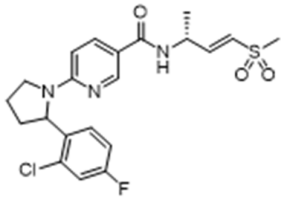
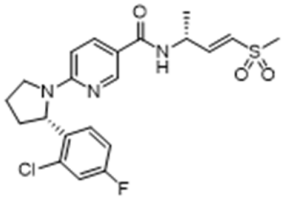
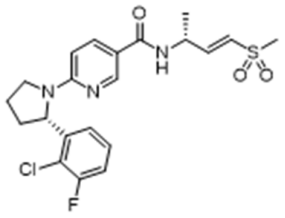
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{21}ClF_2N_4O_3S$	206	5-(*rac*-(1*S,2*R,5*R)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{21}ClF_2N_4O_3S$	207	5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$	208	5-(*rac*-(1*S,2*S,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$	209	5-((1*S,2*S,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$	210	5-((1*R,2*R,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

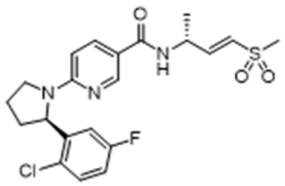
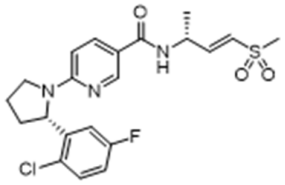
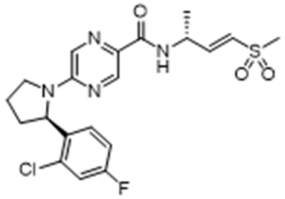
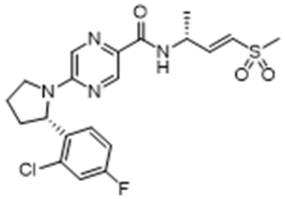
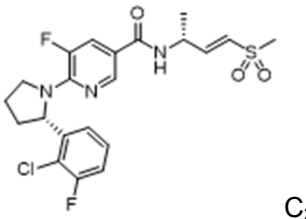
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{20}H_{22}ClN_5O_3S$	211	5-(*rac*-(1*S,2*R,5*R)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}ClN_5O_3S$	212	5-((1*R,2*S,5*S)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{25}ClN_4O_4S$	213	5-(6-(2-Clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{25}ClN_4O_4S$	214	5-((*R)-6-(2-Clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$	215	5-((*R)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

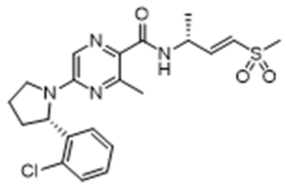
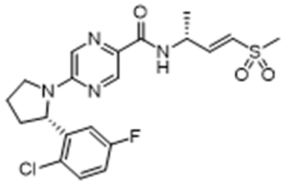
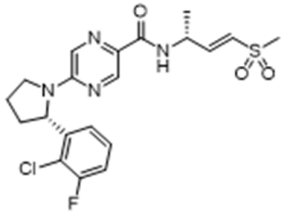
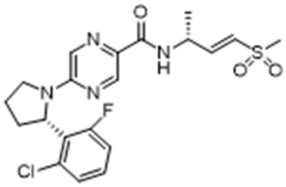
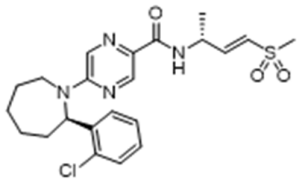
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$	216	5-((*S*)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{20}ClF_3N_4O_3S$	217	5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{20}ClF_3N_4O_3S$	218	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$	219	5-(5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$	220	5-((*S*)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

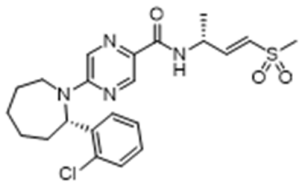
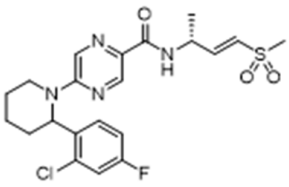
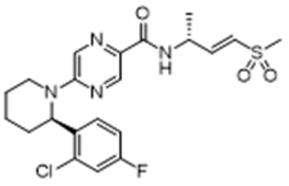
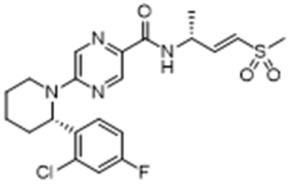
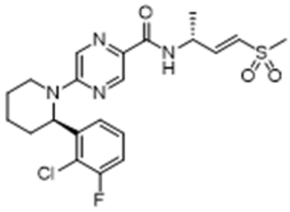
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4S$	221	5-(5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4S$	222	5-((**R*)-5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4S$	223	5-((**S*)-5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$	224	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$	225	6-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida

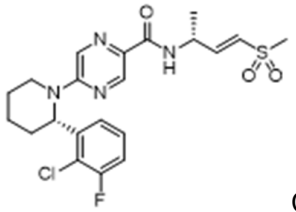
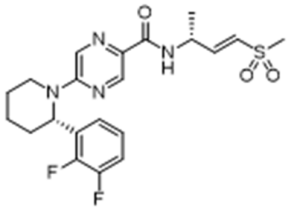
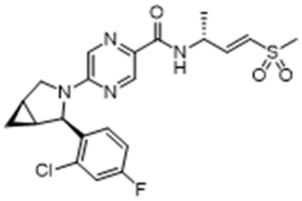
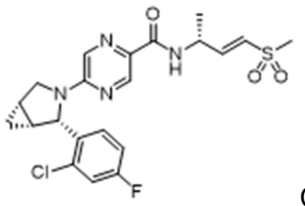
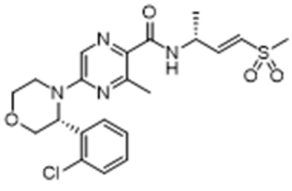
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$	226	6-((*R)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$	227	6-((*S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	228	2-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida
 $C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$	229	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$	230	6-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
	231	6-((*R)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-

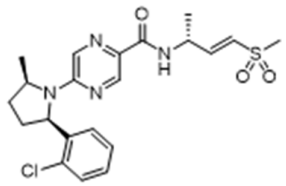
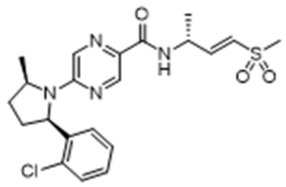
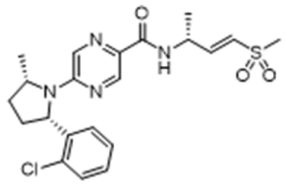
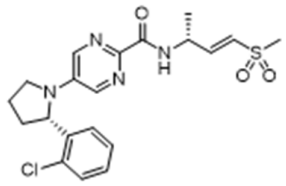
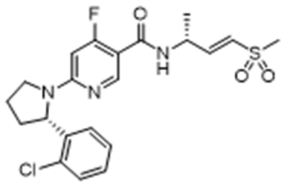
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$		(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$	232	6-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$	233	6-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$	234	6-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$	235	6-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida

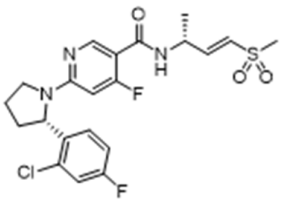
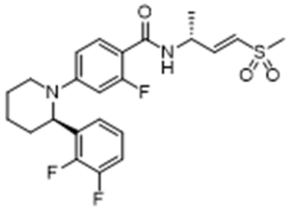
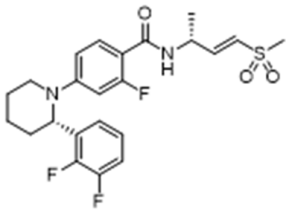
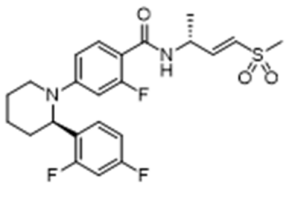
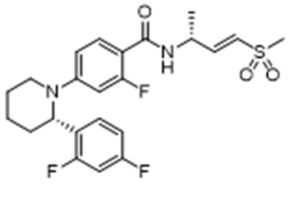
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$	236	6-((*R*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$	237	6-((*S*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$	238	5-((*R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$	239	5-((*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$	240	6-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-*N*-((*R*, *E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida

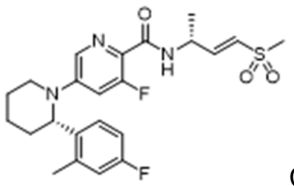
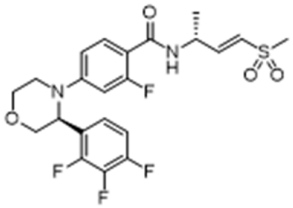
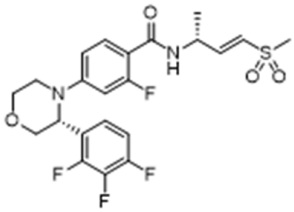
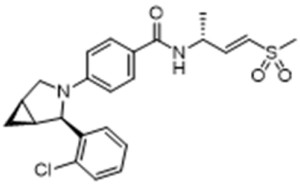
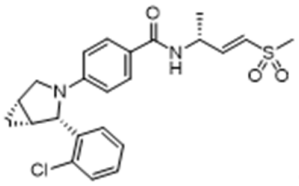
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	241	5-((*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$	242	5-((**S*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$	243	5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$	244	5-((**S*)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$	245	5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

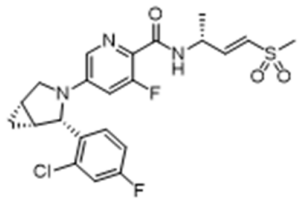
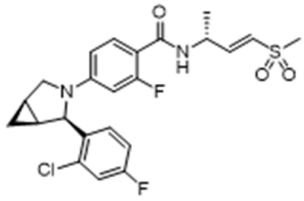
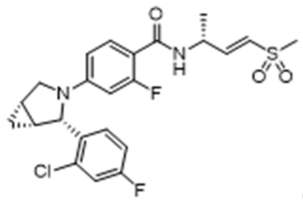
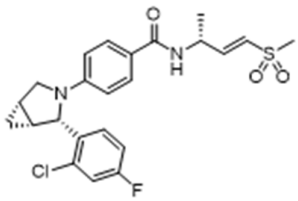
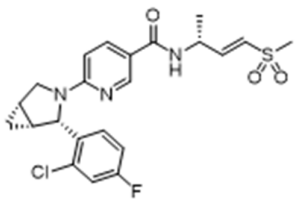
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$	246	5-((*S)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3S$	247	5-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3S$	248	5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3S$	249	5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3S$	250	5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

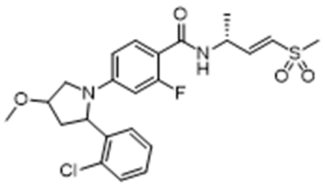
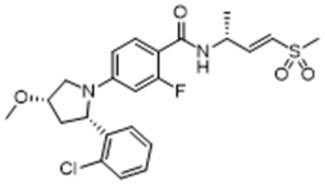
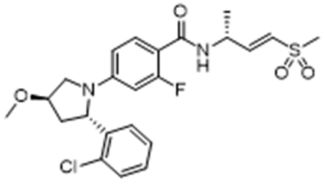
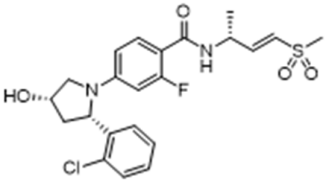
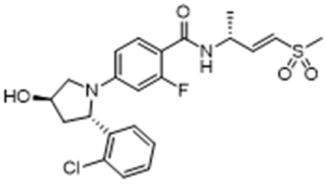
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3S$	251	5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3S$	252	5-((*S)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$	253	5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$	254	5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$	255	5-((*R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

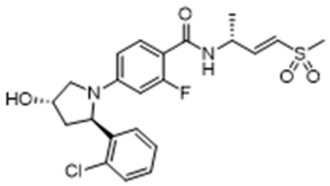
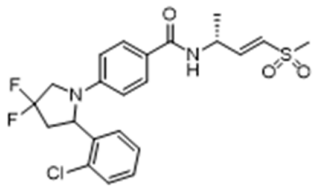
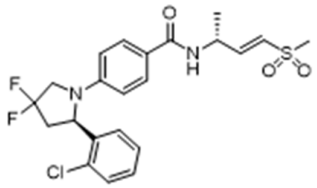
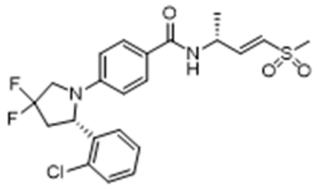
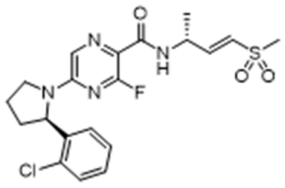
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	256	5-(*rac*-(2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	257	5-((2*R,5*R)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$	258	5-((2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{23}ClN_4O_3S$	259	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
 $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$	260	6-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida

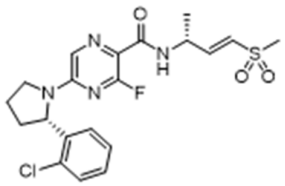
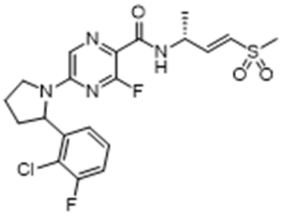
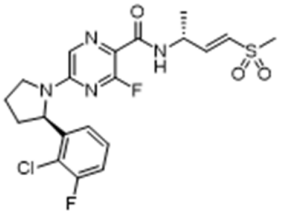
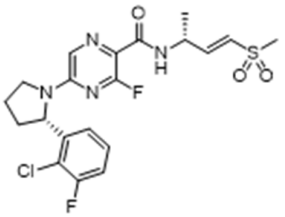
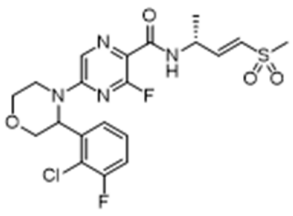
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$	261	6-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3S$	262	4-((*R)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3S$	263	4-((*S)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3S$	264	4-((*R)-2-(2,4-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3S$	265	4-((*S)-2-(2,4-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

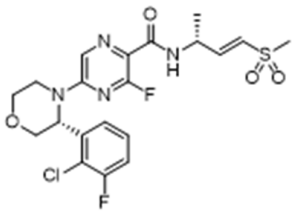
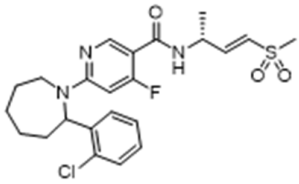
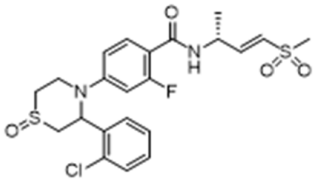
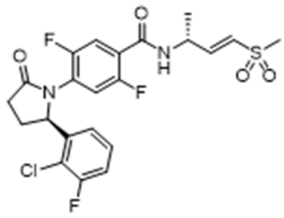
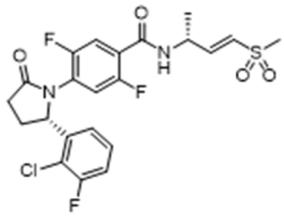
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{23}H_{27}F_2N_3O_3S$	266	3-Fluoro-5-((*S*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{22}H_{22}F_4N_2O_4S$	267	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((*S*)-3-(2,3,4-trifluorofenil)morfolino)benzamida
 $C_{22}H_{22}F_4N_2O_4S$	268	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((*R*)-3-(2,3,4-trifluorofenil)morfolino)benzamida
 $C_{23}H_{25}ClN_2O_3S$	269	4-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{25}ClN_2O_3S$	270	4-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

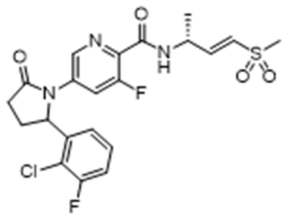
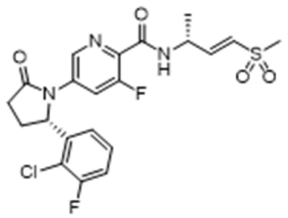
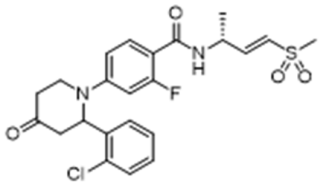
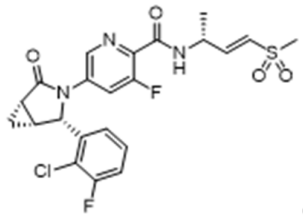
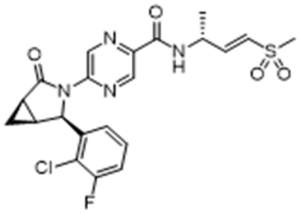
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{22}ClF_2N_3O_3S$	271	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	272	4-(*rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	273	4-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{24}ClFN_2O_3S$	274	4-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClFN_3O_3S$	275	6-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*E*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil)piridina-3-carboxamida

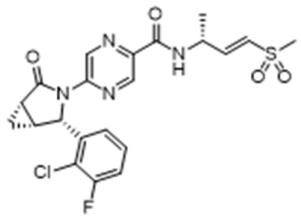
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	276	4-(2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	277	4-((2*S*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$	278	4-((2*S*,4*R*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$	279	4-((2*S,4*S)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$	280	4-((2*S,4*R)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

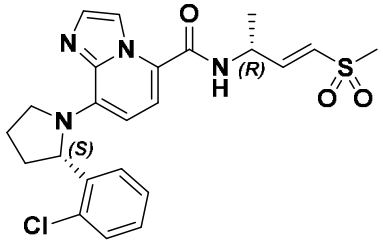
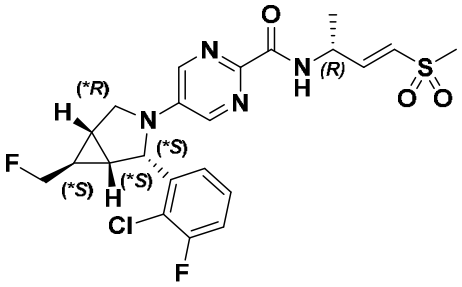
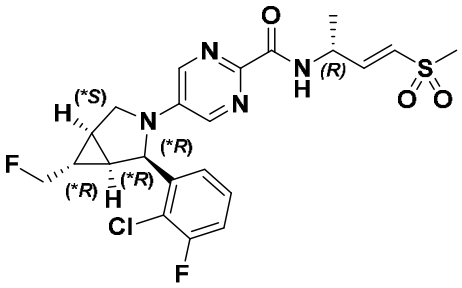
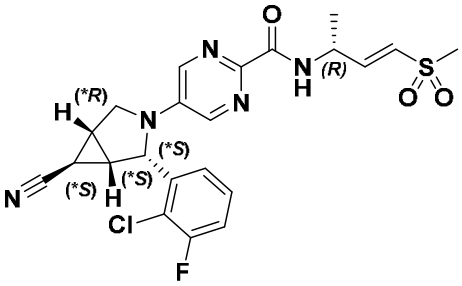
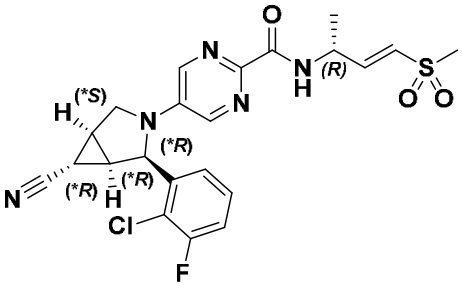
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$	281	4-((2*R*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	282	4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	283	4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$	284	4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$	285	5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

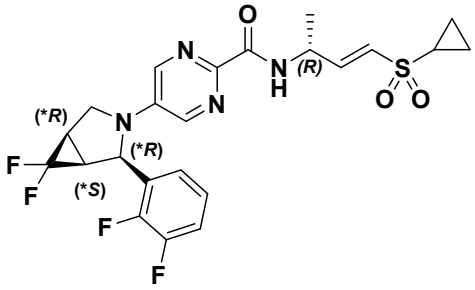
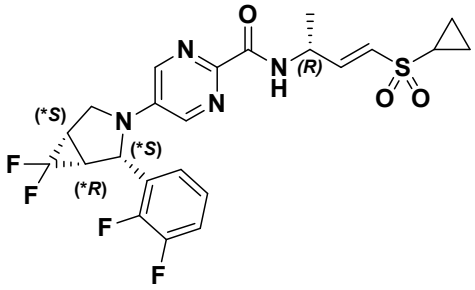
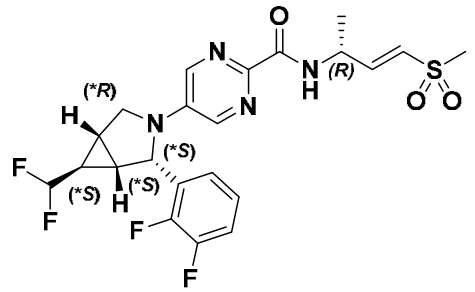
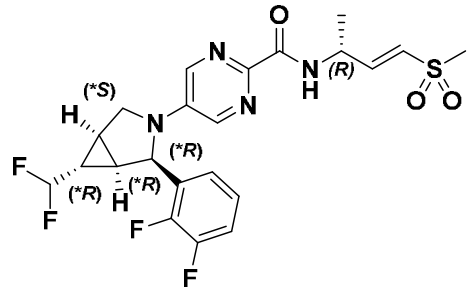
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$	286	5-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_3S$	287	5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_3S$	288	5-(2-((*R)-2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_3S$	289	5-(2-((*S)-2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_4S$	290	5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

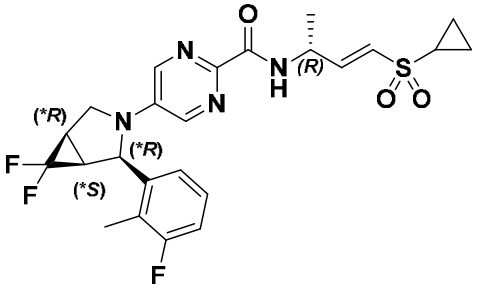
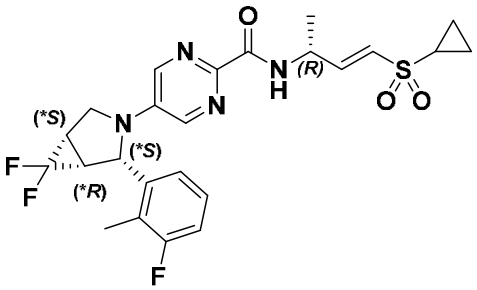
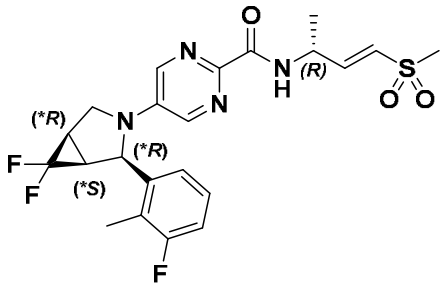
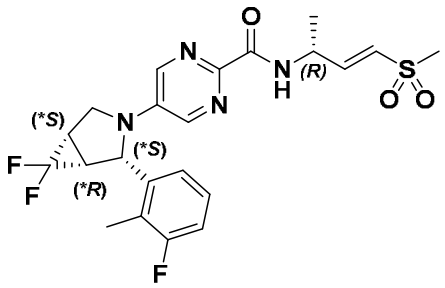
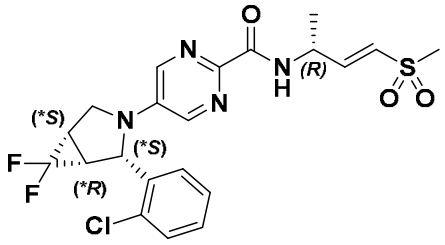
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_4S$	291	5-((*R)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
 $C_{23}H_{27}ClFN_3O_3S$	292	6-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
 $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S_2$	293	4-(3-(2-Clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{20}ClF_3N_2O_4S$	294	4-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{20}ClF_3N_2O_4S$	295	4-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

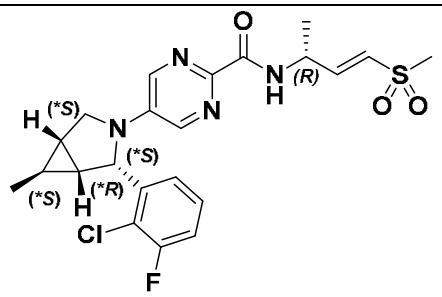
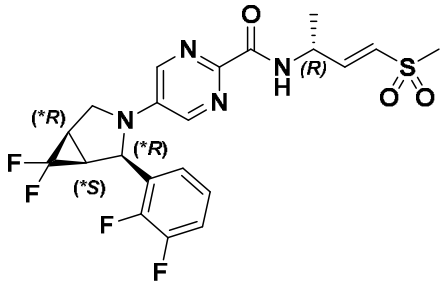
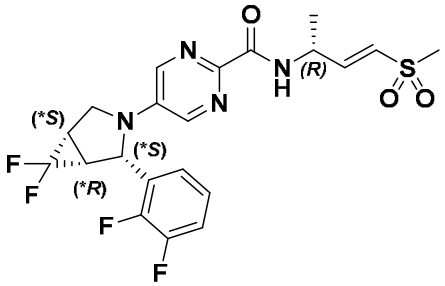
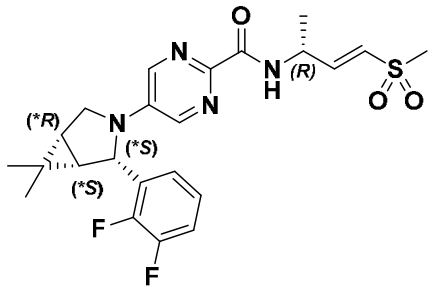
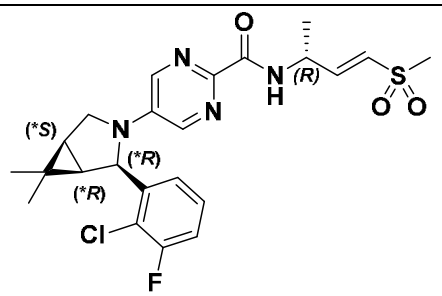
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_4S$	296	5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_4S$	297	5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{23}H_{24}ClFN_2O_4S$	298	4-(2-(2-Clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
 $C_{22}H_{20}ClF_2N_3O_4S$	299	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
 $C_{21}H_{20}ClFN_4O_4S$	300	5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

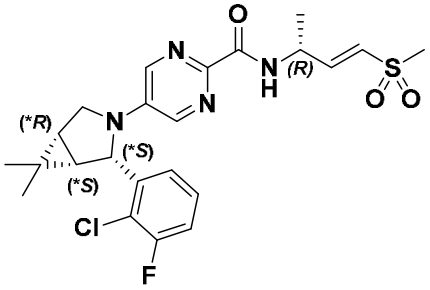
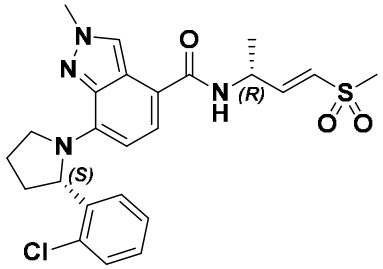
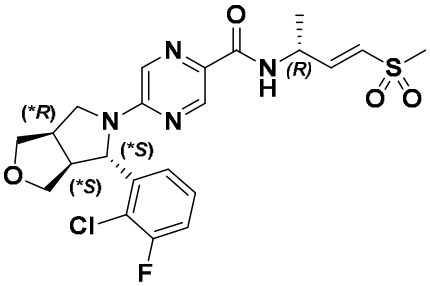
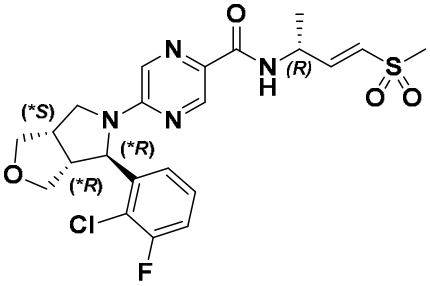
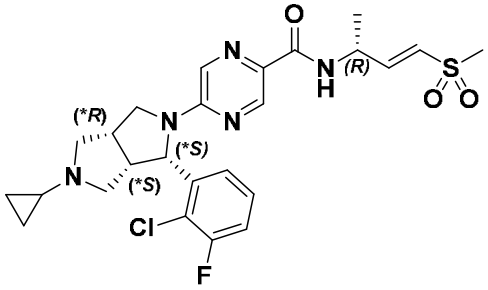
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
 $C_{21}H_{20}ClFN_4O_4S$	301	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	302	4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida
	303	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-(trifluorometil)picolinamida
	304	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
	305	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

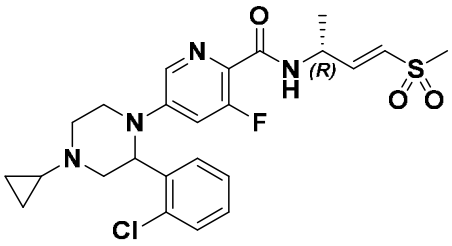
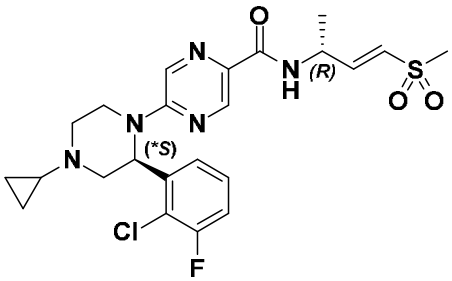
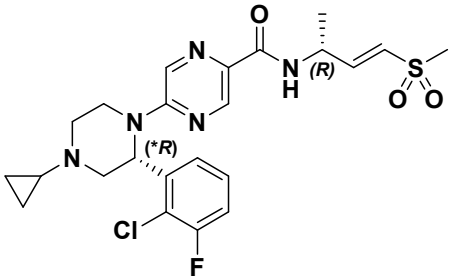
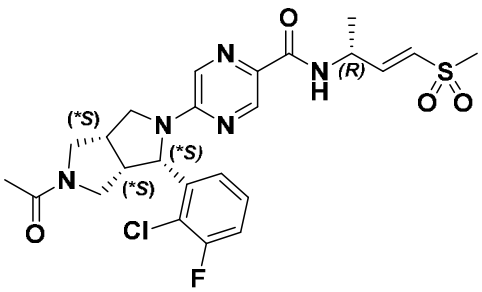
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	306	8-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)imidazo[1.2-a]piridina-5-carboxamida
	307	5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	308	5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	309	5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	310	5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

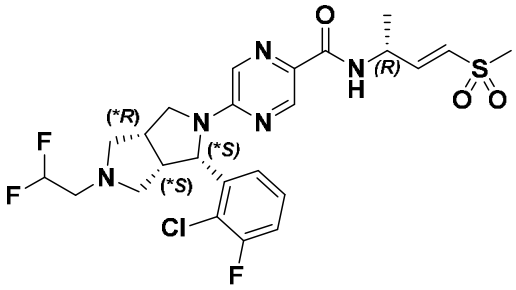
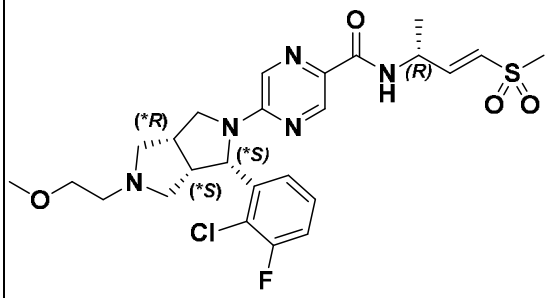
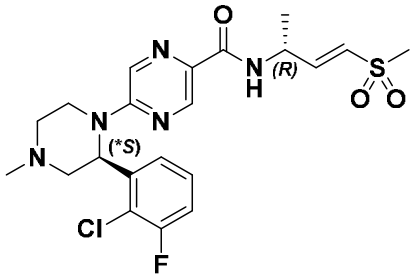
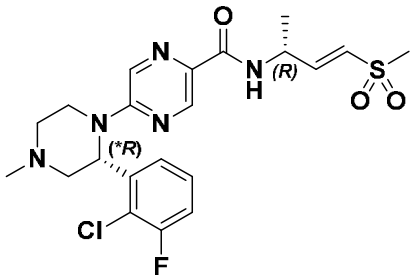
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	311	*N*-((*R*,*E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida
	312	*N*-((*R*,*E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida
	313	5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	314	5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

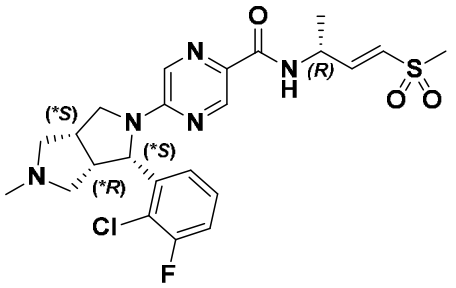
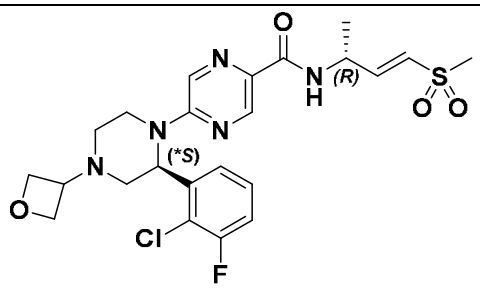
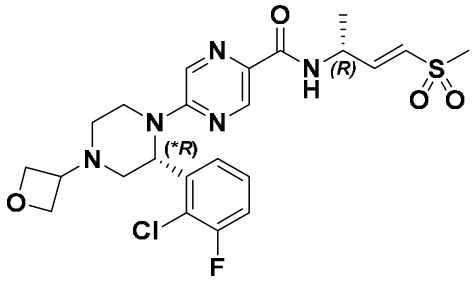
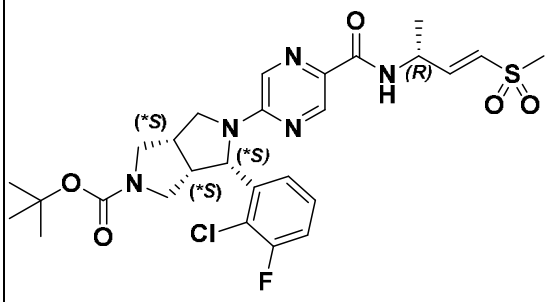
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	315	*N*-((*R*,*E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida
	316	*N*-((*R*,*E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida
	317	5-((1**S*,2**R*,5**R*)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	318	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	319	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

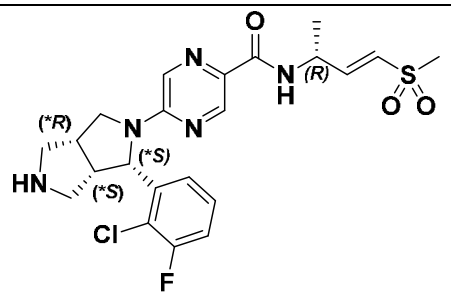
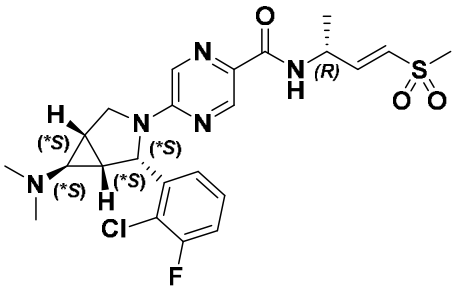
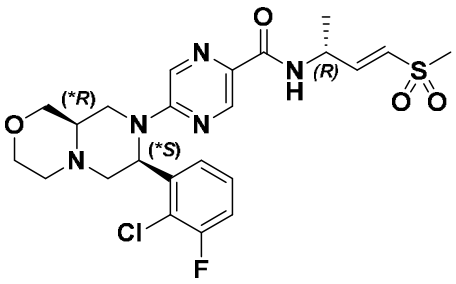
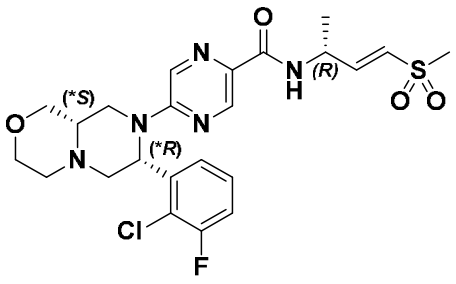
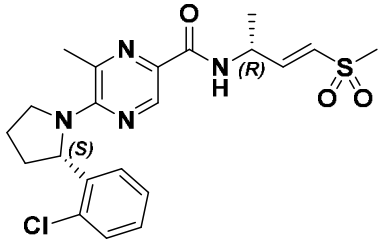
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	320	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	321	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	322	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	323	5-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	324	5-((1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

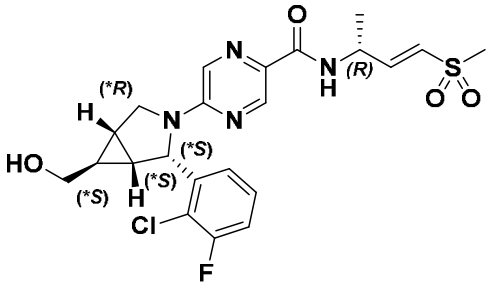
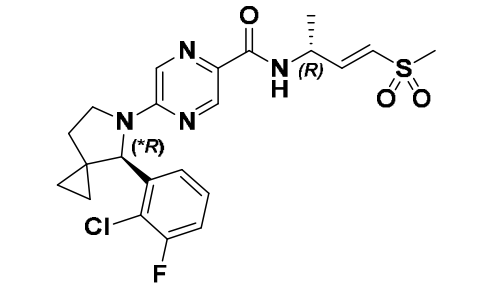
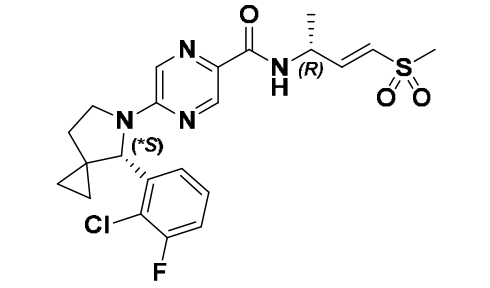
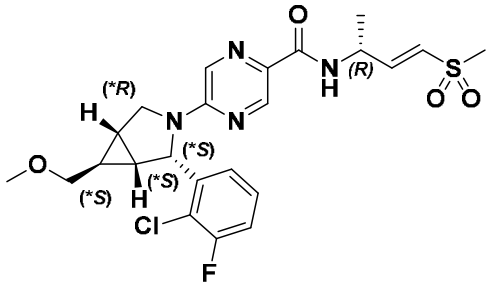
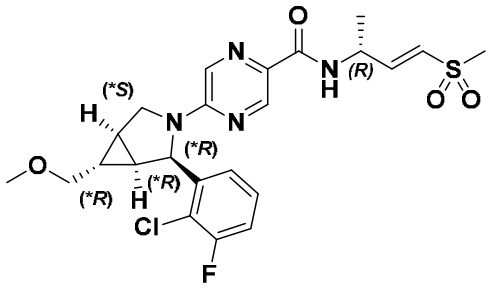
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	325	5-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	326	7-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2H-indazol-4-carboxamida
	327	5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	328	5-((3a*R*,4*R*,6a*S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	329	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-ciclopropilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-

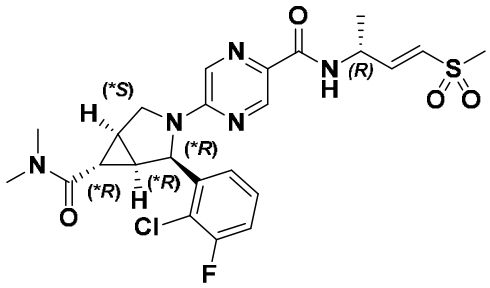
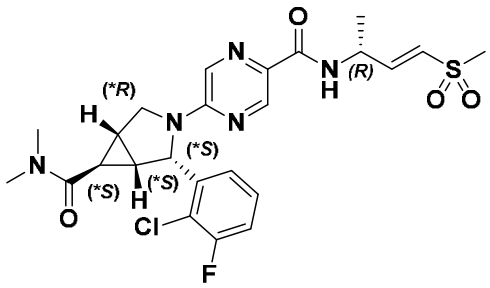
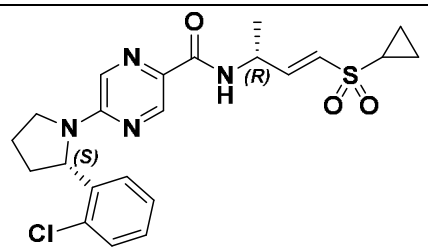
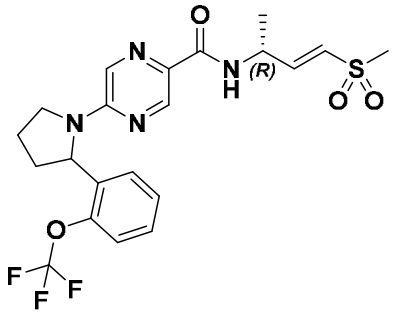
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
		(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	330	5-(2-(2-Clorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida
	331	5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	332	5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	333	5-((1**S*,3a**S*,6a**S*)-5-Acetil-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

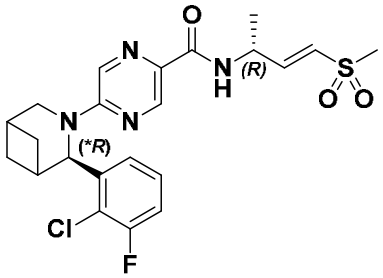
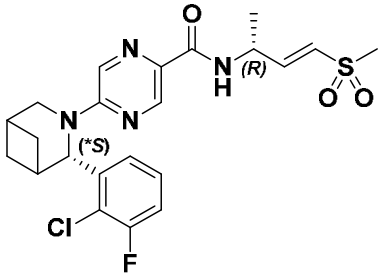
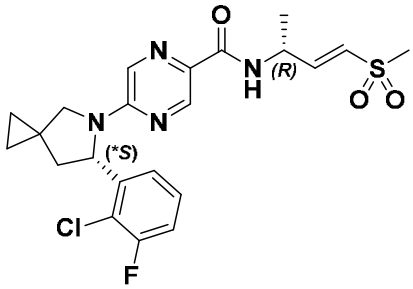
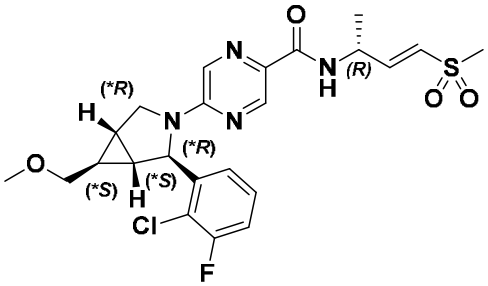
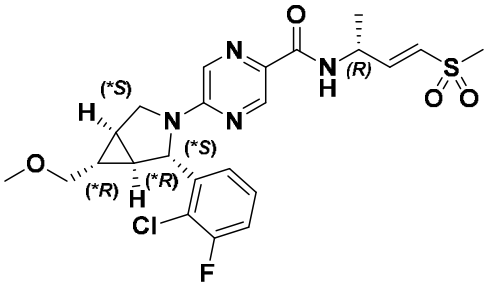
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	334	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	335	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	336	5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	337	5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

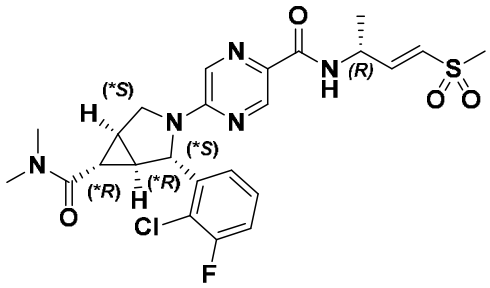
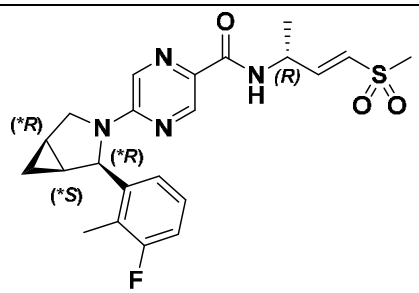
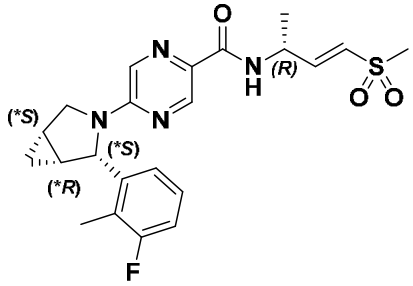
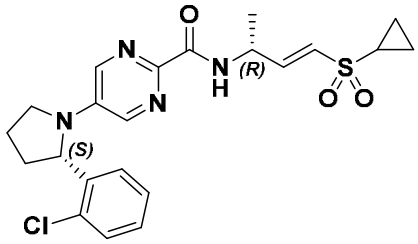
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	338	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	339	5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	340	5-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	341	(3a*S*,4*S*,6a*S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo

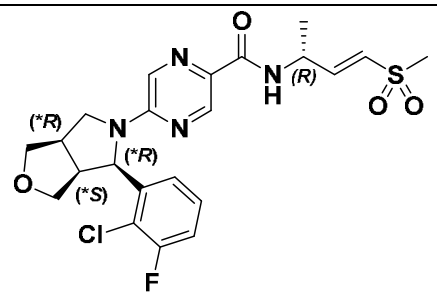
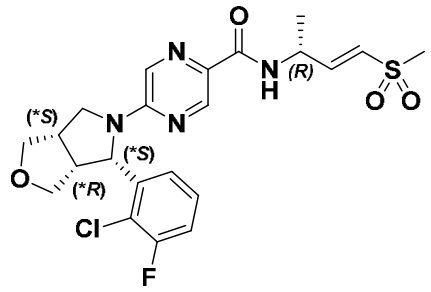
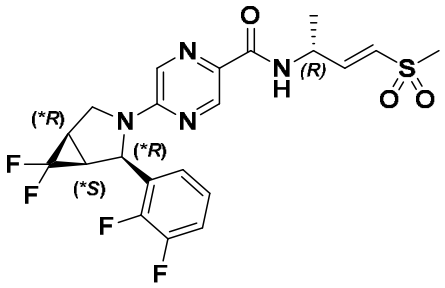
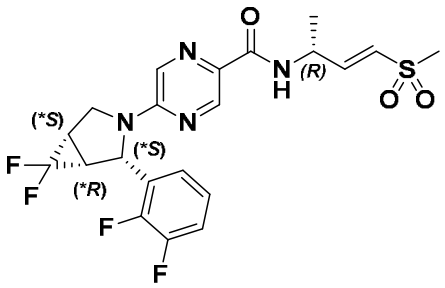
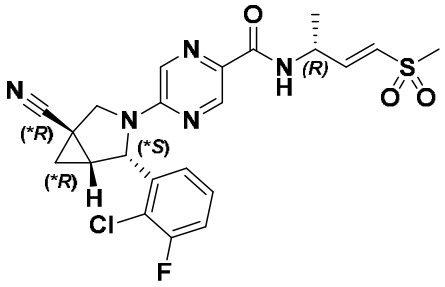
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	342	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	343	5-((1*S*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	344	5-((7*S*,9a*R*)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	345	5-((7*R*,9a*S*)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	346	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-6-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

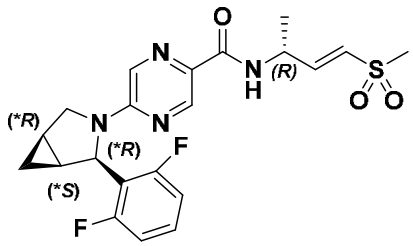
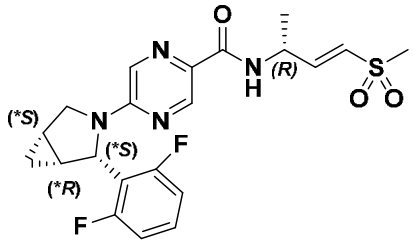
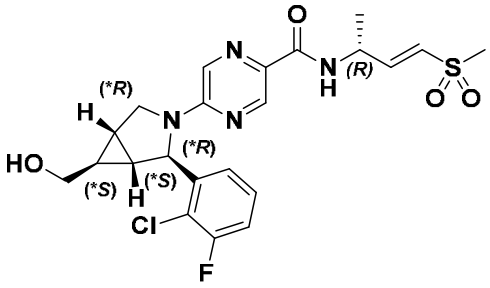
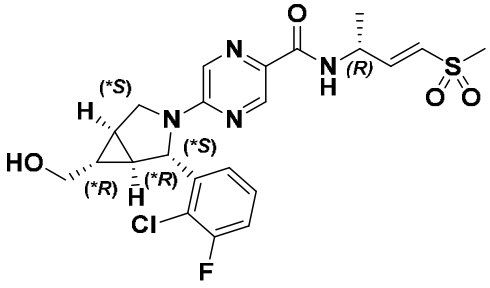
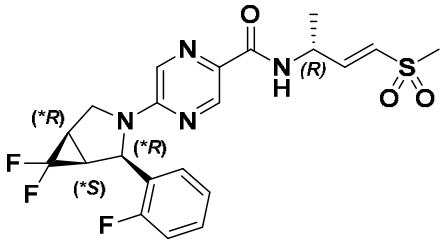
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	347	5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	348	5-((*R)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	349	5-((*S)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	350	5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	351	5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

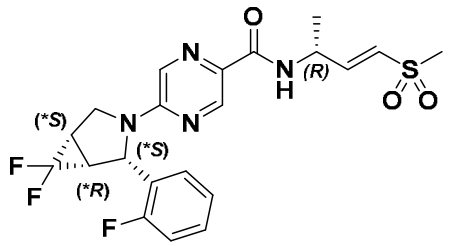
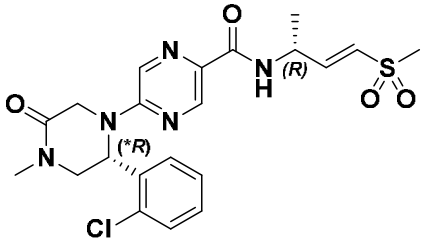
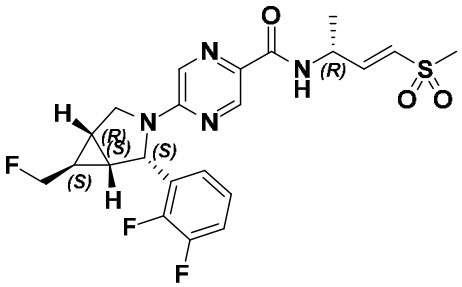
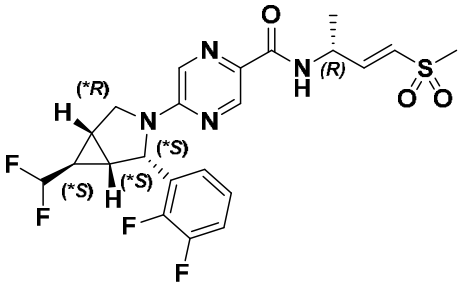
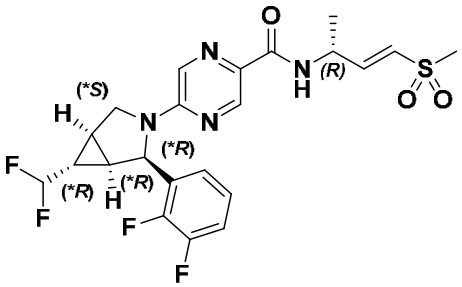
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	352	(1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida
	353	(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida
	354	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	355	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida

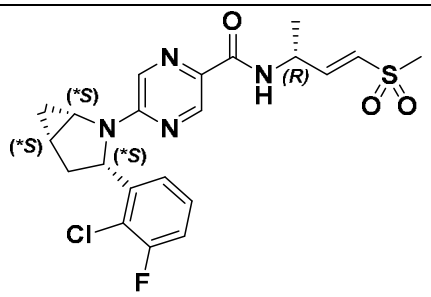
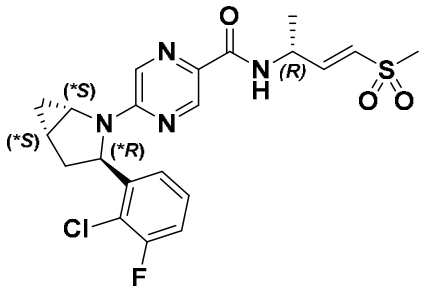
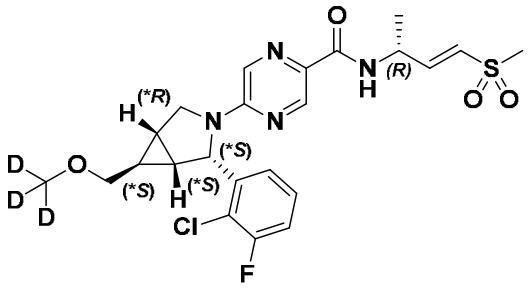
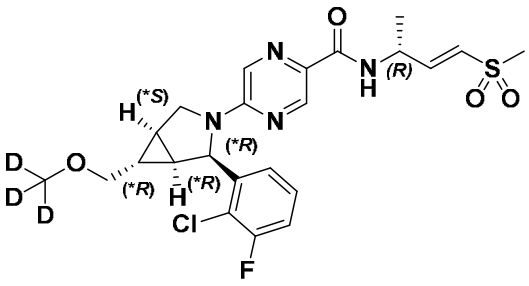
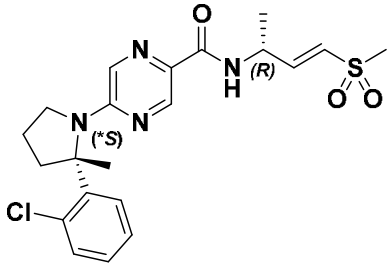
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	356	5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	357	5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	358	5-((*S)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	359	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	360	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

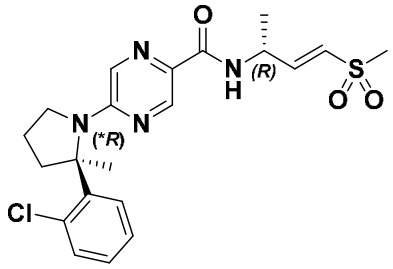
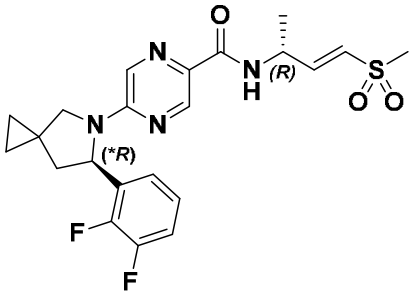
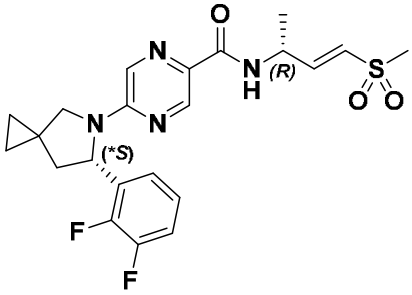
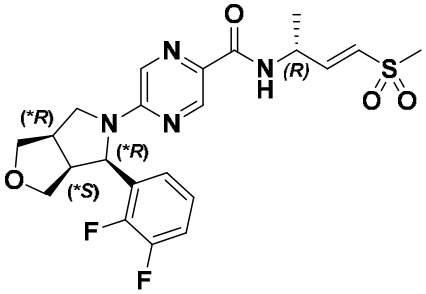
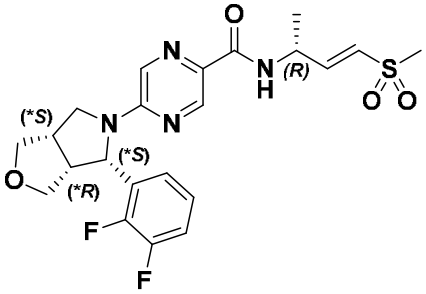
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	361	(1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida
	362	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	363	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	364	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

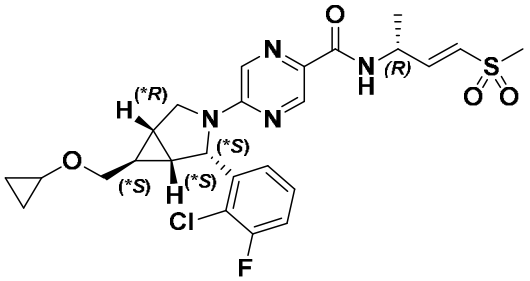
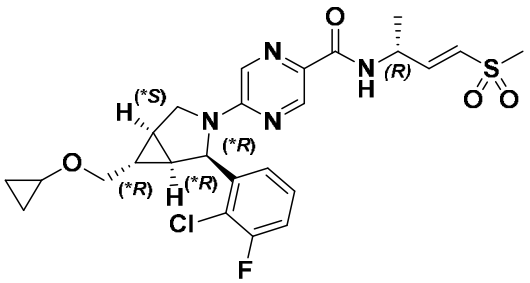
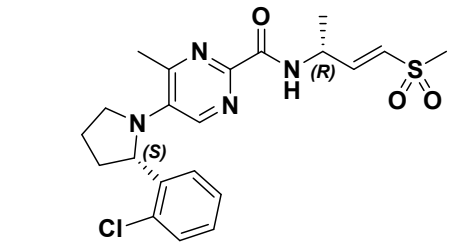
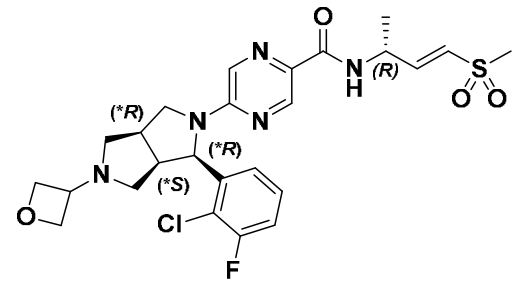
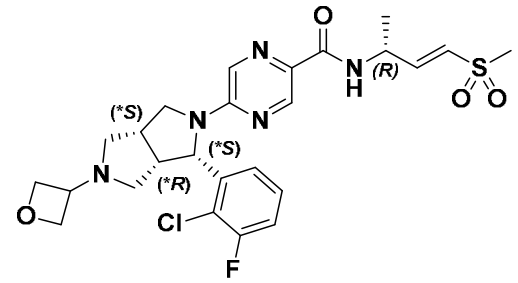
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	365	5-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	366	5-((3a*R*,4*S*,6a*S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	367	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	368	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	369	5-((1*R*,4*S*,5*R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

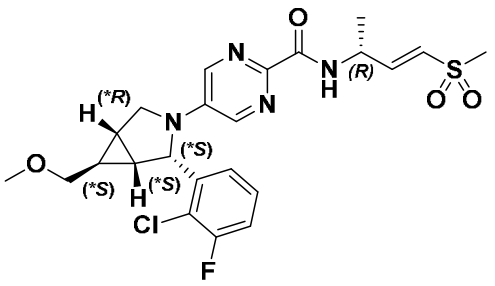
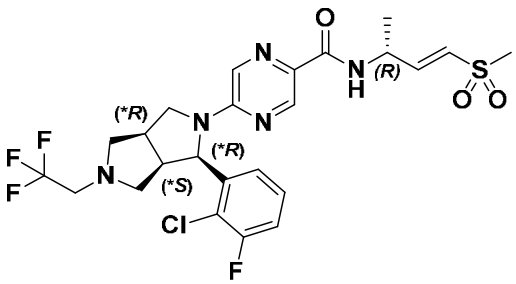
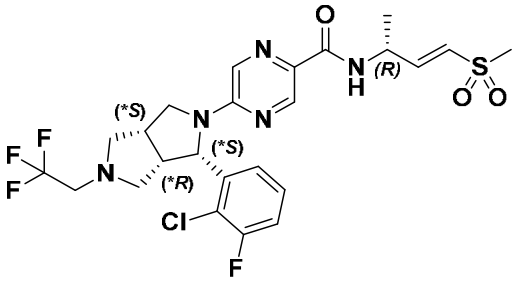
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	370	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2,6-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	371	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	372	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	373	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	374	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-6,6-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

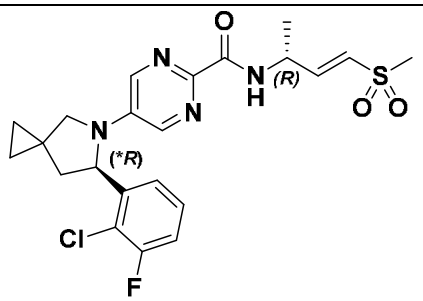
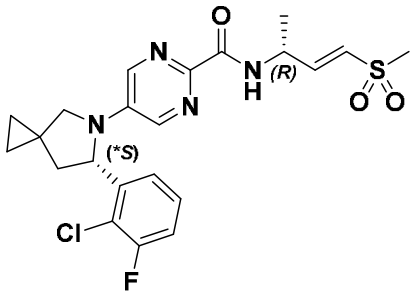
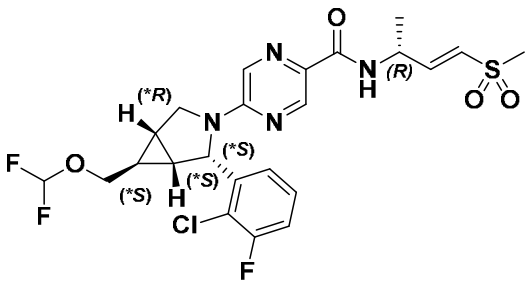
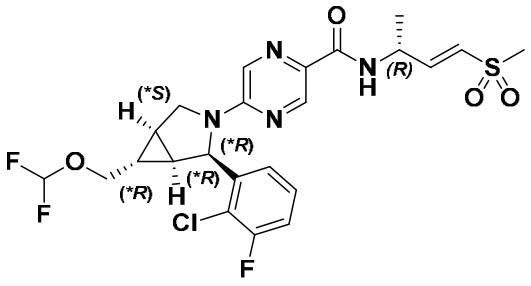
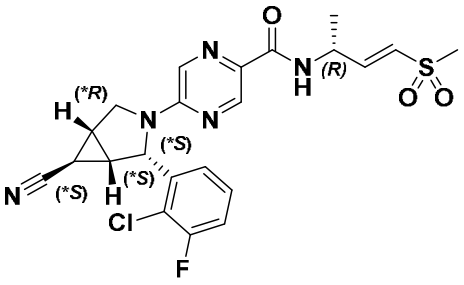
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	375	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	376	5-((*R*)-2-(2-Clorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	377	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	378	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	379	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

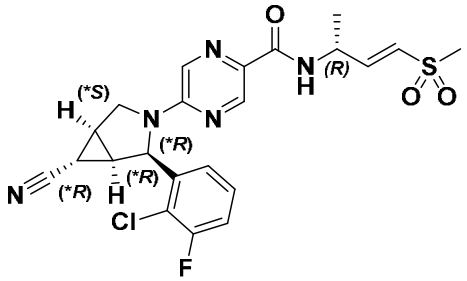
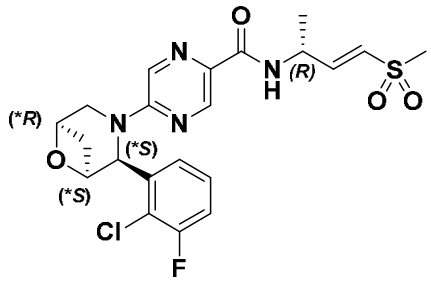
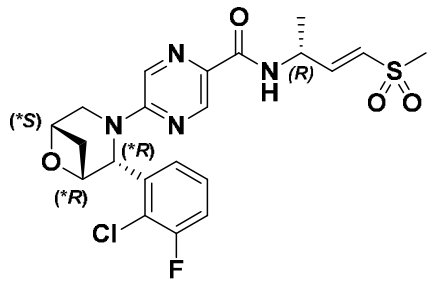
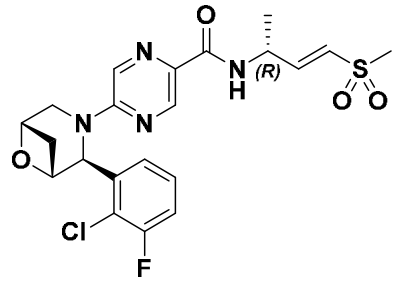
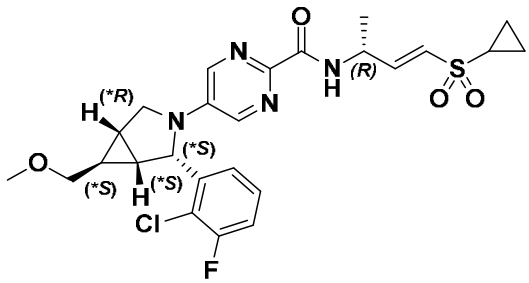
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	380	5-((1*S,3*S,5*S)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	381	5-((1*S,3*R,5*S)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	382	5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	383	5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	384	5-((*S)-2-(2-Clorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

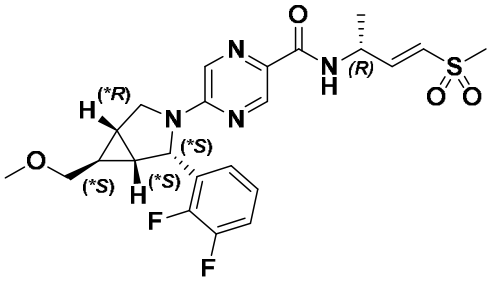
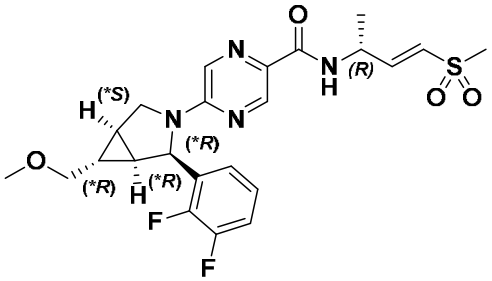
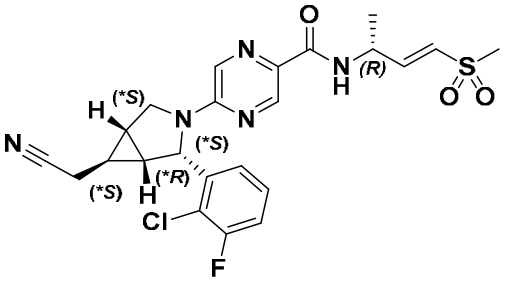
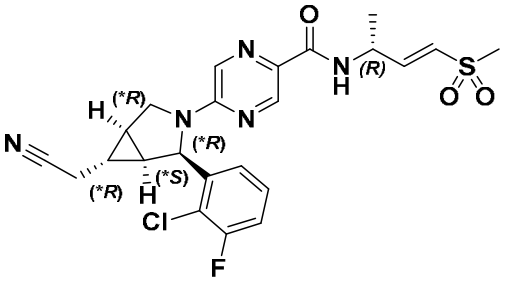
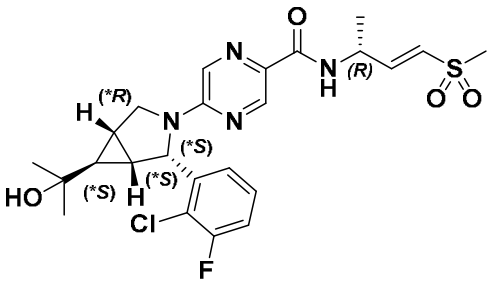
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	385	5-((*R)-2-(2-Clorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	386	5-((*R)-6-(2,3-Difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	387	5-((*S)-6-(2,3-Difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	388	5-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(2,3-Difluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	389	5-((3a*R*,4*S*,6a*S*)-4-(2,3-Difluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

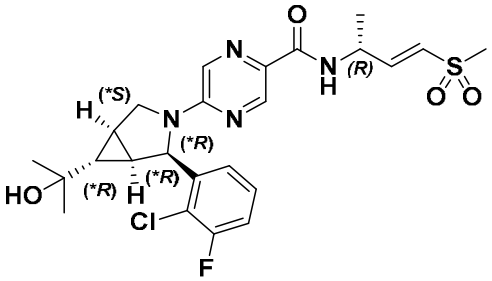
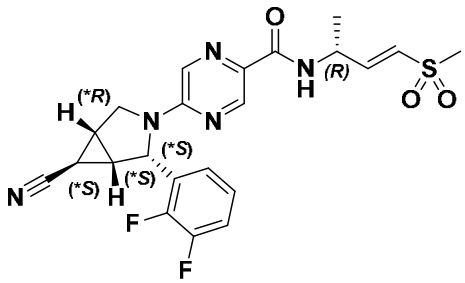
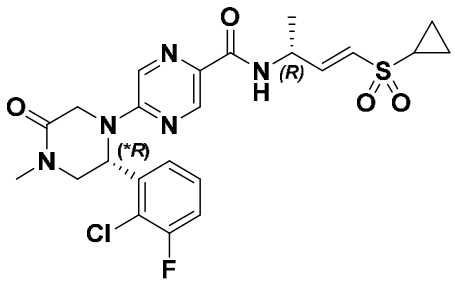
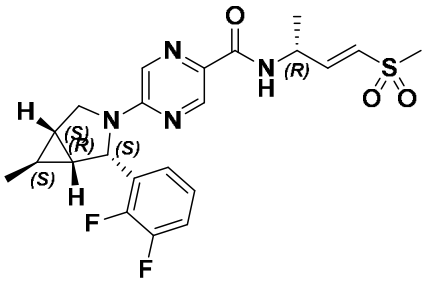
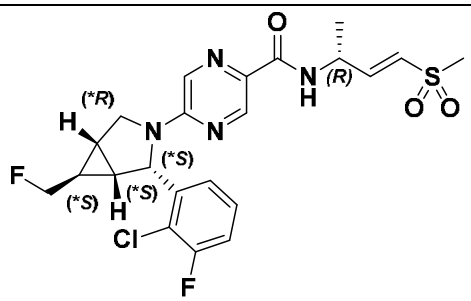
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	390	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	391	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	392	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	393	5-((1*R*,3a*S*,6a*R*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	394	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-

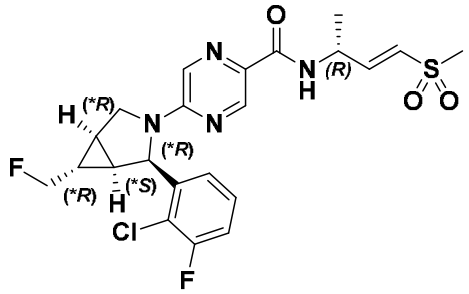
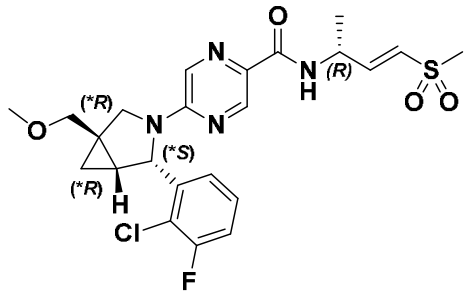
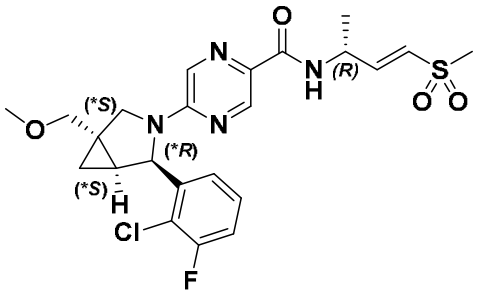
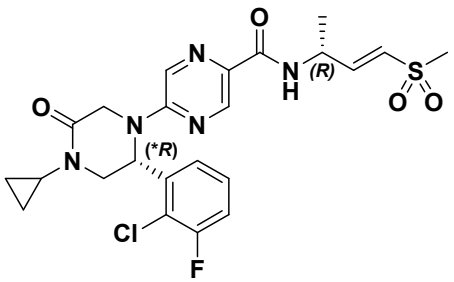
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
		(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	395	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	396	5-((1*R*,3a*S*,6a*R*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	397	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

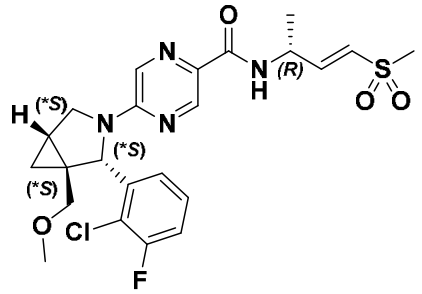
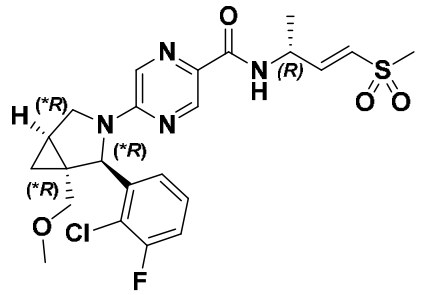
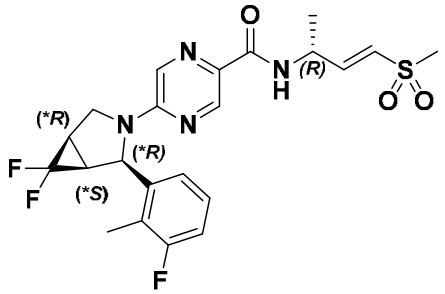
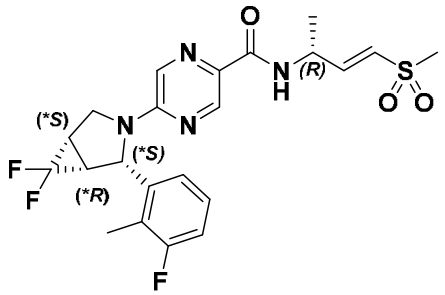
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	398	5-((*R)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	399	5-((*S)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	400	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	401	5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	402	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

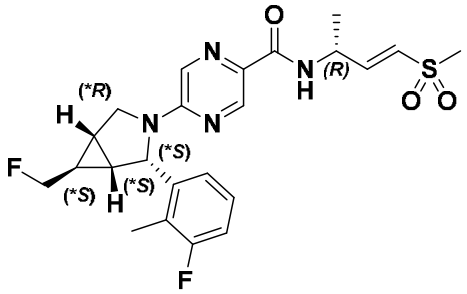
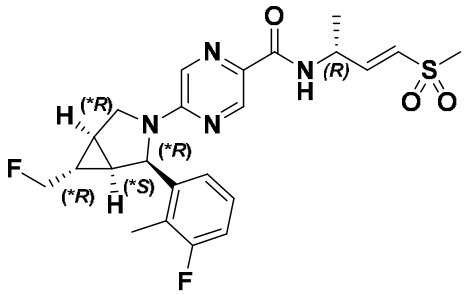
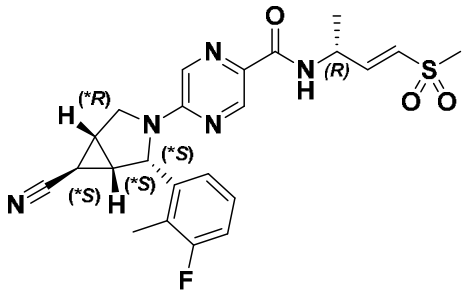
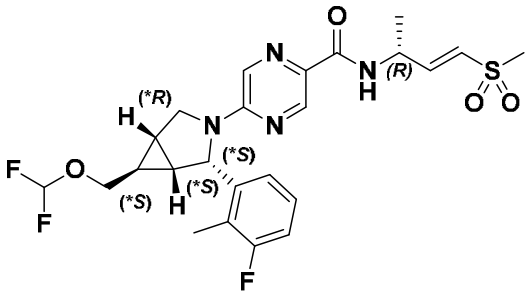
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	403	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	404	5-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	405	5-((1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	406	5-((rac-(1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	407	5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

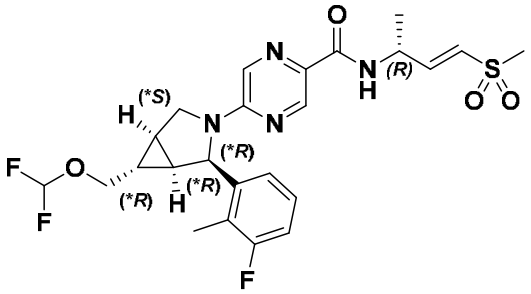
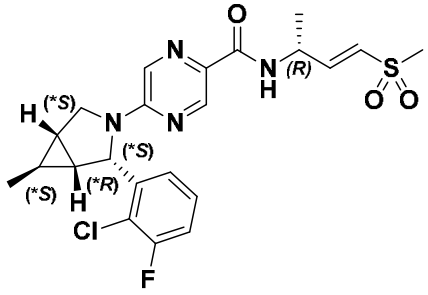
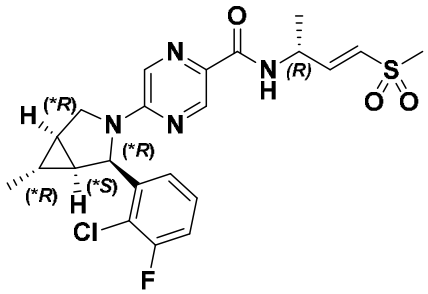
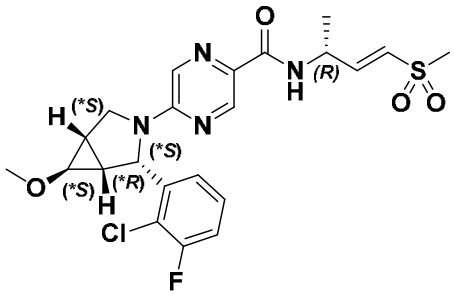
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	408	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	409	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	410	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	411	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	412	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

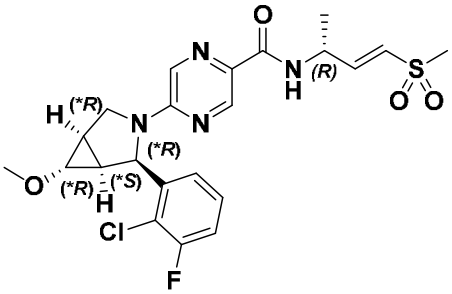
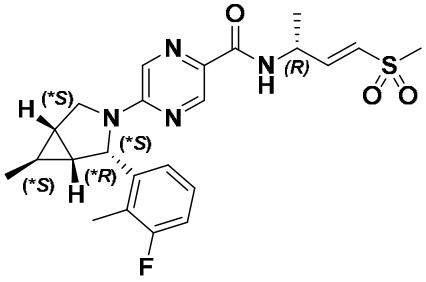
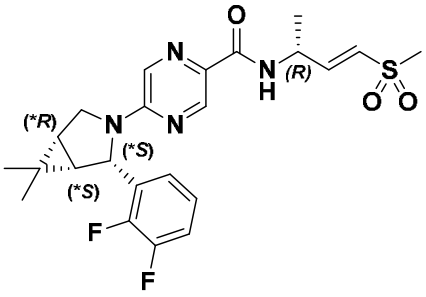
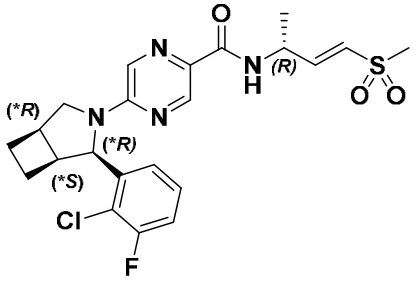
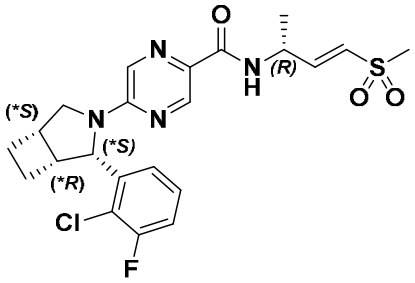
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	413	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	414	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-Ciano-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	415	5-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	416	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	417	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

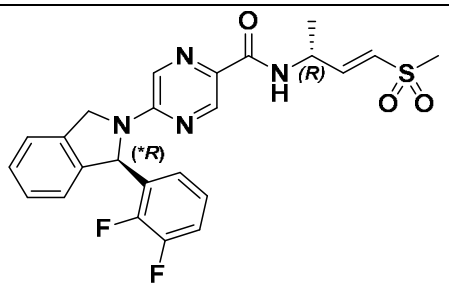
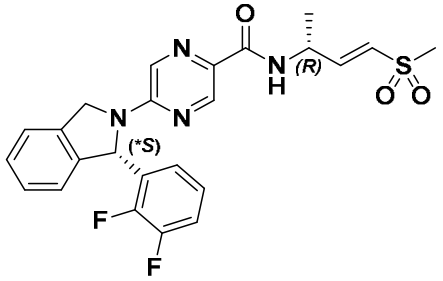
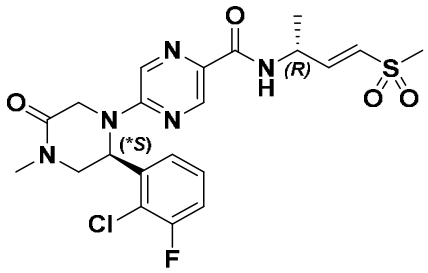
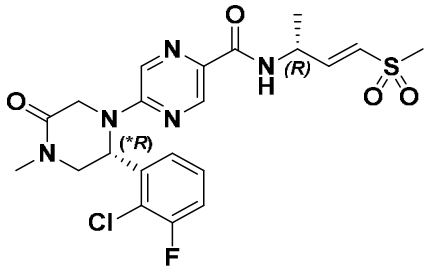
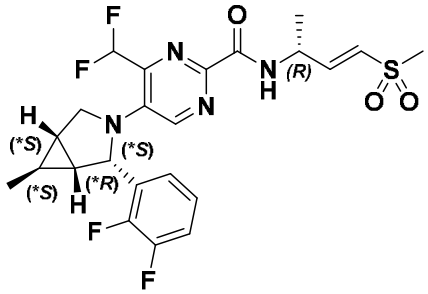
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	418	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	419	5-((1*R*,4*S*,5*R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	420	5-((1*S*,4*R*,5*S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	421	5-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

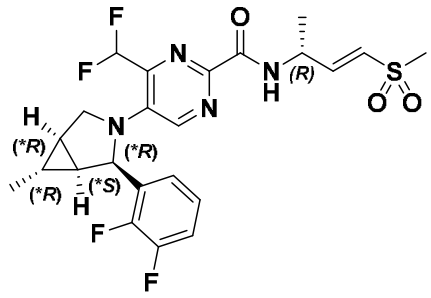
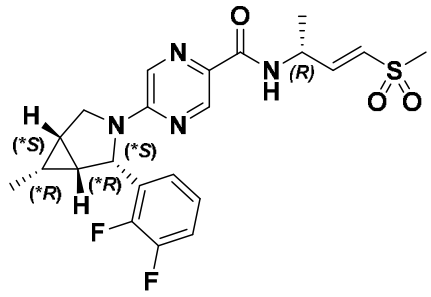
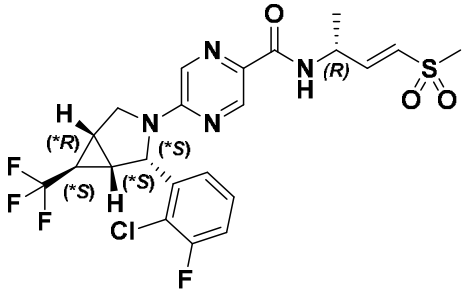
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	422	5-((1*S,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	423	5-((1*R,2*R,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	424	5-((1*S,2*R,5*R)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	425	5-((1*R,2*S,5*S)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

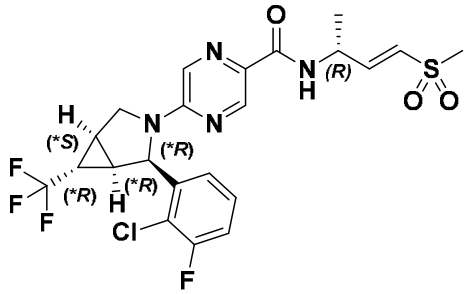
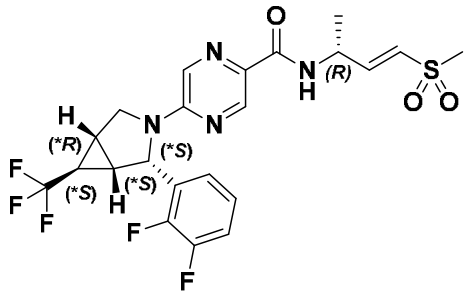
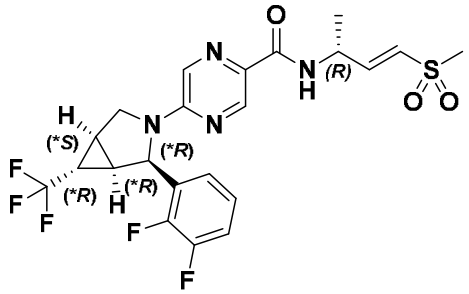
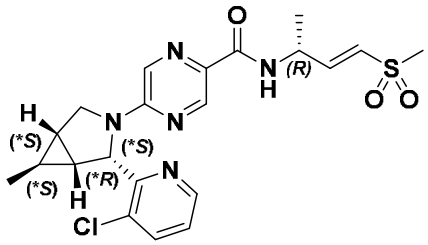
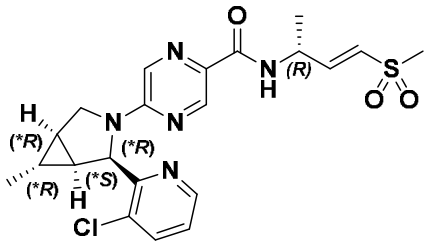
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	426	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	427	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	428	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-Ciano-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	429	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

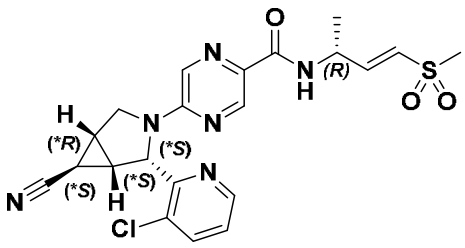
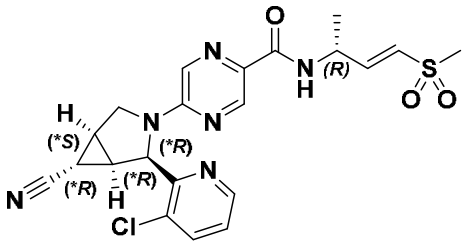
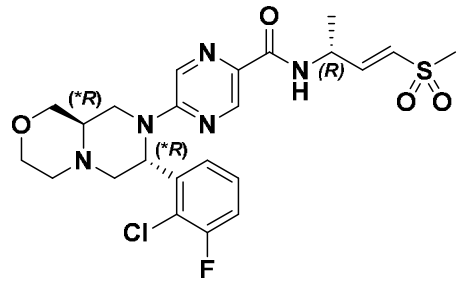
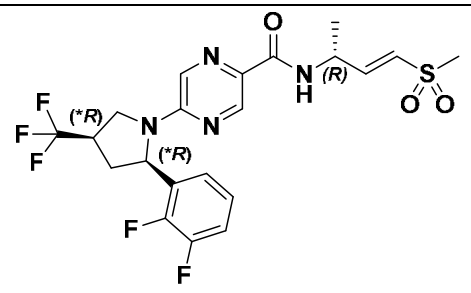
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	430	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	431	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	432	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	433	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

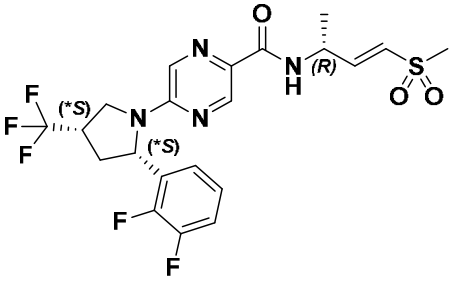
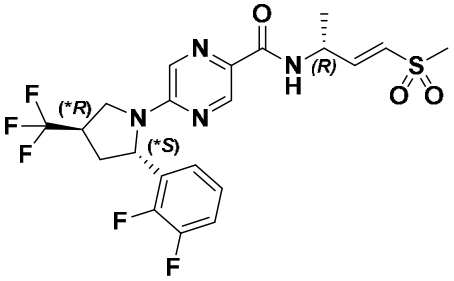
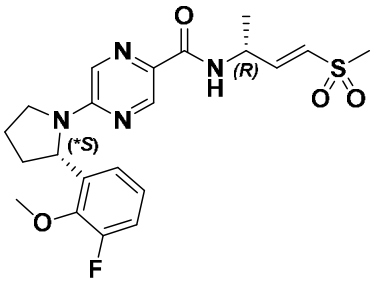
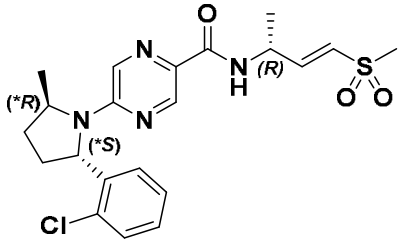
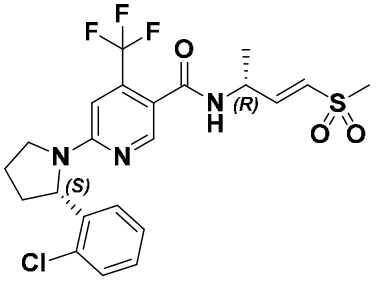
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	434	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	435	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	436	5-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	437	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	438	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

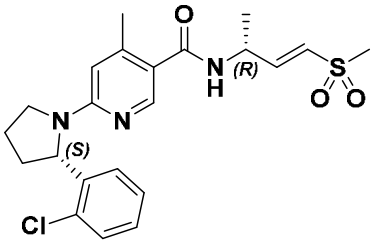
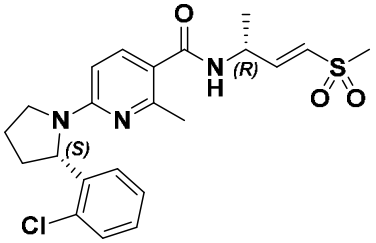
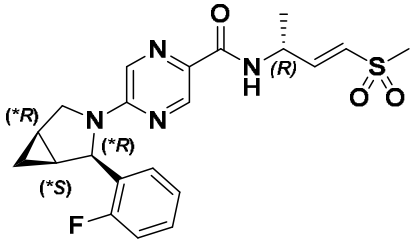
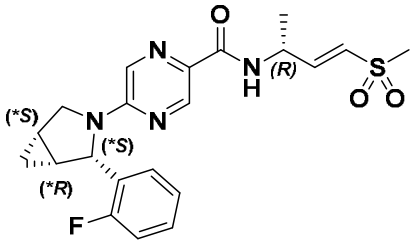
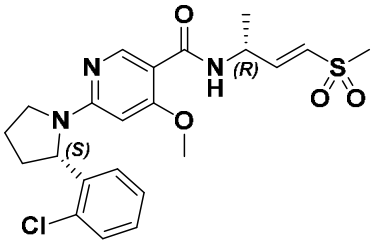
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	439	5-((*R)-1-(2,3-Difluorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	440	5-((*S)-1-(2,3-Difluorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	441	5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	442	5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	443	4-(Difluorometil)-5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-

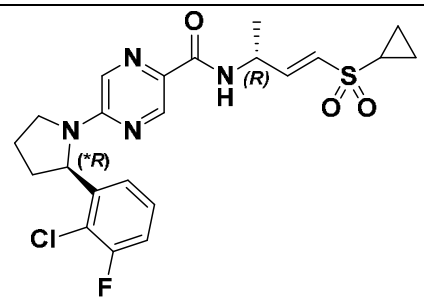
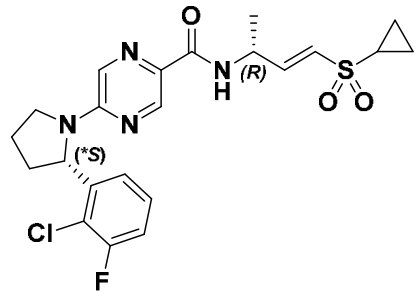
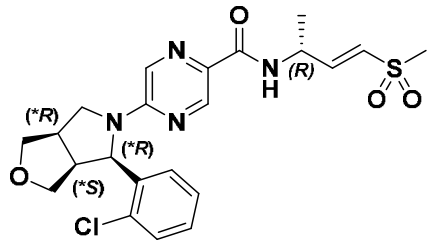
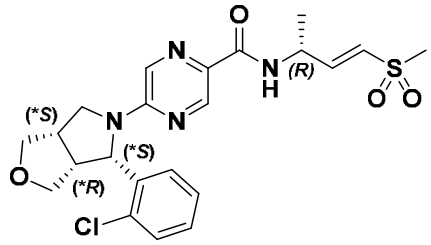
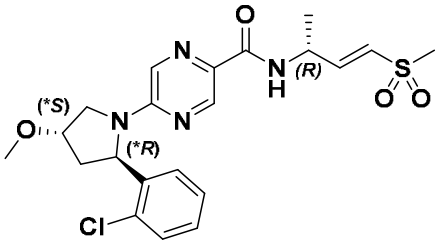
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
		((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	444	4-(Difluorometil)-5-((1**S*,2**R*,5**R*,6**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	445	5-((1**R*,2**S*,5**S*,6**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	446	5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

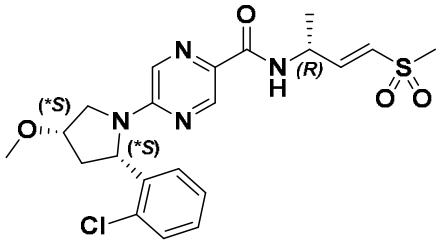
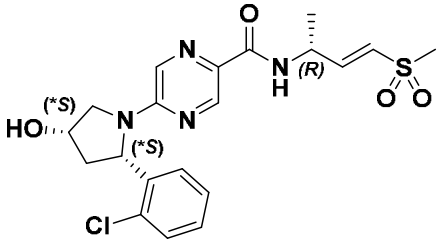
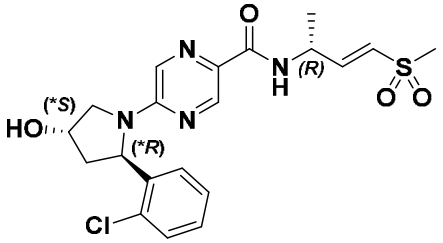
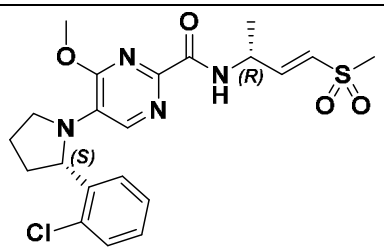
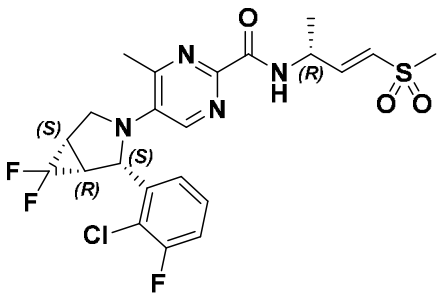
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	447	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	448	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	449	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	450	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	451	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-

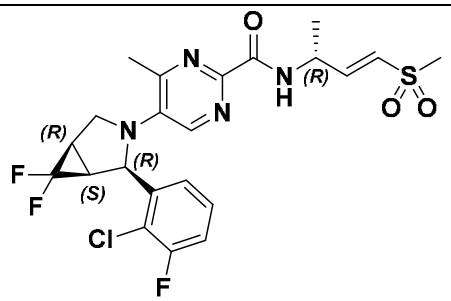
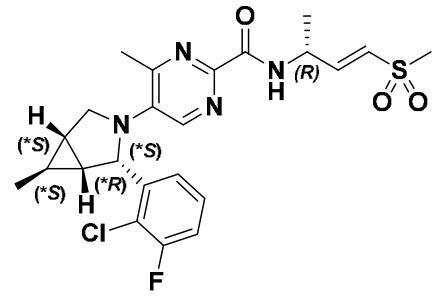
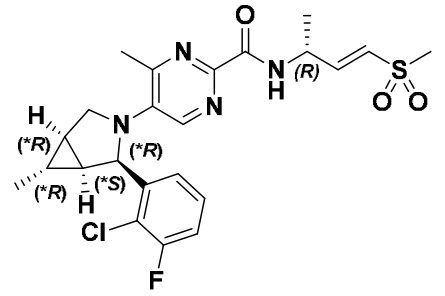
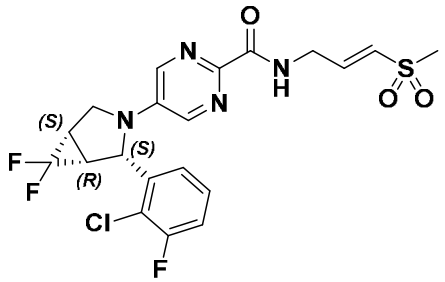
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
		((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	452	5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	453	5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	454	5-((7**R*,9a**R*)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	455	5-((2**R*,4**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

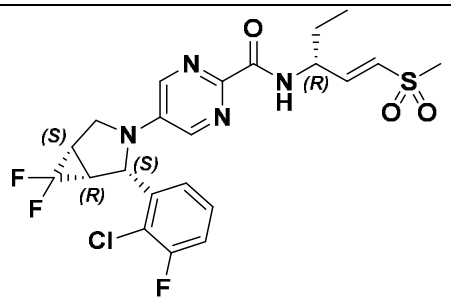
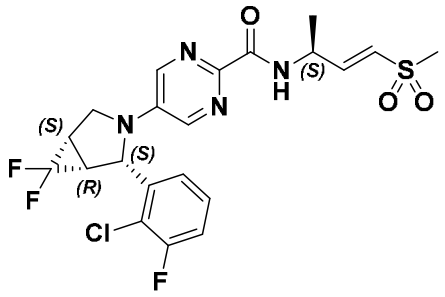
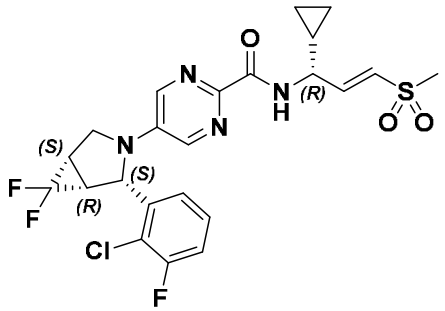
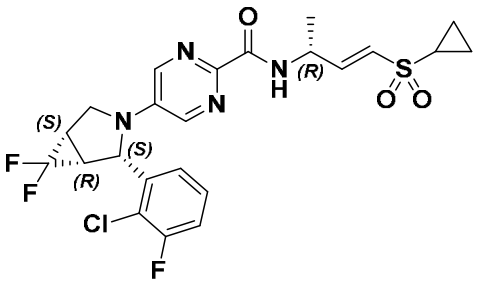
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	456	5-((2*S*,4*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	457	5-((2*S*,4*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	458	5-((*S*)-2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	459	5-((2*S*,5*R*)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	460	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)nicotinamida

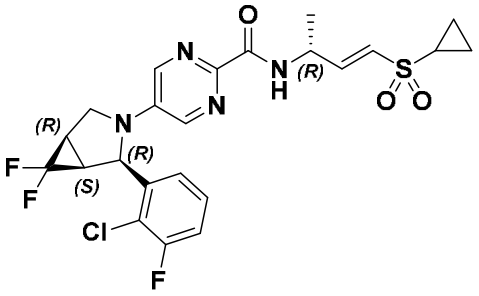
Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	461	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
	462	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida
	463	5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	464	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	465	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida

Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	466	5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	467	5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	468	5-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(2-Clorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	469	5-((3a*R*,4*S*,6a*S*)-4-(2-Clorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	470	5-((2*R*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	471	5-((2*S*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	472	5-((2*S*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	473	5-((2*R*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida
	474	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	475	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	476	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	477	5-((1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	478	5-((1**S*,2**R*,5**R*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	479	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*E*)-4-(metilsulfonil)alil)pirimidina-2-carboxamida

Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	480	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)pirimidina-2-carboxamida
	481	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*S*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida
	482	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-2-carboxamida
	483	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

Estructura	N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC
	484	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida

EJEMPLOS

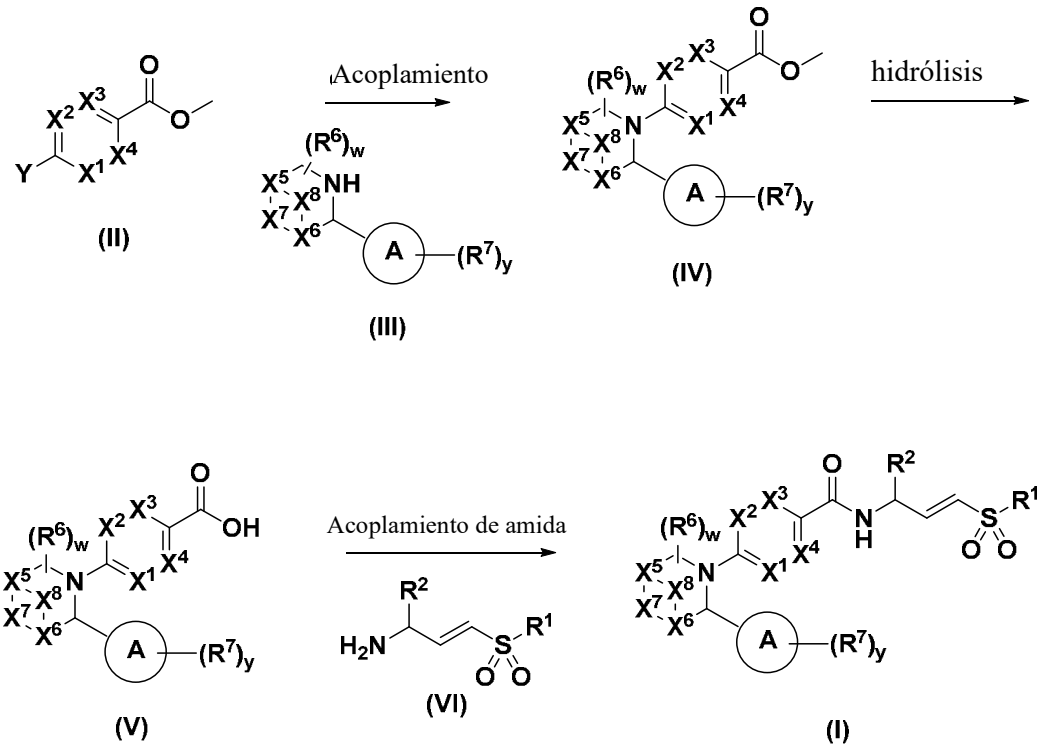
Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar la invención reivindicada. Los siguientes ejemplos ilustran además la invención pero, por supuesto, no deben interpretarse como que limitan de ninguna manera su alcance.

Los siguientes esquemas sintéticos se proporcionan con fines ilustrativos, no limitativos. Los siguientes ejemplos ilustran los diversos métodos para fabricar compuestos descritos en la presente descripción. Se entiende que un experto en la técnica puede ser capaz de fabricar estos compuestos mediante métodos similares o combinando otros métodos conocidos por un experto en la técnica. También se entiende que un experto en la técnica podría fabricar, de manera similar a como se describe a continuación mediante el uso de los materiales de partida apropiados y modificando la ruta sintética según sea necesario. En general, los materiales de partida y reactivos pueden obtenerse de proveedores comerciales o sintetizarse de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica o prepararse como se describe en la presente descripción.

En modalidades adicionales, los compuestos descritos en la presente descripción, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en la presente descripción, así como también aquellos que se reconocen en el campo, tal como se describió, por ejemplo, en los Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon

Compounds, volúmenes 1-5 y suplementarios (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4,° ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4,° ed., volúmenes A y B (Plenum 2000, 2001), y Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3,° Ed., (Wiley 1999) (todos los cuales se incorporan como referencia para tal descripción). Los métodos generales para la preparación de compuestos como se describe en la presente descripción pueden derivarse de reacciones y las reacciones pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas como se proporciona en la presente descripción. Como guía, pueden utilizarse los siguientes métodos sintéticos.

Esquema 1



De acuerdo con el Esquema 1, un compuesto de la fórmula (I), completamente definido en la reivindicación 1, se prepara en tres etapas a partir de un compuesto de la fórmula (II) y un

compuesto de la fórmula (III). En una primera etapa, un compuesto de la fórmula (II), en donde X^1, X^2, X^3 y X^4 son nitrógeno independientemente o un carbono sustituido o no sustituido e Y es Br o I, se hace reaccionar en condiciones de acoplamiento Buchwald-Hartwig convencionales en presencia de un compuesto de la fórmula (III) disponible comercialmente o sintéticamente accesible. La reacción tiene lugar en presencia de un sistema de ligando/catalizador tal como SPhos Pd G4, RuPhos Pd G4, XantPhos/$Pd_2(dba)_3$, y similares; una base tal como Cs_2CO_3, y similares; en un disolvente adecuado tal como tolueno; y similares; a temperaturas de 80-110 °C durante un período de 16-24 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV). En el caso donde X^1 y X^2 son CH y X^3 y X^4 son N, puede obtenerse directamente un compuesto de la fórmula (V).

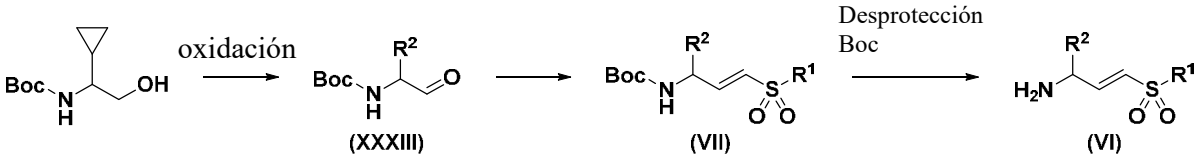
Alternativamente, un compuesto de la fórmula (IV) puede sintetizarse a partir de un compuesto de la fórmula (II) y un compuesto de la fórmula (III) en condiciones de sustitución aromática nucleófila (S_NAr). En este caso, un compuesto de la fórmula (II), en donde X^1, X^2, X^3 y X^4 son independientemente nitrógeno o un carbono sustituido o no sustituido e Y es F o Cl, se hace reaccionar en condiciones de acoplamiento S_NAr convencionales en presencia de un compuesto de la fórmula (III) disponible comercialmente o accesible sintéticamente. La reacción tiene lugar usando una base adecuada tal como K_2CO_3, Cs_2CO_3, KOtBu, DIPEA, TEA, NaH, piridina, y similares; en un disolvente tal como DMSO, DMF, NMP, 1,4-dioxano, THF, y similares; a temperaturas de 25-160 °C durante un período de 3-20 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV).

En una segunda etapa, un compuesto de la fórmula (V) se prepara a partir de un compuesto de la fórmula (IV). Mediante el uso de condiciones de hidrólisis conocidas por un experto en la técnica, un compuesto de la fórmula (IV) se hace reaccionar con un hidróxido apropiado tal como LiOH acuoso, y similares; en un disolvente adecuado tal como MeOH, ACN, THF, y similares; a temperaturas de 25-80 °C durante un período de 1-16 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (V). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (V) puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (IV) en presencia de Me_3SnOH en un

disolvente adecuado tal como DCE, y similares; a una temperatura de 110 °C durante un período de 16 h.

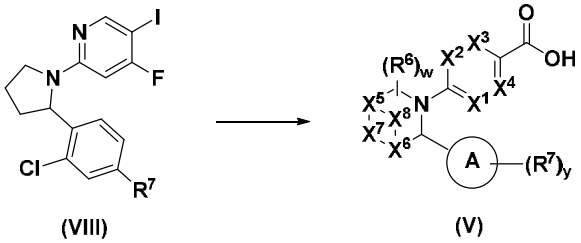
En una tercera etapa, un compuesto de la fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, se prepara a partir de un compuesto de la fórmula (V) en condiciones de acoplamiento de amida conocidas por un experto en la técnica. Emplear técnicas convencionales de formación de enlaces de amida, un ácido carboxílico tal como un compuesto de la fórmula (V) se hace reaccionar con un agente de acoplamiento tal como HATU, $T_3P^®$, T_4P y similares; en presencia de una amina tal como un compuesto de la fórmula (VI), en donde R^2 es hidrógeno, alquilo C_1-C_6, o cicloalquilo C_3-C_6 y R^1 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6, y una base tal como DIPEA, TEA, y similares; en un disolvente tal como DMSO, DMF, DCM, y similares; a rt durante un período de 30 minutos a 16 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (I).

Esquema 2



De acuerdo con el Esquema 2, el *N*-(1-ciclopropil-2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo puede oxidarse usando periodinano de Dess-Martin en DCM para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXXIII), donde R^2 es ciclopropilo. Un compuesto de la fórmula (VII), en donde R^2 y R^1 son independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6, puede formarse a partir de un compuesto de la fórmula (XXXIII) usando el fosfonato apropiado tal como ((metilsulfonil)metil)fosfonato de dietilo, ((etilsulfonil)metil)fosfonato de dietilo, y similares; con una base apropiada tal como NaH, y similares; en un disolvente tal como THF, y similares; a 0 °C durante 30 min antes de la adición de un compuesto de la fórmula (XXXIII). La reacción a 0 °C durante un período de 1 hora proporciona un compuesto de la fórmula (VII). Un compuesto de la fórmula (VII) se trata con un ácido tal como TsOH, TFA, HCl, y similares; en un disolvente tal como ACN, MeOH, 1,4-dioxano, DCM, y similares; a 25-60 °C durante un período de 1-12 h para proporcionar un compuesto de la fórmula (VI), donde R^2 y R^1 son independientemente alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6.

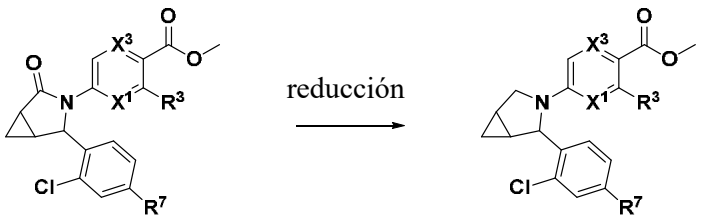
Esquema 3



De acuerdo con el Esquema 3, puede formarse un compuesto de la fórmula (V) a partir de un compuesto de la fórmula (VIII). Un compuesto de la fórmula (VIII), en donde R^7 es H o F, se trata con *i*PrMgCl en un disolvente adecuado tal como THF, y similares; a una temperatura de 0 °C antes de mezclarse con CO_2 triturado y acidificado con HCl para proporcionar un

compuesto de la fórmula (V), donde X^1 y X^3 son CH, X^4 es CF, X^2 es N, X^5 y X^6 son CH_2, X^7 y X^8 están ausentes, y el anillo A es un fenilo sustituido.

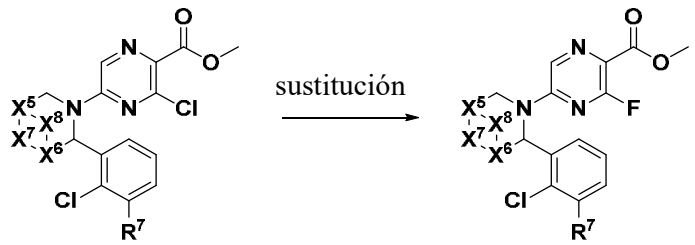
Esquema 4



(IX) (X)

De acuerdo con el Esquema 4, un compuesto de la fórmula (X), en donde X^1 y X^3 son independientemente N o CH y R^3 y R^7 son independientemente H o F, puede fabricarse a partir de un compuesto de la fórmula (IX) en condiciones de reducción usando $BH_3 \cdot Me_2S$ en un disolvente adecuado tal como THF, y similares; a rt durante un período de 16 horas.

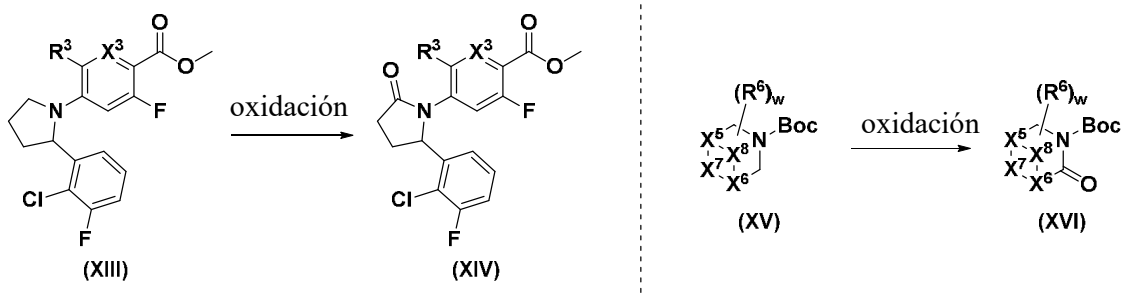
Esquema 5



(XI) (XII)

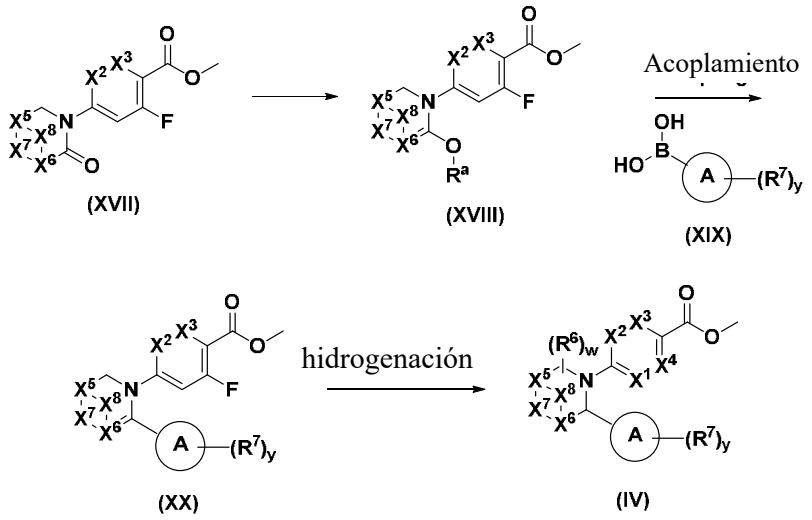
De acuerdo con el Esquema 5, un compuesto de la fórmula (XII), en donde R^7 es H o F, X^5 y X^6 son CH_2, X^7 es O o está ausente, y X^8 está ausente, puede formarse a partir de un compuesto de la fórmula (XI) en presencia de CsF en un disolvente tal como DMF, y similares; a una temperatura de 80 °C durante un período de 16 horas.

Esquema 6



De acuerdo con el Esquema 6, un compuesto de la fórmula (XIV), en donde X^3 es CH o N y R^3 es H o F, puede formarse a partir de un compuesto de la fórmula (XIII) en presencia de $NaIO_4$ y $RuCl_3$ en un disolvente apropiado tal como agua/acetato de etilo, y similares; a rt durante un período de 16 horas. De manera similar, un compuesto de la fórmula (XV) puede someterse a las mismas condiciones para formar un compuesto de la fórmula (XVI).

Esquema 7



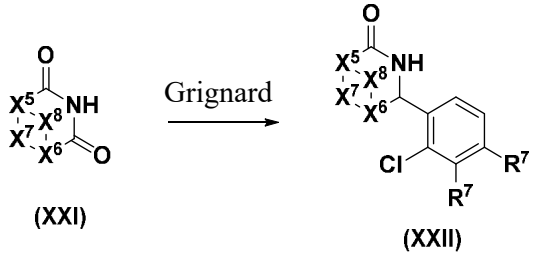
De acuerdo con el Esquema 7, un compuesto de la fórmula (IV) puede formarse en tres etapas a partir de un compuesto de la fórmula (XVII). En una primera etapa, un compuesto de la fórmula (XVII), en donde X^2 es CH, X^3 es N o CH, X^8 está ausente, X^5 y X^6 son CH_2 y X^7 es CH_2 u O, se trata con un agente triflante tal como anhídrido trifluorometanosulfónico, 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida, y similares; en presencia de una base tal como DIPEA, LiHMDS, KHMDS, y similares; en un disolvente tal como DCM, THF, y similares; a temperaturas de -78-0 °C durante un período de 2 horas para proporcionar un

compuesto de la fórmula (XVIII), donde R^a es SO_2CF_3. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (XVII), en donde X^2 es N, X^3 es CH, X^8 está ausente, X^5 y X^6 son CH_2 y X^7 es $-CH_2CH_2-$, se trata con fosforocloridato de difenilo en presencia de una base adecuada tal como KHMDS, y similares; en un disolvente tal como THF, y similares; a -78 °C durante un período de 1 h para proporcionar un compuesto de la fórmula (XVIII), donde R^a es $PO(OPh)_2$.

En una segunda etapa, un compuesto de la fórmula (XX), en donde X^2 y X^3 son independientemente N o CH, X^8 está ausente, X^5 y X^6 son CH_2, y X^7 es CH_2, O, o $-CH_2CH_2-$, y A es un anillo aromático sustituido, se forma a partir de un compuesto de la fórmula (XVIII) en condiciones estándar de acoplamiento del ácido borónico. El uso de un ácido borónico de la fórmula (XIX), en donde A es un anillo aromático sustituido, y un sistema de ligando/catalizador tal como $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(dppf)Cl_2$, y similares; y una base tal como K_2CO_3, Na_2CO_3, y similares; en un disolvente tal como 1,4-dioxano/agua, DME, EtOH, y similares; a temperaturas de 70-100 °C durante un período de 2-17 horas proporciona un compuesto de la fórmula (XX).

En una tercera etapa, un compuesto de la fórmula (IV) se forma a partir de un compuesto de la fórmula (XX) en condiciones de hidrogenación estándar conocidas por un experto en la técnica. En una atmósfera de hidrógeno, un compuesto de la fórmula (XX) se trata con PtO_2, Pd/C y similares; en un disolvente adecuado tal como THF, MeOH, EtOAc, EtOH y similares; a rt durante 3-12 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (IV), donde X^1 es CH, X^4 es CF, X^2 y X^3 son independientemente N o CH, X^8 está ausente, X^5 y X^6 son CH_2, X^7 es CH_2, O o $-CH_2CH_2-$, y A es un anillo aromático sustituido.

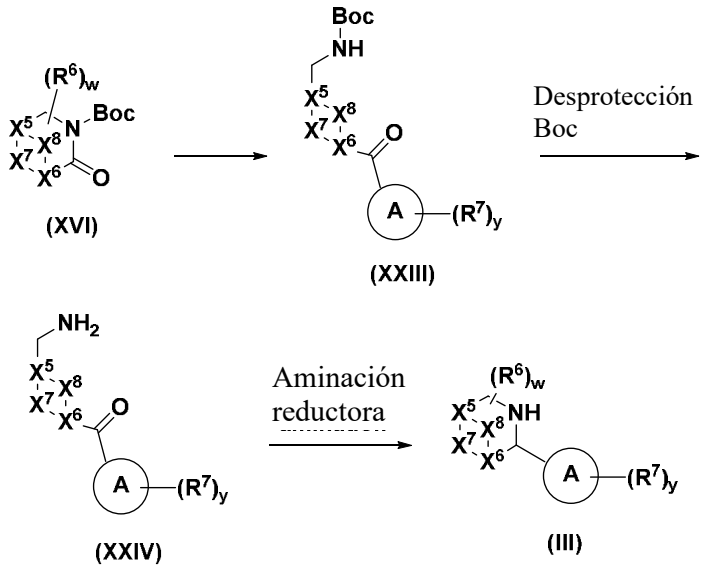
Esquema 8



(XXI) (XXII)

De acuerdo con el Esquema 8, un compuesto de la fórmula (XXII), en donde cada R^7 es independientemente F o H, se forma a partir de un compuesto de la fórmula (XXI). Al emplear condiciones de acoplamiento de Grignard conocidas por un experto en la técnica, un compuesto de la fórmula (XXI) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard formado a partir del tratamiento de un halobenceno adecuado tal como 1-cloro-2-yodobenceno, 1-bromo-2-cloro-3-fluorobenceno, 2-cloro-4-fluoro-1-yodobenceno, y similares; con *i*PrMgCl·LiCl en un disolvente tal como THF, y similares; a temperaturas de -20-25 °C durante hasta 2 horas. La adición de un agente reductor tal como $NaBH_3CN$, y similares; junto con un ácido adecuado tal como HCl, AcOH, y similares; a 10-25 °C que reaccionan durante un período de 16 horas proporciona un compuesto de la fórmula (XXII).

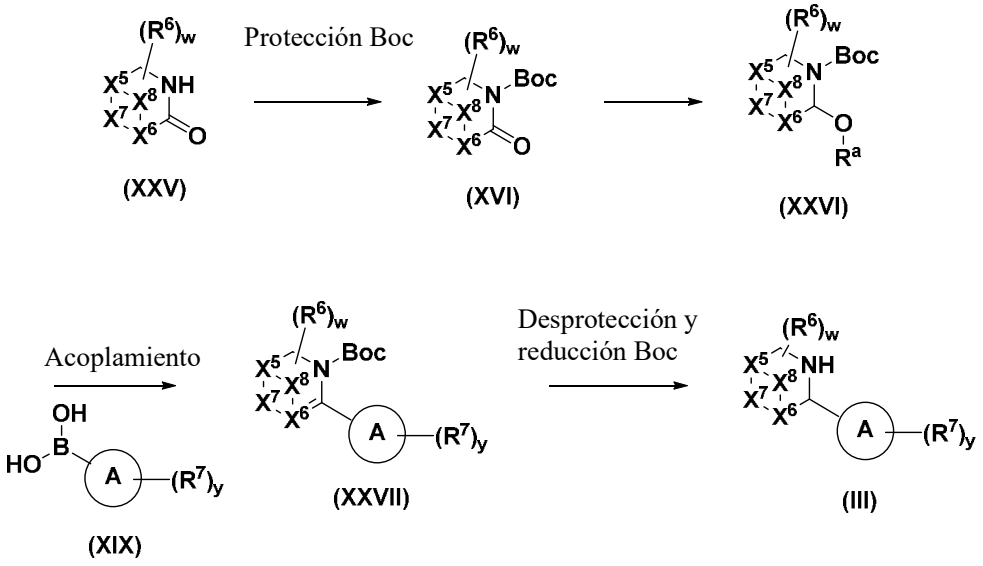
Esquema 9



De acuerdo con el Esquema 9, un compuesto de la fórmula (III) puede formarse en tres etapas a partir de un compuesto de la fórmula (XVI). En una primera etapa, un compuesto de la fórmula (XVI) puede reaccionar en condiciones de acoplamiento de Grignard convencionales usando bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio, bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio, bromuro de (2-clorofenil)magnesio, bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio, bromuro de (3-fluoro-2-metilfenil)magnesio y similares; en un

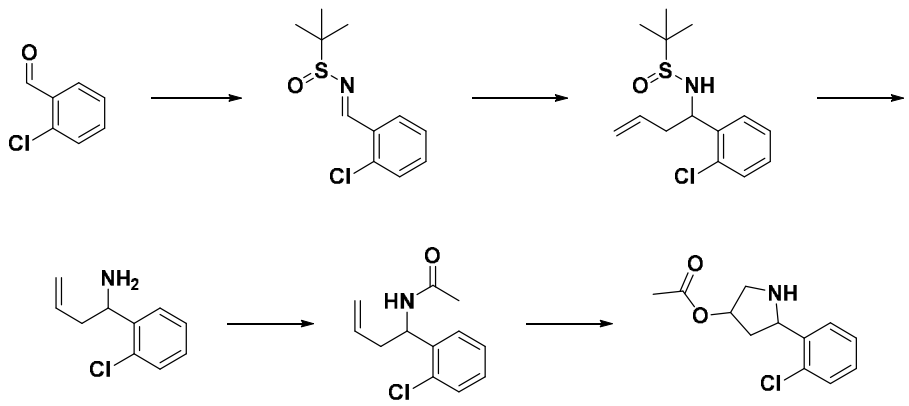
disolvente adecuado tal como THF, y similares; a una temperatura de 0 °C durante un período de 2 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXIII), donde A es un anillo aromático sustituido. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (XXIII) puede formarse mediante el tratamiento de un bromuro de arilo tal como 2-bromo-3-cloropiridina, 2-bromoclorobenceno, 2,6-difluorobromobenceno, y similares; con *n*-butillitio a -78 °C durante 1 h seguido de la adición de un compuesto de la fórmula (XVI) en un disolvente adecuado tal como THF, y similares; a -78-25 °C durante un período de 4-12 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXIII), donde A es un anillo aromático o heteroaromático sustituido. En una segunda etapa, un compuesto de la fórmula (XXIII) se somete a condiciones de desprotección Boc descritas anteriormente en el Esquema 2 para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXIV). Finalmente, un compuesto de la fórmula (XXIV) se hace reaccionar en condiciones de aminación reductiva usando $NaBH_3CN$, $NaBH_4$ y similares; en un disolvente tal como MeOH, EtOH y similares; con ácido acético a rt durante un período de 2-16 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (III). En algunos casos, se necesita un acoplamiento Mitsunobu para formar un compuesto de la fórmula (III) después de las etapas descritas anteriormente. Mediante el uso de PPh_3 y DEAD, y similares; en un disolvente tal como tolueno, y similares; a 50 °C durante 16 h, puede formarse un compuesto de la fórmula (III).

Esquema 10



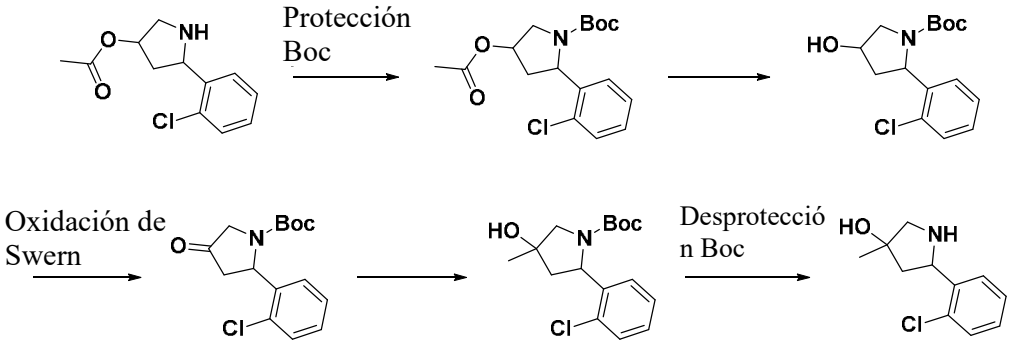
De acuerdo con el Esquema 10, un compuesto de la fórmula (III) puede sintetizarse en cinco etapas a partir de un compuesto de la fórmula (XXV). En una primera etapa, un compuesto de la fórmula (XXV) está protegido por Boc en condiciones conocidas por un experto en la técnica usando dicarbonato de di-*terc*-butilo, DMAP, y una base apropiada tal como TEA, y similares; en un disolvente tal como DCM, y similares; a rt durante un período de 2-17 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (XVI). En una segunda etapa, un compuesto de la fórmula (XVI) se hace reaccionar en condiciones descritas anteriormente en el Esquema 7 para formar un compuesto de la fórmula (XXVI), donde R^a es SO_2CF_3 o $PO(OPh)_2$. En una tercera etapa, se emplean las condiciones estándar de acoplamiento del ácido borónico descritas anteriormente en el Esquema 7, Un compuesto de la fórmula (XXVI) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XIX), en donde A es un anillo aromático sustituido, para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXVII). Un compuesto de la fórmula (XXVII) puede someterse a hidrogenación como se describió anteriormente en el Esquema 7 seguido de desprotección Boc como se describió anteriormente en el Esquema 2 para proporcionar un compuesto de la fórmula (III). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (XXVII) puede someterse a condiciones de desprotección Boc y luego reaccionar en condiciones de reducción usando $NaBH_4$, y similares; en un disolvente tal como MeOH, y similares; a rt durante un período de 2-16 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (III).

Esquema 11



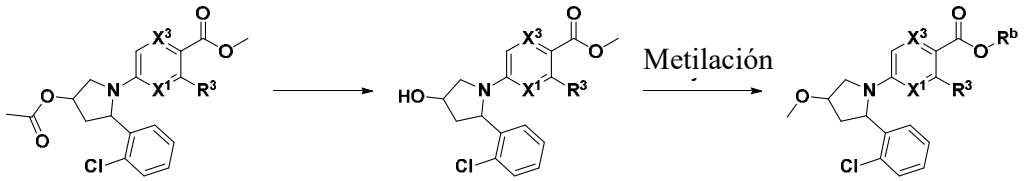
De acuerdo con el Esquema 11, el acetato de 5-(2-clorofenil)pirrolidin-3-ilo puede formarse a partir de 2-clorobenzaldehído en cinco etapas. En una primera etapa, el 2-clorobenzaldehído se trata con 2-metilpropano-2-sulfinamida y Ti(O*i*Pr)$_4$ en un disolvente apropiado tal como THF y similares; a rt durante un período de 16 h para proporcionar *N*-(2-clorobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. En una segunda etapa, se hace reaccionar *N*-(2-clorobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida en condiciones de acoplamiento de Grignard convencionales descritas anteriormente en el Esquema 9 usando cloruro de alilmagnesio para formar *N*-(1-(2-clorofenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida. El tratamiento con un ácido tal como HCl, y similares; en un disolvente adecuado tal como MeOH, y similares; a rt durante un período de 2 h proporciona 1-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina. En una cuarta etapa, 1-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina se trata con anhídrido acético y una base apropiada tal como TEA, y similares; en un disolvente tal como DCM, y similares; a 0 °C durante un período de 3 horas para proporcionar *N*-(1-(2-clorofenil)but-3-en-1-il)acetamida. La reacción de *N*-(1-(2-clorofenil)but-3-en-1-il)acetamida con yodo en un disolvente tal como THF/agua, y similares; a rt durante un período de 16 horas proporciona acetato de 5-(2-clorofenil)pirrolidin-3-ilo, un compuesto de la fórmula (III).

Esquema 12



De acuerdo con el Esquema 12, puede formarse 5-(2-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-ol en cinco etapas de acetato de 5-(2-clorofenil)pirrolidin-3-ilo. Primero, la protección Boc descrita previamente en el Esquema 10 se usa para obtener 4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. En una segunda etapa, 4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carboxilo de *terc*-butilo se trata con una base adecuada tal como K_2CO_3, y similares; en un disolvente tal como MeOH, y similares; a rt durante un período de 1 hora para proporcionar 2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Mediante el empleo de condiciones de oxidación de Swern conocidas por un experto en la técnica, se forman 2-(2-clorofenil)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando cloruro de oxalilo, DMSO y TEA en un disolvente tal como DCM y similares; a -78 °C de calentamiento a rt durante 1 h. En una cuarta etapa, 2-(2-clorofenil)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se trata con metillitio en presencia de triclorocerio, en un disolvente adecuado tal como THF, y similares; a -78 °C durante un período de 3 h para proporcionar 2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Finalmente, la desprotección Boc como se describió anteriormente en el Esquema 2 proporciona 5-(2-clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-ol, un compuesto de la fórmula (III).

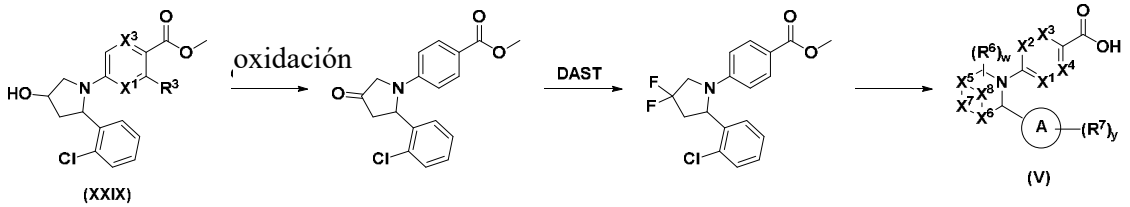
Esquema 13



(XXVIII) (XXIX) (XXXVII)

De acuerdo con el Esquema 13, un compuesto de la fórmula (XXXVII) puede sintetizarse a partir de un compuesto de la fórmula (XXVIII), en donde R^3 es F o H, X^1 y X^3 son dependientemente CH o N, y R^b es H o CH_3, en dos etapas. En una primera etapa, un compuesto de la fórmula (XXVIII) se trata con una base adecuada tal como K_2CO_3, y similares; en un disolvente tal como MeOH, y similares; a rt durante un período de 1 hora para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXIX). En una segunda etapa, un compuesto de la fórmula (XXIX) se somete a condiciones de metilación estándar usando una base apropiada tal como NaH, y similares; e yodometano en un disolvente tal como THF, y similares; a 0-25 °C durante un período de 1-16 h. En el caso donde R^3 es F y X^1 y X^3 son CH, se forma un compuesto de la fórmula (XXXVII) en donde R^b es CH_3. En el caso donde R^3 es H y X^1 y X^3 son N, se forma un compuesto de la fórmula (XXXVII) en donde R^b es H.

Esquema 14

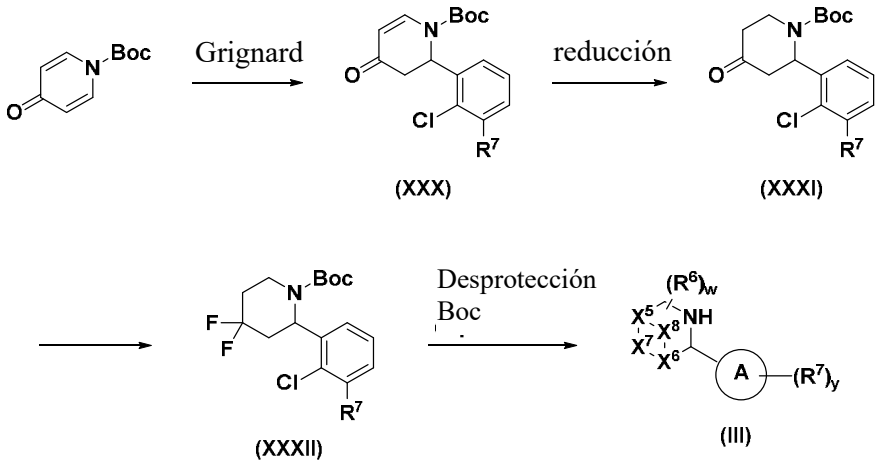


(XXIX) (V)

De acuerdo con el Esquema 14, un compuesto de la fórmula (V) puede sintetizarse a partir de un compuesto de la fórmula (XXIX) en tres etapas. En una primera etapa, un compuesto de la fórmula (XXIX), en donde R^3 es H y X^1 y X^3 son CH, se oxida en condiciones convencionales de oxidación de Swern descritas anteriormente en el Esquema 12 para proporcionar 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo. En una segunda etapa, el 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo se trata con un agente fluorante tal como DAST, y similares; en un disolvente tal como DCM, y similares; a una temperatura de -78 °C de

calentamiento a rt durante 4 horas para proporcionar 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)benzoato de metilo. En una tercera etapa, el 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)benzoato de metilo se trata con HBr a una temperatura de 110 °C durante un período de 2 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (V), donde X^1, X^2, X^3 y X^4 están ausentes, X^7 y X^8, X^5 es CF_2, X^6 es CH_2 y A es 2-clorofenilo.

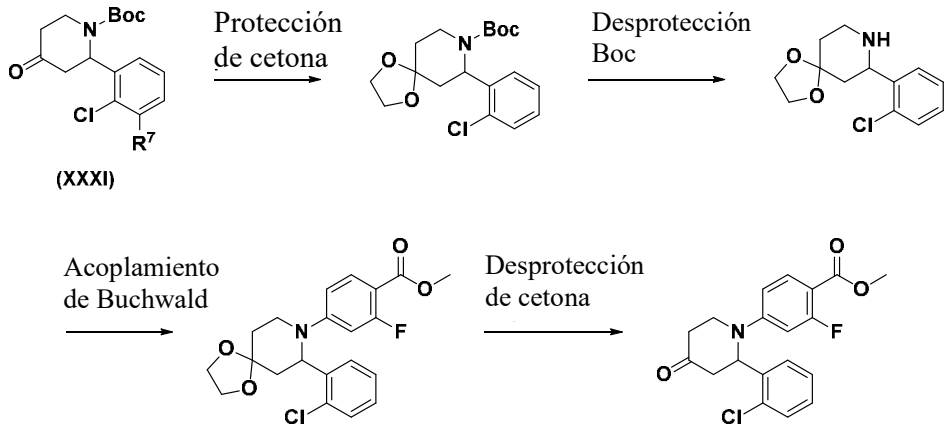
Esquema 15



De acuerdo con el Esquema 15, un compuesto de la fórmula (III) puede formarse en cuatro etapas a partir de 4-oxopiridina-1(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. En una primera etapa, 4-oxopiridina-1(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se hace reaccionar en condiciones de acoplamiento de Grignard usando un reactivo de Grignard apropiadamente sustituido tal como bromuro de (2-clorofenil)magnesio, bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio, y similares; y clorotrimetilsilano en un disolvente tal como THF, y similares; a temperaturas de -10-25 °C durante un período de 16 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXX), donde R^7 es F o H. La reducción de un compuesto de la fórmula (XXX) usando L-selectride, y similares; en un disolvente tal como THF, y similares; a rt durante 16 horas proporciona un compuesto de la fórmula (XXXI). El tratamiento de un compuesto de la fórmula (XXXI) con un agente fluorante tal como Deoxo-Fluor®, DAST, y similares; en un disolvente apropiado tal como DCM, y similares; a temperaturas de 0-25 °C durante un período de 16 horas proporciona un compuesto de la fórmula (XXXII). La desprotección Boc de un compuesto de

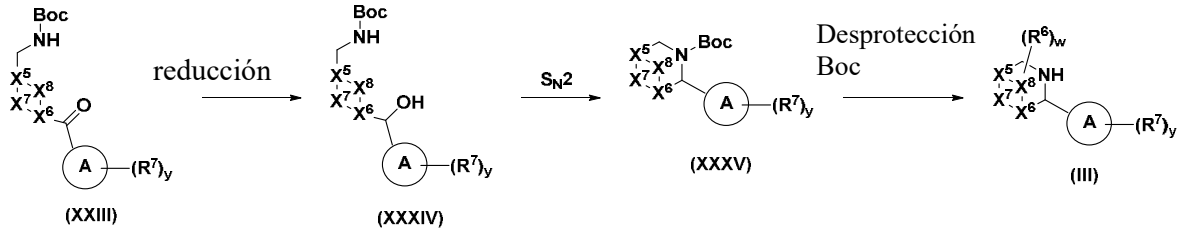
la fórmula (XXXII) como se describió anteriormente en el Esquema 2 proporciona un compuesto de la fórmula (III), donde X^8 está ausente, X^5 y X^6 son CH_2, X^7 es CF_2 y A es un anillo aromático sustituido.

Esquema 16



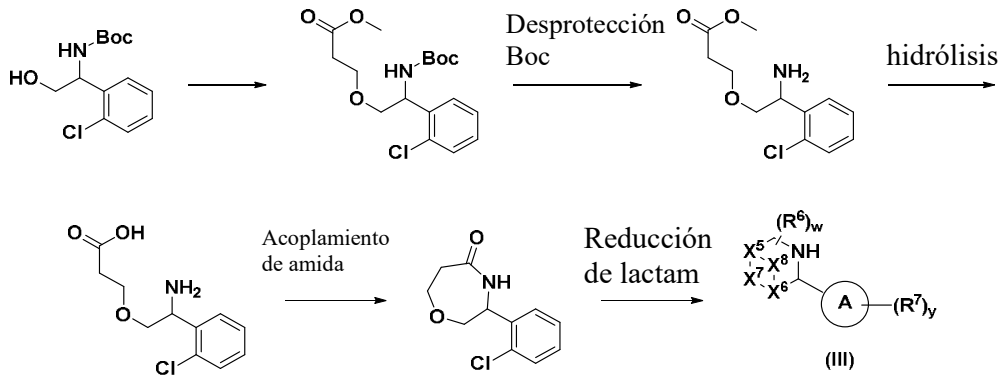
De acuerdo con el Esquema 16, el 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo se prepara en cuatro etapas a partir de un compuesto de la fórmula (XXXI), en donde R^7 es H. En una primera etapa, un compuesto de la fórmula (XXXI), en donde R^7 es H, se trata con etilenglicol y TsOH en tolueno a 120 °C durante 16 h para proporcionar 7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo. En una segunda etapa, el 7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo se somete a condiciones de desprotección Boc descritas anteriormente en el Esquema 2 para proporcionar 7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano. En una tercera etapa, el 7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano se somete a condiciones de acoplamiento Buchwald-Hartwig como se describió anteriormente en el Esquema 1 para proporcionar 4-(7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2-fluorobenzoato de metilo. En una cuarta etapa, el 4-(7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2-fluorobenzoato de metilo se trata con 10 % de H_2SO_4 en un disolvente tal como THF, y similares; a rt durante hasta 96 horas para proporcionar 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo, un compuesto de la fórmula (IV).

Esquema 17



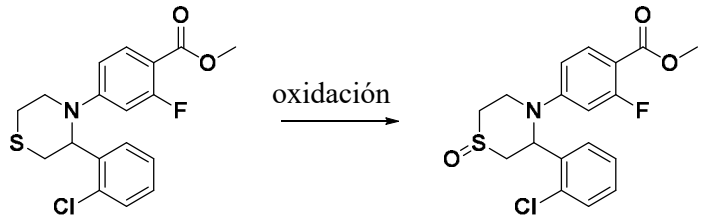
De acuerdo con el Esquema 17, un compuesto de la fórmula (III) puede sintetizarse en tres etapas a partir de un compuesto de la fórmula (XXIII). UN compuesto de la fórmula (XXXIII) puede reducirse usando un agente reductor apropiado tal como $LiAlH_4$, $NaBH_4$, y similares; en un disolvente tal como MeOH, y similares; a rt durante un período de 2-16 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXXIV). Un compuesto de la fórmula (XXXIV) se trata con cloruro de tosilo, DMAP, y una base tal como TEA, y similares; en un disolvente tal como ACN, DCM, y similares; a 25-45 °C durante 2-16 horas para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXXV). Alternativamente, un compuesto de la fórmula (XXXIV) puede someterse a condiciones de Mitsunobu como se describió anteriormente en el Esquema 9 para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXXV). Finalmente, emplear condiciones de desprotección Boc descritas anteriormente en el Esquema 2 proporciona un compuesto de la fórmula (III). Alternativamente, las dos etapas finales pueden invertirse de manera que un compuesto de la fórmula (XXXIV) se somete a desprotección Boc seguido de cierre de anillo S_N2 como se describió anteriormente para proporcionar un compuesto de la fórmula (III).

Esquema 18



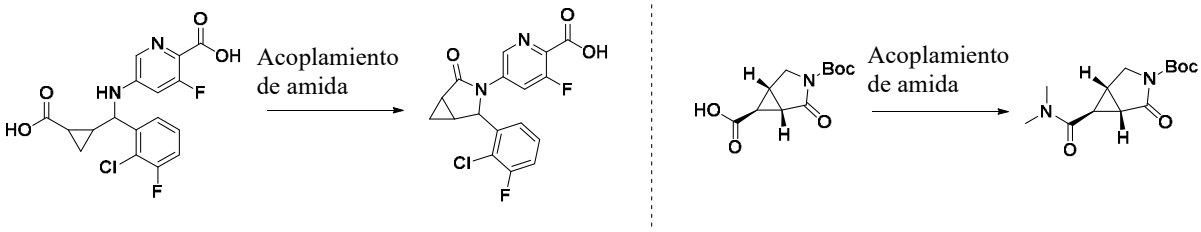
De acuerdo con el Esquema 18, un compuesto de la fórmula (III) puede sintetizarse en cinco etapas a partir de (1-(2-clorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo. En una primera etapa, el (1-(2-clorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo se trata con acrilato de metilo y una base apropiada tal como Cs_2CO_3, y similares; en un disolvente tal como ACN, y similares; a rt durante un período de 3 h para proporcionar 3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoato de metilo. En una segunda etapa, el 3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoato de metilo se somete a una desprotección Boc descrita anteriormente en el Esquema 2 para proporcionar 3-(2-amino-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoato de metilo. En una tercera etapa, el 3-(2-amino-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoato de metilo se hace reaccionar en condiciones de hidrólisis descritas anteriormente en el Esquema 1 para proporcionar ácido 3-(2-amino-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoico. En una cuarta etapa, el ácido 3-(2-amino-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoico se hace reaccionar en condiciones de acoplamiento de amida descritas anteriormente en el Esquema 1 para proporcionar 3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-5-ona. Finalmente, 3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-5-ona se hace reaccionar en las condiciones de reducción descritas en el Esquema 17 para proporcionar un compuesto de la fórmula (III), donde X^8 está ausente, X^5 y X^6 son CH_2, X^7 es $-CH_2O-$, y A es 2-clorofenilo.

Esquema 19



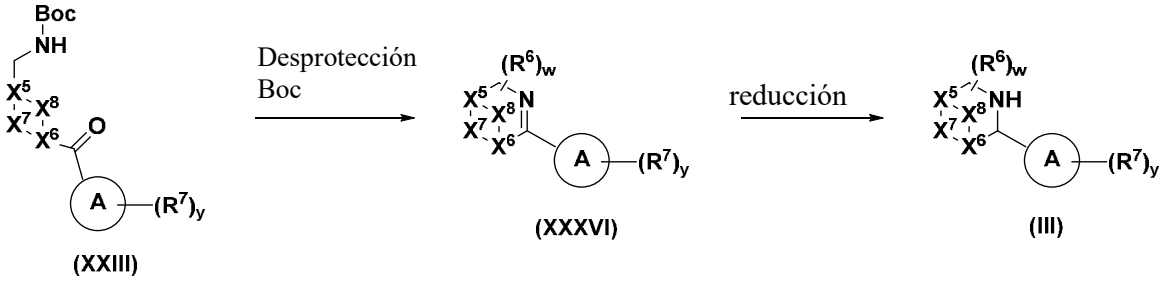
De acuerdo con el Esquema 19, se hace reaccionar 4-(3-(2-clorofenil)tiomorfolino)-2-fluorobenzoato de metilo con 1 equivalente de Selectfluor® y 2 equivalentes de agua en ACN a rt durante 10 min para proporcionar 4-(3-(2-clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluorobenzoato de metilo, un compuesto de la fórmula (IV).

Esquema 20



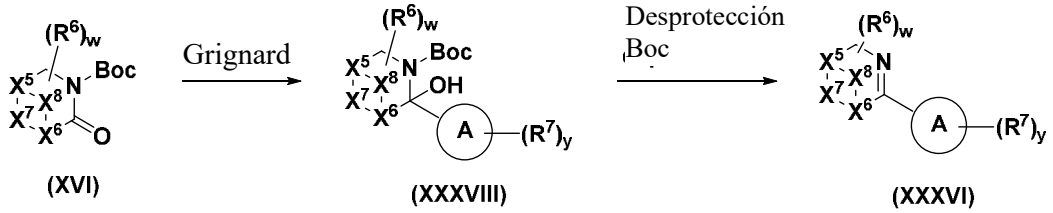
De acuerdo con el Esquema 20, el ácido 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoropicolinico (un compuesto de la fórmula (V)) se forma a partir del ácido 5-(((2-carboxiciclopropil)(2-cloro-3-fluorofenil)metil)amino)-3-fluoropicolinico en condiciones de acoplamiento de amida estándar descritas previamente en el Esquema 1, De manera similar, el ácido *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (XVI)) se forma a partir de ácido *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico en las mismas condiciones.

Esquema 21



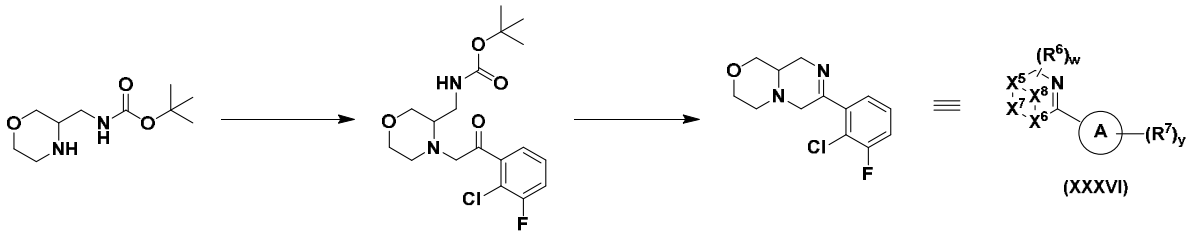
De acuerdo con el Esquema 21, un compuesto de la fórmula (XXIII) puede convertirse en un compuesto de la fórmula (III) en dos etapas. En una primera etapa, un compuesto de la fórmula (XXIII) se trata con 2,6-lutidina y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en DCM a rt durante 1 h para proporcionar un compuesto de la fórmula (XXXVI). El tratamiento de un compuesto de la fórmula (XXXVI) con un agente reductor tal como NaBH3CN en MeOH a rt durante 3-16 h proporciona un compuesto de la fórmula (III).

Esquema 22



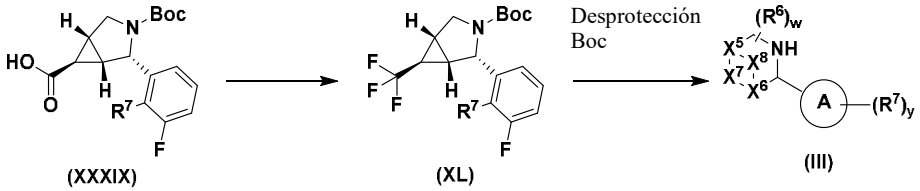
De acuerdo con el Esquema 22, un compuesto de la fórmula (XXXVI) puede formarse a partir de un compuesto de la fórmula (XVI) en dos etapas. La subordinación de un compuesto de la fórmula (XVI) a condiciones estándar de acoplamiento de Grignard como se describió anteriormente en el Esquema 8 puede proporcionar un compuesto de la fórmula (XXXVIII). En condiciones de desprotección Boc descritas previamente en el Esquema 2, un compuesto de la fórmula (XXXVIII) puede convertirse en compuesto de la fórmula (XXXVI).

Esquema 23



De acuerdo con el Esquema 23, 7-(2-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4,6,9,9*a*-hexahidrorazino[2,1-c][1.4]oxazina se prepara en dos etapas a partir de *N*-(morfolin-3-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo. Primero, *N*-(morfolin-3-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo se hace reaccionar con 2-bromo-1-(2-cloro-3-fluorofenil)etanona y DIPEA en DMSO durante 12 h a rt para dar ((4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)morfolin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. ((4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)morfolin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo se somete a condiciones de desprotección Boc como se describió previamente en el Esquema 2 para proporcionar 7-(2-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4,6,9,9*a*-hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazina, un compuesto de la fórmula (XXXVI).

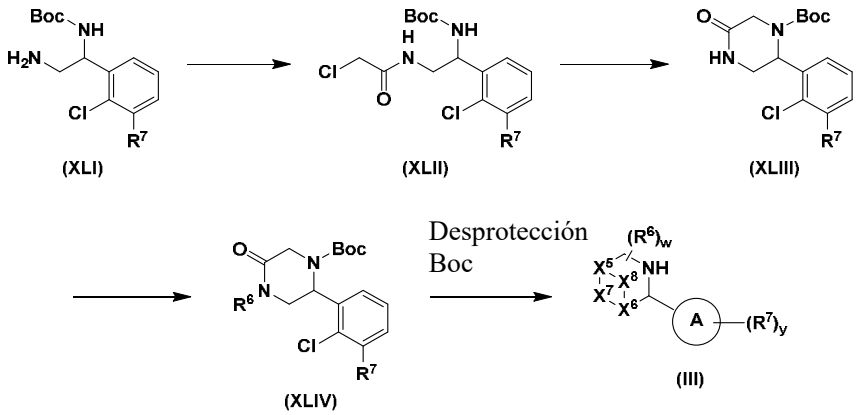
Esquema 24



De acuerdo con el Esquema 24, un compuesto de la fórmula (III) puede sintetizarse en dos etapas a partir de un compuesto de la fórmula (XXXIX), en donde R^7 es Cl o F. En una primera etapa, un compuesto de la fórmula (XXXIX) se trata con Ir[dF(CF_3)ppy]2(5,5'-dCF_3bpy)PF_6, CuI•DMS, 2,2'-dipiridil cetona, *terc*-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano, y 1,3-dihidro-3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benziodoxol en EtOAc y agua en irradiación a rt durante 16 h para proporcionar un compuesto de la fórmula (XL), donde R^7 es Cl o F. Un compuesto de la fórmula (XL) puede desprotegerse con Boc como se describió anteriormente en el Esquema 2 para proporcionar un compuesto de la fórmula (III), donde X^5 y X^6 son CH y forman un anillo

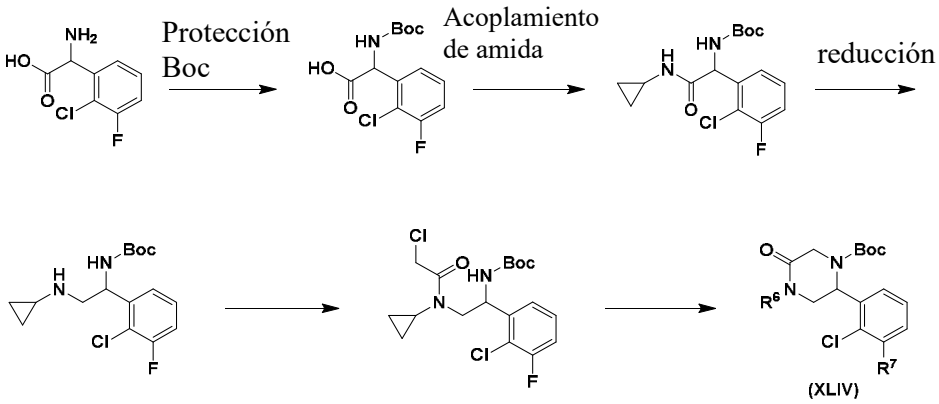
saturado fusionado de 3 miembros con otro CH que se sustituye por CF_3, y X^7 y X^8 están ausentes.

Esquema 25



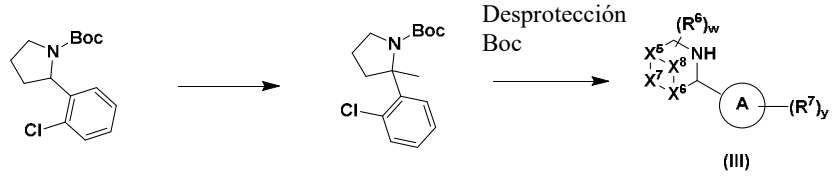
De acuerdo con el Esquema 25, un compuesto de la fórmula (III) puede prepararse en cuatro etapas a partir de un compuesto de la fórmula (XLI), en donde R^7 es H o F. Primero, un compuesto de la fórmula (XLI) se trata con cloruro de 2-cloroacetilo y TEA en DCM a rt durante 16 h para proporcionar un compuesto de la fórmula (XLII). Un compuesto de la fórmula (XLII) puede ciclarse usando NaH en DMF a rt durante 16 h para proporcionar un compuesto de la fórmula (XLIII). Un compuesto de la fórmula (XLIII) puede metilarse usando condiciones estándar descritas previamente en el Esquema 13 para proporcionar un compuesto de la fórmula (XLIV), donde R^6 es CH_3. Finalmente, un compuesto de la fórmula (XLIV), en donde R^6 es alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_6 y R^7 es F o H, puede desprotegerse con Boc como se describió anteriormente en el Esquema 2 para proporcionar un compuesto de la fórmula (III), donde X^5, X^6 y X^7 juntos son $C(O)NR^6CH_2$ y X^8 están ausentes.

Esquema 26



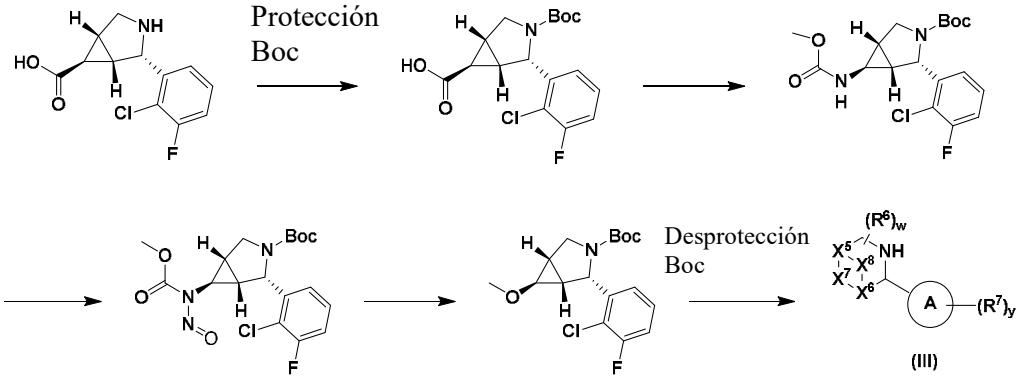
De acuerdo con el Esquema 26, un compuesto de la fórmula (XLIV) puede prepararse a partir del ácido 2-amino-2-(2-cloro-3-fluorofenil)acético en cinco etapas. En una primera etapa, el ácido 2-amino-2-(2-cloro-3-fluorofenil)acético está protegido por Boc como se describió anteriormente en el Esquema 10, En una segunda etapa, el ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)acético se somete a acoplamiento de amida como se describió previamente en el Esquema 1 con ciclopropilamina para proporcionar (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo. (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo se reduce usando $LiAlH_4$ en THF a rt durante 16 h para proporcionar (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo. (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo se trata con cloruro de 2-cloroacetilo como se describió anteriormente en el Esquema 25 para proporcionar (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-cloro-*N*-ciclopropilacetamido)etil)carbamato de *terc*-butilo. Finalmente, el (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-cloro-*N*-ciclopropilacetamido)etil)carbamato de *terc*-butilo puede ciclarse como se describió anteriormente en el Esquema 25 para proporcionar un compuesto de la fórmula (XLIV), donde R^6 es ciclopropilo y R^7 es F.

Esquema 27



De acuerdo con el Esquema 27, un compuesto de la fórmula (III) puede sintetizarse a partir de 2-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en dos etapas. Primero, 2-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se trata con TMEDA, *n*-BuLi y yodometano en THF a rt durante un período de 12 h para proporcionar 2-(2-clorofenil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. 2-(2-clorofenil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo se hace reaccionar en condiciones de desprotección Boc descritas anteriormente en el Esquema 2 para proporcionar un compuesto de la fórmula (III), donde X^7 y X^8 están ausentes, X^5 y X^6 son CH_2, R^6 es CH_3, y A es 2-clorofenilo.

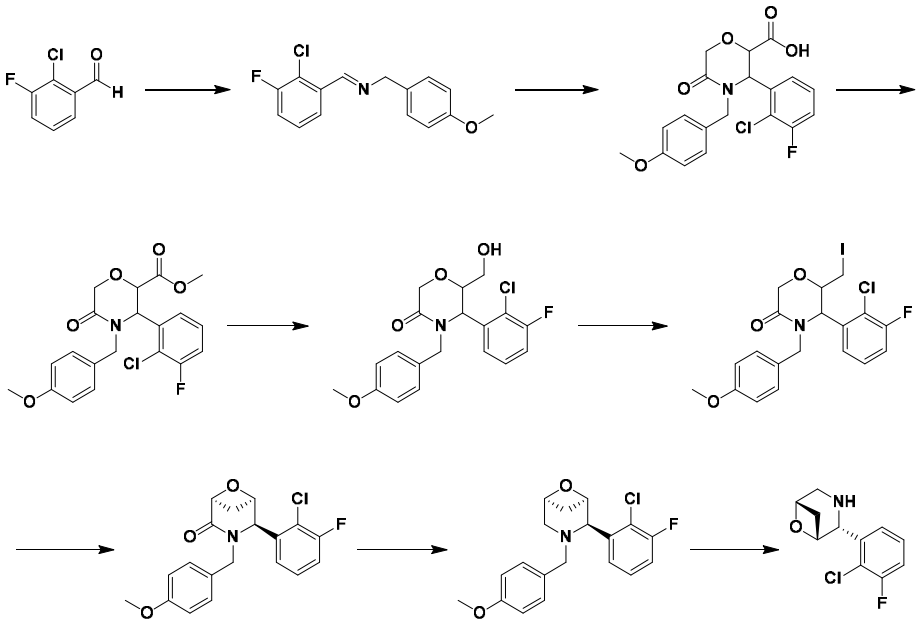
Esquema 28



De acuerdo con el Esquema 28, un compuesto de la fórmula (III) puede formarse en cinco etapas a partir del ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico. Primero, la protección Boc como se describió anteriormente en el Esquema 10 se usa para obtener ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico. En una segunda etapa, el ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-

3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico se trata con azida de difenil fosforilo y TEA en tolueno seguido de tratamiento con MeOH a 86 °C durante 16 h para proporcionar *rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxicarbonil)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. *rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxicarbonil)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo se trata con nitrito de *terc*-butilo en DCM a 15 °C durante 1 h para proporcionar *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxicarbonil)(nitroso)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato. *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxicarbonil)(nitroso)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo se trata con K_2CO_3 en MeOH durante 15 min a 15 °C para proporcionar *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. Finalmente, *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo se hace reaccionar en las condiciones de desprotección Boc descritas anteriormente en el Esquema 2 para proporcionar un compuesto de la fórmula (III), donde X^5 y X^6 son CH y forman un anillo saturado fusionado de 3 miembros con otro CH que se sustituye con OCH_3, y X^7 y X^8 están ausentes.

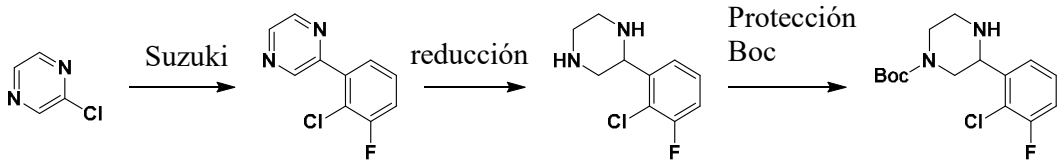
Esquema 29



De acuerdo con el Esquema 29, *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (un compuesto de la fórmula (III)) puede formarse en ocho etapas a partir de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído. Primero, el 2-cloro-3-fluorobenzaldehído se trata con 4-metoxibencilamina y $MgSO_4$ en DCM a rt durante un período de 20 h para proporcionar (*E*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)metanamina. (*E*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)metanamina se hace reaccionar con 1,4-dioxano-2,6-diona en *o*-xileno a 140 °C durante 6 h para proporcionar ácido 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-morfolina-2-carboxílico. El ácido 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-morfolina-2-carboxílico se trata con HCl en MeOH a 60 °C durante 5 h para proporcionar 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-morfolina-2-carboxilato de metilo. Se trata 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-morfolina-2-carboxilato de metilo con $NaBH_4$ en THF a 40 °C durante 12 h para proporcionar 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-(4-metoxibencil)morfolina-3-ona. 5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-(4-metoxibencil)morfolina-3-ona se trata con imidazol, PPh_3 e I_2 en THF a rt durante 2 h para proporcionar 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(yodometil)-4-(4-metoxibencil)morfolina-3-ona. 5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(yodometil)-4-(4-metoxibencil)morfolina-3-ona se trata con LiHMDS en THF a -70 °C durante 2 h para proporcionar *ac*-(1**S*,4**R*,5**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-

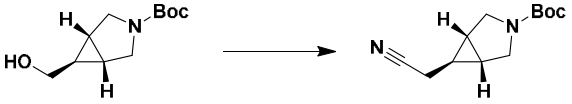
metoxibencil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-2-ona. *rac*-(1*S*,4*R*,5*R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-2-ona se trata con BH_3 en THF a 15 °C durante un período de 2 h para proporcionar *rac*-(1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano. Finalmente, *rac*-(1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano se trata con CAN en ACN/agua a 15 °C durante 12 h para proporcionar *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano, un compuesto de la fórmula (III).

Esquema 30



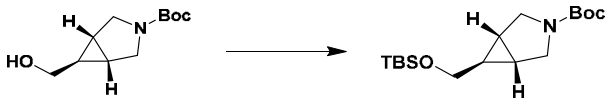
De acuerdo con el Esquema 30, 3-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (III)) se sintetiza en tres etapas a partir de 2-cloropirazina. En la primera etapa, las condiciones estándar de acoplamiento Suzuki conocidas por los expertos en la técnica se emplean con 2-cloropirazina y ácido (2-cloro-3-fluorofenil)borónico usando K_2CO_3 y $Pd(dppf)Cl_2$ en 1,4-dioxano/agua a 100 °C durante un período de 16 h para proporcionar 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazina. 2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirazina se reduce a 2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazina usando *N*-fenilanilina, pinacolborano y tris(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)borano en tolueno a 110 °C durante 6 h. Finalmente, la 2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazina está protegida por Boc como se describió anteriormente en el Esquema 10 para proporcionar 3-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo, un compuesto de la fórmula (III).

Esquema 31



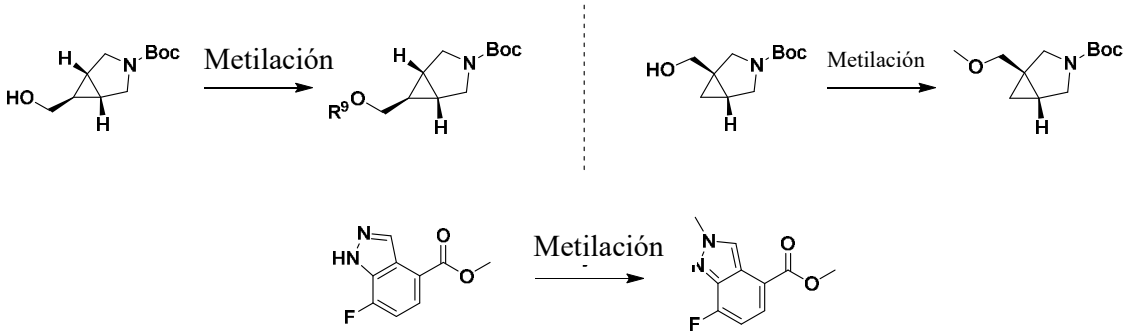
De acuerdo con el Esquema 31, el *exo*-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (XV)) se prepara a partir del *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo usando PPh_3, 1,2-diyodoetano, K_2CO_3 y cloruro de trimetilsililo en DMF a rt durante un período de 12 h.

Esquema 32



De acuerdo con el Esquema 32, *exo*-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (XV)) se prepara a partir de *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo usando clorodimetilsilano de *terc*-butilo e imidazol en DCM a rt durante un período de 5 h.

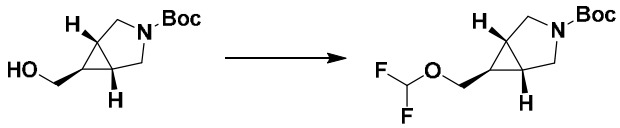
Esquema 33



De acuerdo con el Esquema 33, el *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo se somete a condiciones de metilación estándar como se describió anteriormente en el Esquema 13 con yodometano o yodometano-d_3 para proporcionar un compuesto de la fórmula (XV), donde R^9 es CH_3 o CD_3. Igualmente, se prepara *exo*-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (XV)) a partir de *exo*-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo que emplea las mismas condiciones. El 7-fluoro-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo

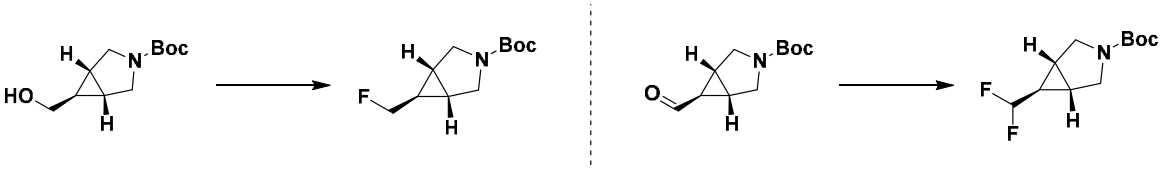
también puede metilarse de manera análoga para proporcionar 7-fluoro-2-metil-indazol-4-carboxilato de metilo, un compuesto de la fórmula (II).

Esquema 34



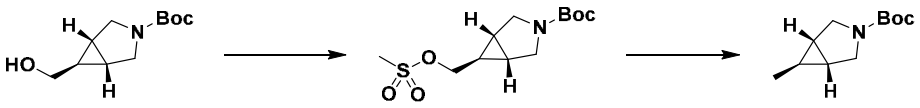
De acuerdo con el Esquema 34, el *exo*-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (XV)) se prepara a partir de *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo usando CuI y ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético en ACN a 45 °C durante un período de 0,5 h.

Esquema 35



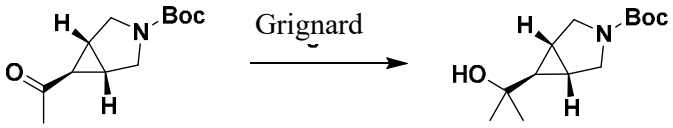
De acuerdo con el Esquema 35, *exo*-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (XV)) se prepara a partir de *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo usando un reactivo fluorante tal como DAST, y similares; en un disolvente apropiado tal como DCM, y similares; a 0 °C durante un período de 1 h. Igualmente, estas condiciones pueden usarse para preparar *exo*-6-(difluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (XV)) a partir de *exo*-6-formil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.

Esquema 36



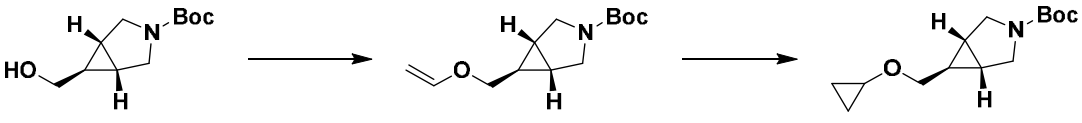
De acuerdo con el Esquema 36, *exo*-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (XV)) se prepara en dos etapas a partir de *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. En la primera etapa, el *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo se hace reaccionar con anhídrido metanosulfónico y TEA en DCM a rt durante un período de 6 h para proporcionar *exo*-6-(metilsulfoniloximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. En la segunda etapa, se hace reaccionar *exo*-6-(metilsulfoniloximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo con $LiAlH_4$ en THF a temperaturas de 0-20 °C durante 0,5 h para proporcionar *exo*-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo, un compuesto de la fórmula (XV).

Esquema 37



De acuerdo con el Esquema 37, *exo*-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (XV)) se prepara a partir de *exo*-6-acetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo usando bromuro de metilmagnesio en condiciones de Grignard descritas previamente en el Esquema 8,

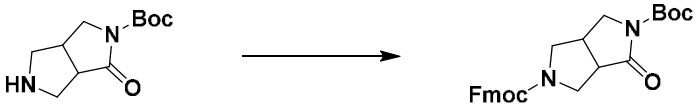
Esquema 38



De acuerdo con el Esquema 38, *exo*-(1**R*,5**S*)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (un compuesto de la fórmula (XV)) puede formarse a partir de *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en dos etapas. Primero, *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo se trata con acetato de paladio(II) y 2,2'-bipiridina en éter etil vinílico a 50 °C durante 16

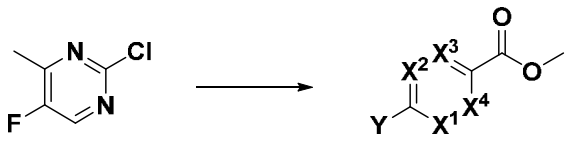
h para proporcionar *exo*-6-(viniloximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. *exo*-6-(viniloximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo se trata con dietilzinc y diyodometano en DCM a rt durante 2 h para proporcionar *exo*-(1*R*,5*S*)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo, un compuesto de la fórmula (XV).

Esquema 39



De acuerdo con el Esquema 39, 1-oxohexahidropirrolo[3,4-c*]*pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se protege con Fmoc usando cloroformiato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo y DIPEA en DCM a rt durante 16 h para proporcionar 5-((9*H*-fluoren-9-il)metil) 2-(*terc*-butil) 1-oxotetrahidropirrolo[3,4-c*]*pirrol-2,5(1*H*,3*H*)-dicarboxilato, un compuesto de la fórmula (XVI).

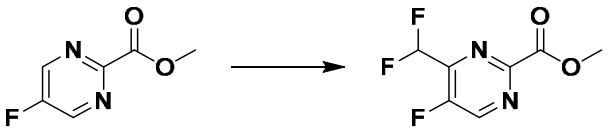
Esquema 40



(II)

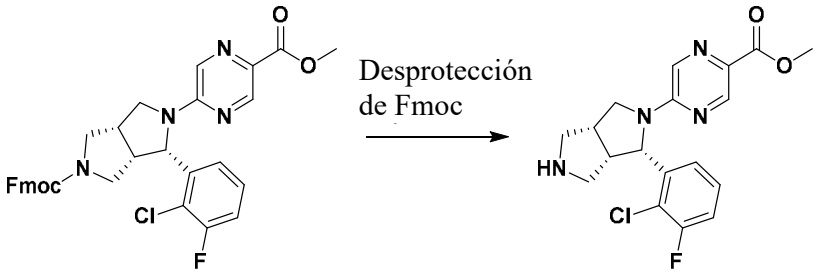
De acuerdo con el Esquema 40, se trata 2-cloro-5-fluoro-4-metil-pirimidina con TEA y $Pd(dppf)Cl_2$ en DMF/MeOH en CO a 80 °C durante un período de 16 h para proporcionar un compuesto de la fórmula (II), donde X^3 y X^4 son N, X^1 es CH, X^2 es CCH_3 y Y es F.

Esquema 41



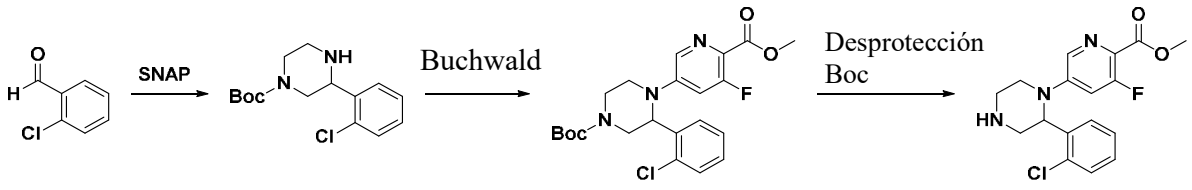
De acuerdo con el Esquema 41, se trata 5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo con difluorometanosulfinato de zinc, ácido 2,2,2-trifluoroacético e hidroperóxido de *terc*-butilo en DCM/agua a rt durante 16 h para proporcionar 4-(difluorometil)-5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo, un compuesto de la fórmula (II).

Esquema 42



De acuerdo con el Esquema 42, (3a*R*,4*R*,6a*R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *rac*-(9*H*-fluoren-9-il)metilo se desprotege usando piperidina en DCM a rt durante 2 h para dar 5-(*rac*-(1*R*,3a*S*,6a*R*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo.

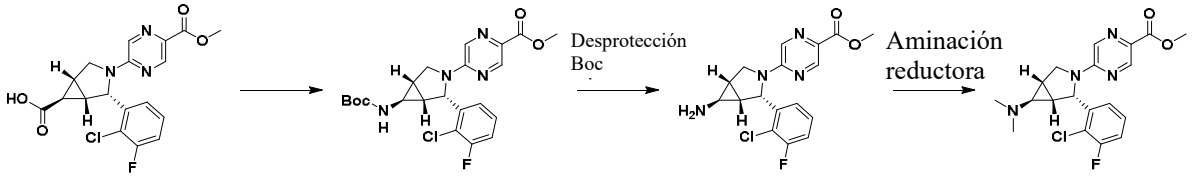
Esquema 43



De acuerdo con el Esquema 43, se prepara 5-(2-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoropicolinato de metilo en tres etapas a partir de 2-clorobenzaldehído. En un primer paso, la reacción SNAP se emplea usando 2-clorobenzaldehído y *N*-(2-aminoetil)-*N*-(tributilstannilmetil)carbamato de *terc*-butilo en DCM con la adición de 2,6-lutidina y trifluorometanosulfonato de cobre(II) en hexafluoroisopropanol a rt durante un período de 12 h para proporcionar 3-(2-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. 3-(2-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se acopla a 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo usando condiciones de Buchwald-

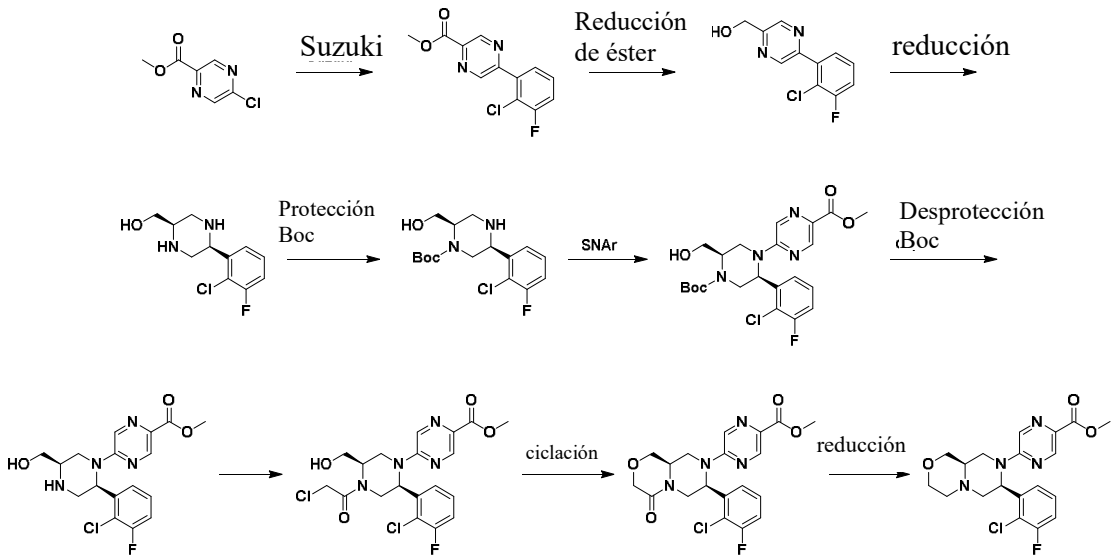
Hartwig descritas anteriormente en el Esquema 1, Finalmente, la desprotección Boc de 3-(2-clorofenil)-4-(5-fluoro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describió anteriormente en el Esquema 2 proporciona 5-(2-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoropicolinato de metilo.

Esquema 44



De acuerdo con el Esquema 44, el ácido 5-(*rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo se prepara en tres etapas de ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-(5-metoxicarbonilpirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico. Primeramente, el ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-(5-metoxicarbonilpirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico se trató con azida de difenilfosforilo y TEA en *t*-BuOH a 90 °C durante 16 h para dar 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo se somete a desprotección Boc como se describió anteriormente en el Esquema 2 para producir 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-6-amino-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. Finalmente, 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-6-amino-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo se trata con formaldehído y $NaBH_3CN$ en MeOH/AcOH a rt durante 2 h para producir 5-(*rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo, un compuesto de la fórmula (IV).

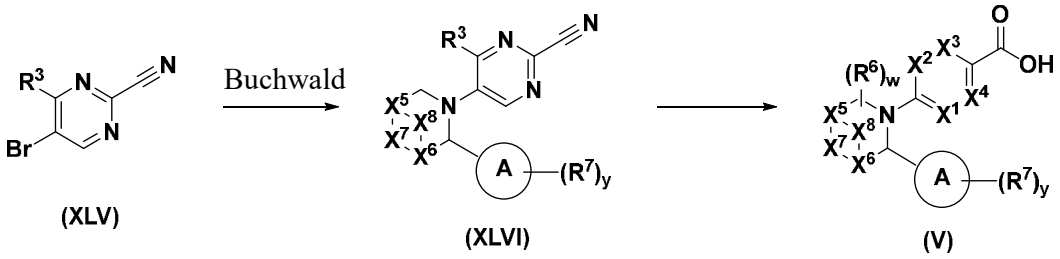
Esquema 45



De acuerdo con el Esquema 45, 5-(*rac*-(7*S,9*a*R*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo puede prepararse en siete etapas de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo. En una primera etapa, las condiciones de acoplamiento estándar Suzuki se emplean como se describió anteriormente en el Esquema 30 para proporcionar 5-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxilato de metilo. 5-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxilato de metilo se reduce usando $CaCl_2$ y $NaBH_4$ en MeOH a rt durante 2 h para dar (5-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazin-2-il)metanol. El tratamiento con PtO_2 en MeOH en H_2 a 40 °C durante 12 h proporciona (*rac*-(2*R,5*S)-5-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-2-il)metanol. (*rac*-(2*R,5*S)-5-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperazin-2-il)metanol tiene protección de Boc como se describió anteriormente en Esquema 10 para proporcionar *rac*-(2*R,5*S)-5-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. *rac*-(2*R,5*S)-5-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo se hace reaccionar en condiciones de S_NAr como se describió anteriormente en Esquema 1 con 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo para proporcionar 5-(*rac*-(2*S,5*R)-4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. 5-(*rac*-(2*S,5*R)-4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de

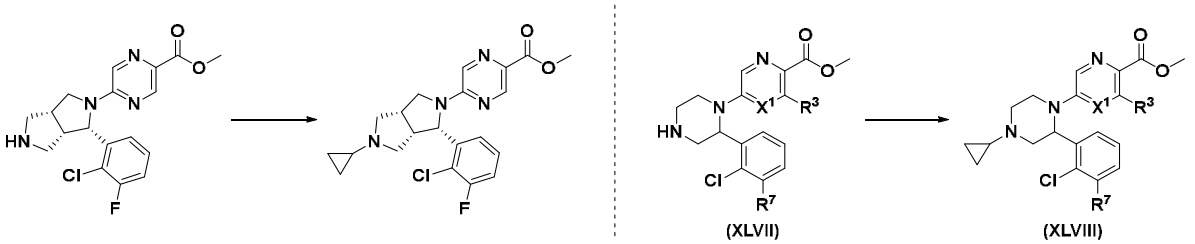
metilo tiene desprotección Boc como se describió anteriormente en Esquema 2 para proporcionar 5-(*rac*-(2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. 5-(*rac*-(2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo se hace reaccionar con cloruro de 2-cloroacetilo y TEA en DCM a rt durante 2 h para dar 5-(*rac*-(2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-cloroacetil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. 5-(*rac*-(2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-cloroacetil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo puede ciclarse usando NaH en THF at r durante 2 h para dar 5-(*rac*-(7**S*,9*a*R*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. 5-(*rac*-(7**S*,9*a*R*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo se reduce usando BH_3 en THF a rt durante 2 h para dar 5-(*rac*-(7**S*,9*a*R*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo, un compuesto de la fórmula (IV).

Esquema 46



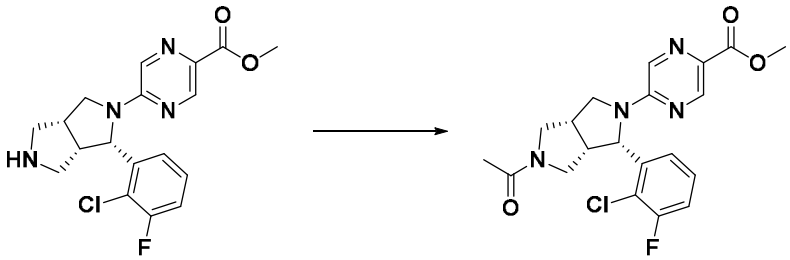
De acuerdo con el Esquema 46, un compuesto de la fórmula (V) puede prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (XLV) en dos etapas. Un compuesto de la fórmula (XLV), en donde R^3 es CH_3 u OCH_3, se somete al acoplamiento Buchwald-Hartwig con un compuesto de la fórmula (III) como se describe en el Esquema 1 para proporcionar un compuesto de la fórmula (XLVI). Tratamiento de un compuesto de la fórmula (XLVI) con 10 % de NaOH ac. a 100 °C durante 10 h proporciona un compuesto de la fórmula (V), donde X^1 es CH, X^3 y X^4 son N, y X^2 es CR^3 donde R^3 es CH_3 u OCH_3.

Esquema 47



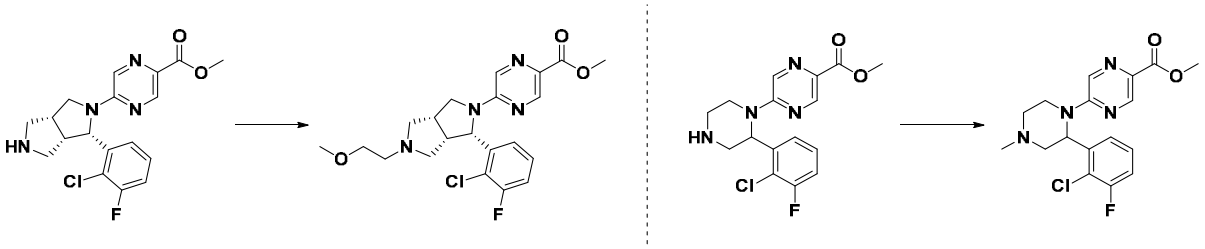
De acuerdo con el Esquema 47, 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo puede alquilarse con ciclopropilo usando (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano y AcOH en MeOH a 60 ºC durante 16 h para proporcionar 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-ciclopropilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. De manera similar, un compuesto de la fórmula (XLVII), donde R^7 y R^3 son independientemente H o F y X^1 es CH o N, puede someterse a las mismas condiciones para proporcionar un compuesto de la fórmula (XLVIII).

Esquema 48



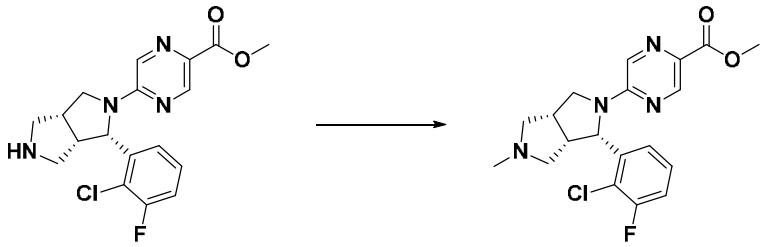
De acuerdo con el Esquema 48, 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo puede acilarse usando cloruro de acetilo y TEA en DCM a rt durante 1 h para proporcionar 5-((1*S*,3a*S*,6a*S*)-5-acetil-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo, un compuesto de la fórmula (IV).

Esquema 49



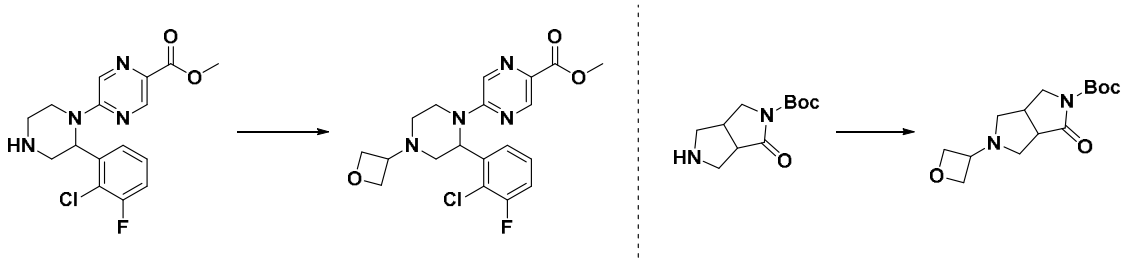
De acuerdo con el Esquema 49, 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo puede alquilarse usando 2-bromoetil metil éter y K_2CO_3 en ACN a 80 ºC durante 16 h para proporcionar 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo, un compuesto de la fórmula (IV). De forma análoga, 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo puede someterse a las mismas condiciones con yodometano para proporcionar 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida, un compuesto de la fórmula (IV).

Esquema 50



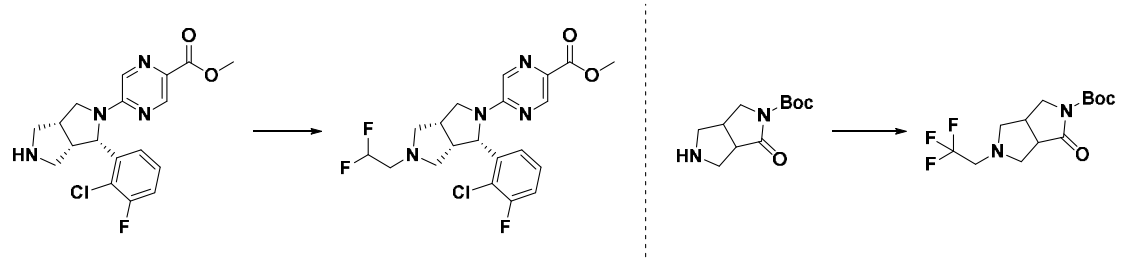
De acuerdo con el Esquema 50, 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo puede metilarse usando formaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio en MeOH a rt durante 2 h para proporcionar 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo, un compuesto de la fórmula (IV).

Esquema 51



De acuerdo con el Esquema 51, 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo puede alquilarse usando oxetan-3-ona y triacetoxiborohidruro de sodio con AcOH en un disolvente tal como DCM, MeOH, y similares; a rt durante 2-16 h para proporcionar 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida, un compuesto de la fórmula (IV). En las mismas condiciones *rac*-(3a**R*,6a**S*)-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo puede convertirse a *rac*-(3a**R*,6a**S*)-5-(oxetan-3-il)-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo, un compuesto de la fórmula (XVI).

Esquema 52



De acuerdo con el Esquema 52, 5-((1**S*,3a**R*,6a**S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo puede alquilarse con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,1-trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo, y similares; usando DIPEA, TEA, y similares; en DMF, DCM, y similares; a 25-40 °C durante 3-16 h para proporcionar 5-((1**S*,3a**R*,6a**S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo, un compuesto de la fórmula (IV). De la misma forma, *rac*-(3a**R*,6a**S*)-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo se convirtió a *rac*-(3a**R*,6a**S*)-1-oxo-5-(2,2,2-

trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo, un compuesto de la fórmula (XVI).

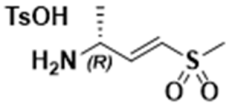
Acrónimo	**Término**
^{1}H NMR	Resonancia magnética nuclear de protones
ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
ac.	Acuoso
Boc	*terc*-butiloxicarbonilo
DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DEA	Dietilamina
DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
Deoxo-Fluor®	Trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMS	Dimetil sulfuro
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI	Ionización por electropulverización
EtOAc	Acetato de etilo
FCC	Cromatografía en columna de gel de sílice de fase normal
h, h	Hora(s)

HATU	3-Óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de potasio
KOtBu	*terc*-butóxido de potasio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
m-CPBA	Ácido 3-cloroperbenzoico
min	Minutos
MTBE	Metil *terc*-butil éter
m/z	Relación de masa a carga
NBS	*N* -Bromosuccinimida
NMP	*N*-Metil-2-pirrolidona
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibencildenacetona)dipaladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II)
PE	Éter de petróleo
psi	Libras por pulgada cuadrada
PTFE	Politetrafluoroetileno
quant.	Cuantitativo
RP-HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa
Rt	Tiempo de retención
rt	Temperatura ambiente
RuPhos Pd G4	[Diciclohexil(2′,6′-diisopropoxi-2-bifenilil)fosfano-κ*P*](metanosulfonatato-κ*O*)[2′-(metilamino-κ*N*)-2-bifenilil-κC^2]paladio
sat.	Saturado
Selectfluor®	bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabiciclo[2.2.2]octano
SFC	Cromatografía de fluidos supercrítico
SPhos Pd G4	(*SP*-4-3)-[Diciclohexil(2′,6′-dimetoxi[1,1′-bifenil]-2-il)fosfano-κP](metanosulfonato-κO)[2′-(metilamino-κN)[1,1′-bifenil]-2-il-κC]paladio

$T_3P^®$	2,4,6-Tripropil-l,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido
T_4P	2,4,6-Tributil-l,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinano-2,4,6-trióxido
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMEDA	*N*,*N*,*N*′,*N*′-Tetrametiletilenodiamina
TsOH	Ácido *p*-toluenosulfónico
XantPhos	4,5-Bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno

Todos los estereocentros marcados con (*S*) o (*R*) son estereoquímicos absolutos conocidos. En los casos en los que la estereoquímica es pura pero desconocida, el estereocentro se dibuja y define como (**S*) o (**R).* La estereoquímica que se dibuja pero no se etiqueta está en la configuración *cis* o *trans* correcta, pero es racémica y se designa como "*rac*". Los estereocentros que no se definen son racémicos.

Intermedio 1: (*R,E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina.

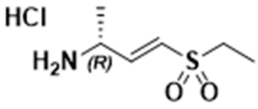


Etapa A: (*R,E*)-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de ((metilsulfonil)metil)fosfonato de dietilo (2,7 g, 11,5 mmol, 1,0 eq) en THF (60 ml, 0,19 M) se añadió NaH (462 mg, 11,5 mmol, 1,0 eq, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos antes de la adición de (1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (2,0 g, 11,5 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de inactivarse con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se

purificó por HPLC de preparación para dar (*R,E*)-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (950 mg, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco.

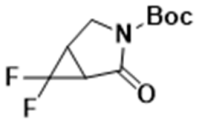
Etapa B: (*R,E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina. A una solución de (*R,E*)-(4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,800 mmol, 1,0 eq) en ACN (3,0 ml, 0,27 M) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (138 mg, 0,800 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h. Después del enfriamiento a rt, la reacción se concentró para dar ácido (*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (200 mg, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,71 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,92 - 7,01 (m, 1H), 6,81 - 6,89 (m, 1H), 4,18 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Intermedio 2: (*R,E*)-4-Etilsulfonilbut-3-en-2-amina.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1 usando ((etilsulfonil)metil)fosfonato de dietilo en lugar de ((metilsulfonil)metil)fosfonato de dietilo en la Etapa A y HCl en lugar de ácido 4-metilbencenosulfónico en la Etapa B.

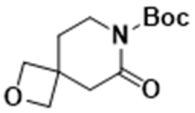
Intermedio 3: 6,6-difluoro-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



A una solución de $NaIO_4$ (741 mg, 3,47 mmol, 3,8 eq) en H_2O (2,0 ml, 0,23 M) se añadió $RuCl_3$ (9,5 mg, 0,046 mmol, 0,05 eq). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de añadir una solución de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,912 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (2,0 ml, 0,23 M). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h antes de filtrarse, luego se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión

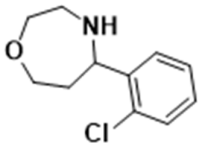
reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-25 % de EtOAc en PE) para dar 6,6-difluoro-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{13}F_2NO_3$, 233,1; m/z encontrada, 178,2 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,91 - 4,10 (m, 2H), 2,76 - 2,91 (m, 1H), 2,52 (td, *J* = 8,6, 7,1 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H).

Intermedio 4: 6-oxo-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,48 - 4,53 (m, 4H), 3,60 - 3,70 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,14 - 2,21 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Intermedio 5: 5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepano.



Etapa A: 5-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 1,4-oxazepan-5-ona (2,0 g, 17,4 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml, 0,87 M) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,5 g, 20,8 mmol, 1,2 eq), *N*,*N*-dimetilpiridin-4-amina (1,1 g, 8,69 mmol, 0,5 eq) y trietilamina (5,3 g, 52,1 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h antes de inactivarse con H_2O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar producto bruto. La purificación por FCC en sílice (0-25 % de EtOAc en PE) proporcionó 5-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g, 64 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,93 - 3,98 (m, 2H), 3,83 - 3,88 (m, 2H), 3,78 - 3,82 (m, 2H), 2,83 - 2,89 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Etapa B: 5-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 5-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo (2,4 g, 11,1 mmol, 1,0 eq) en THF (30 ml, 0,37 M) a -78 °C en N_2 se añadió LiHMDS (14,5 ml, 14,5 mmol, 1,3 eq). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h antes de añadir una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida (5,2 g, 14,5 mmol, 1,3 eq) en THF (4,0 ml). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h antes de inactivarse con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 5-((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,67 (br t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,14 - 4,17 (m, 2H), 3,64 - 3,80 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

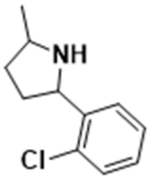
Etapa C: 5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 5-((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (4,0 g, 11,5 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano/agua (10:1 v/v, 44 ml, 0,26 M) en N_2 se añadió ácido (2-clorofenil)borónico (2,0 g, 12,7 mmol, 1,1 eq), $Pd(PPh_3)_4$ (665 mg, 0,570 mmol, 0,05 eq) y carbonato de potasio (4,8 g, 34,5 mmol, 30 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla bruta se purificó por FCC en sílice (0-20 % de EtOAc en PE) para proporcionar 5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 59 % de rendimiento) como un aceite blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,42 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 5,8, 3,5 Hz, 2H), 5,60 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,84 - 3,97 (m, 4H), 1,08 (br s, 9H).

Etapa D: 5-(2-Clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina. Una solución de 5-(2-clorofenil)-2,3-dihidro-1,4-oxazepina-4(7*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (3,9 g, 12,6 mmol, 1,0 eq) en ácido trifluoroacético/DCM (1:3 v/v, 40 ml, 0,31 M) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 5-(2-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-

oxazepina (2,6 g, 98 % de rendimiento) como un aceite blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

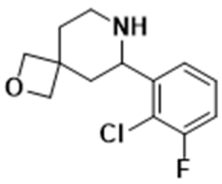
Etapa E: 5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepano. A una solución de 5-(2-clorofenil)-2,3,6,7-tetrahidro-1,4-oxazepina (2,6 g, 12,4 mmol, 1,0 eq) en metanol (30 ml, 0,48 M) a 0 °C en N_2 se añadió borohidruro de sodio (1,4 g, 37,3 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h antes de concentrarse al vacío. La mezcla bruta se purificó por RP-HPLC (10-40 % de ACN en 0,01 % de TFA acuoso) para proporcionar 5-(2-clorofenil)-1,4-oxazepano (530 mg, 20 % de rendimiento) como un aceite blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}ClNO$, 211,1; m/z encontrada, 212,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,32 (m, 1H),7.21 - 7,27 (m, 1H), 4,94 (br d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,92 - 3,99 (m, 4H), 3,15 - 3,27 (m, 2H), 2,66 - 2,78 (m, 1H), 2,08 - 2,17 (m, 1H).

Intermedio 6: 2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidina.



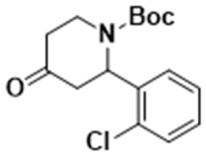
El compuesto del título se preparó de manera análoga al intermedio 5, usando 5-metilpirrolidin-2-ona en lugar de 1,4-oxazepan-5-ona en la Etapa A y anhídrido tríflico en lugar 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida en la Etapa B. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 - 7,80 (m, 1H), 7,28 - 7,55 (m, 3H), 4,66 - 5,01 (m, 1H), 3,51 - 3,80 (m, 1H), 2,29 - 2,45 (m, 1H), 2,01 - 2,28 (m, 1H), 1,75 - 1,97 (m, 1H), 1,44 - 1,68 (m, 1H), 1,21 - 1,36 (m, 3H).

Intermedio 7: 6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al intermedio 5, Etapas B-E usando 6-oxo-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 4) en lugar de 5-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo y anhídrido trifílico en lugar de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida en la Etapa B y usando ácido (2-cloro-3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (2-clorofenil)borónico en la Etapa C. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{15}ClFNO$, 255,1; m/z encontrada, 256,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 8: 2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

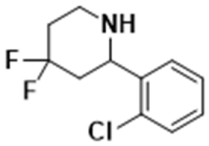


Etapa A: 2-(2-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 4-oxopiridina-1(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 76,8 mmol, 1,0 eq) en THF (150 ml, 0,51 M) en N_2 se añadió clorotrimetilsilano (25 g, 230 mmol, 3,0 eq). La mezcla se enfrió hasta -10 °C antes de añadir bromuro de (2-clorofenil)magnesio (33 g, 154 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en PE) proporcionó 2-(2-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (6,3 g, 27 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{18}ClNO_3$, 307,1; m/z encontrada, 252,1 $[M+2H\text{-}tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 1H), 7,12 - 7,23 (m, 3H), 5,97 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,41 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,14 (dd, *J* = 16,7, 8,7 Hz, 1H), 2,77 (br d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 1,37 (br s, 9H).

Etapa B: 2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 2-(2-clorofenil)-4-oxo-3,4-dihidropiridina-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (6,4 g, 20,7 mmol, 1,0 eq) en THF (70 ml, 0,30 M) se añadió L-selectride (21,7 ml, 21,7 mmol, 1,1 eq) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo

con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC en sílice (0-30 % de EtOAc en PE) proporcionó 2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{20}ClNO_3$, 309,1; m/z encontrada, 254,0 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 - 7,39 (m, 1H), 7,21 - 7,29 (m, 3H), 5,56 - 5,69 (m, 1H), 4,25 - 4,40 (m, 1H), 3,63 - 3,80 (m, 1H), 2,96 (dd, *J* = 15,6, 6,4 Hz, 1H), 2,75 (br dd, *J* = 15,5, 7,4 Hz, 1H), 2,50 - 2,66 (m, 2H), 1,26 - 1,33 (m, 9H).

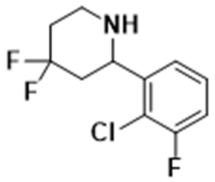
Intermedio 9: 2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidina.



Etapa A: 2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 8, 4,2 g, 13,6 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml, 0,30 M) se añadió DEOXO-FLUOR® (3,6 g, 16,3 mmol, 1,2 eq) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-30 % de EtOAc en PE) para dar 2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 33 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{20}ClF_2NO_2$, 331,1; m/z encontrada, 276,1 $[M+2H-tBu]^+$.

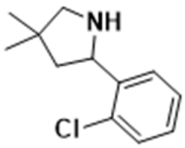
Etapa B: 2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidina. Una solución de 2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 4,52 mmol, 1,0 eq) se recogió en HCl (20 ml, 4N en EtOAc). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h antes de concentrarse para proporcionar 2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidina (700 mg, 67 %) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional.

Intermedio 10: 2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidina.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 9 usando bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-clorofenil)magnesio en la Etapa A del Intermedio 8 y DAST en lugar de DEOXO-FLUOR® en la Etapa A del Intermedio 9, ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,33 - 7,44 (m, 2H), 7,19 (ddd, *J* = 9,2, 7,7, 1,9 Hz, 1H), 4,31 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,20 - 3,28 (m, 1H), 2,93 (td, *J* = 12,9, 3,1 Hz, 1H), 2,29 (dddt, *J* = 13,6, 10,9, 5,6, 2,8 Hz, 1H), 2,06 - 2,17 (m, 1H), 1,70 - 2,04 (m, 2H).

Intermedio 11: 2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidina.



Etapa A: 4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 4,4-dimetilpirrolidin-2-ona (5,0 g, 44,2 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml, 0,90 M) a 20 °C en N_2 se añadió TEA (12,3 ml, 88,3 mmol, 2,0 eq), 4-(dimetilamino)piridina (540 mg, 4,40 mmol, 0,1 eq) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (14 g, 66,3 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a 20 °C durante 17 h antes de verterse en H_2O y extraerse con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-65 % de EtOAc en PE) para dar 4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,7 g, 29 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,45 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,16 (s, 6H).

Etapa B: 3,3-dimetil-5-(trifluorometilsulfoniloxi)-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se recogió KHMDS (5,6 ml, 5,60 mmol, 1,2 eq) en THF (33 ml) en N_2 y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota 4,4-dimetil-2-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,70 mmol,

1,0 eq) en THF (20 ml, 0,23 M) y la solución se agitó a -78 °C durante 1 h. La solución se calentó lentamente a -40 °C y se agitó durante 1 h. La reacción se enfrió hasta -78 °C antes de añadir una solución de *N*-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (2,0 g, 5,60 mmol, 1,2 eq) en THF (30 ml). Esto se agitó a -78 °C durante 1 h y luego a 25 °C durante 1 h antes de que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3,3-dimetil-5-(trifluorometilsulfoniloxi)-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,85 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,18 (s, 6H).

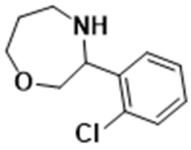
Etapa C: 5-(2-clorofenil)-3,3-dimetil-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 3,3-dimetil-5-(trifluorometilsulfoniloxi)-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 3,50 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano/agua (3:1 v/v, 12 ml, 0,20 M) a 20 °C en N_2 se añadió ácido 2-clorofenilborónico (1,6 g, 10,4 mmol, 3,0 eq), carbonato de potasio (1,4 g, 10,4 mmol, 3,0 eq) y Pd(dppf)Cl_2 (0,50 g, 0,700 mmol, 0,2 eq). La reacción se agitó a 70 °C durante 17 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC en sílice (0-20 % de EtOAc en PE) para dar 5-(2-clorofenil)-3,3-dimetil-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 75 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 - 7,36 (m, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 1,22 (s, 6H), 0.86 - 1,18 (m, 9H).

Etapa D: 2-(2-clorofenil)-4,4-dimetil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 5-(2-clorofenil)-3,3-dimetil-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,60 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (9,0 ml, 0,29 M) y etanol (3,0 ml, 0,87 M) se añadió PtO_2 (400 mg). La reacción se agitó a 20 °C en H_2 (15 psi) durante 17 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (10 % de EtOAc en PE) para dar 2-(2-clorofenil)-4,4-dimetil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 - 7,43 (m, 2H), 7,09 - 7,26 (m, 2H), 4,99 - 5,43 (m, 1H), 3,44 - 3,64 (m, 1H), 3,38 (br s,

1H), 2,68 - 3,19 (m, 1H), 2,25 (br dd, *J* = 12,6, 7,1 Hz, 1H), 1,41 - 1,50 (m, 6H), 1,07 - 1,18 (m, 9H).

Etapa E: 2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidina. A una solución de 2-(2-clorofenil)-4,4-dimetil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,90 mmol, 1,0 eq) en DCM (6,0 ml, 0,32 M) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (221 mg, 1,90 mmol, 1,0 eq) en N_2. La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h antes de filtrarse. El filtrado se concentró para proporcionar 2-(2-clorofenil)-4,4-dimetil-pirrolidina (600 mg, 96 % de rendimiento) como aceite incoloro, que se usó en etapas posteriores sin purificación adicional.

Intermedio 12: 3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepano.



Etapa A: 3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoato de metilo. Una solución de (1-(2-clorofenil)-2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo (8,0 g, 29,4 mmol, 1,0 eq), acrilato de metilo (12,7 g, 147 mmol, 5,0 eq) y Cs_2CO_3 (19,2 g, 58,9 mmol, 2,0 eq) en ACN (80 ml, 0,37 M) se agitó durante 3 h a 25 °C. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por FCC en sílice (0-75 % de EtOAc en PE) para obtener 3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoato de metilo (6,0 g, 57 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{24}ClNO_5$, 357,1; m/z encontrada, 258,1 $[M+H-Boc]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (br dd, *J* = 1,5, 7,6 Hz, 2H), 7,21 (ddd, *J* = 1,6, 7,5, 11,5 Hz, 2H), 5,41 - 5,64 (m, 1H), 5,24 (br s, 1H), 3,53 - 3,83 (m, 7H), 2,54 (br t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 1,28 - 1,57 (m, 9H).

Etapa B: 3-(2-amino-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoato de metilo. Una solución de 3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoato de metilo (12 g, 33,5 mmol, 1,0 eq) y TFA (11,5 g, 101 mmol, 3,0 eq) en DCM (120 ml, 0,28 M) se agitó durante 1 h a 25 °C. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 3-(2-amino-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoato de metilo, ácido 2,2,2-trifluoroacético (12,5 g, rendimiento cuantificado), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

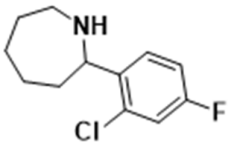
Etapa C: Ácido 3-(2-amino-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoico. A una solución de 3-(2-amino-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoato de metilo, ácido 2,2,2-trifluoroacético (12,5 g, 48,3 mmol, 1,0 eq) en THF (120 ml, 0,24 M), H_2O (40 ml, 0,24 M) y metanol (40 ml, 0,24 M) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (6,1 g, 145 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h y luego se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 3-(2-amino-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoico (12 g, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}ClNO_3$, 243,1; m/z encontrada, 244,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67 (dd, *J* = 1,3, 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 1H), 7,23 - 7,27 (m, 1H), 4,39 - 4,48 (m, 1H),3.60 - 3,69 (m, 1H), 3,48 - 3,57 (m, 1H), 3,44 (br dd, *J* = 4,0, 9,8 Hz, 2H), 2,17 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,88 - 1,95 (m, 2H).

Etapa D: 3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-5-ona. A una solución de ácido 3-(2-amino-2-(2-clorofenil)etoxi)propanoico (5,0 g, 20,5 mmol, 1,0 eq) en DMF (50 ml, 0,41 M) se añadió TEA (8,0 g, 61,5 mmol, 3,0 eq) y HATU (9,4 g, 24,6 mmol, 1,2 eq). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h antes de verterse en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (50-100 % de EtOAc en PE) para dar 3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-5-ona (800 mg, 17 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{12}ClNO_2$, 225,1; m/z encontrada, 226,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,90 - 8,05 (m, 1H), 7,49 (dt, *J* = 1,9, 7,0 Hz, 2H), 7,30 - 7,41 (m, 2H), 5,20 - 5,29 (m, 1H), 3,98 - 4,06 (m, 1H), 3,85 - 3,90 (m, 2H), 3,73 - 3,82 (m, 1H), 3,03 - 3,14 (m, 2H).

Etapa E: 3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepano. Una solución de 3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-5-ona (800 mg, 3,55 mmol, 1,0 eq) en THF (9,0 ml, 0,39 M) se añadió gota a gota en $LiAlH_4$ (269 mg, 7,09 mmol, 2,0 eq) en THF (3,0 ml) a 0 °C en N_2. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 20 °C antes de apagarse con H_2O y 15 % de NaOH ac. La mezcla se filtró y el filtrado

se extrajo con H_2O y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (20-50 % de ACN en 10 mM de NH_4HCO_3 acuoso) para obtener 3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepano (150 mg, 20 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}ClNO$, 211,1; m/z encontrada, 212,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,30 (br s, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 3,84 - 3,95 (m, 1H), 3,40 - 3,82 (m, 6H), 2,36 - 2,60 (m, 1H), 1,75 - 1,93 (m, 2H).

Intermedio 13: 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepano.



Etapa A: 7-((difenoxifosforil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 2-oxoazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 23,4 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml, 0,47 M) se añadió KHMDS (35 ml, 35,2 mmol, 1,5 eq, 1,0 M) a -78 °C en N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió una solución de fosforocloridato de difenilo (9,45 g, 35,2 mmol, 1,5 eq) en THF (10 ml) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h antes de inactivarse con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en PE) proporcionó *7*-((difenoxifosforil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,4 g, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 - 7,39 (m, 4H), 7,15 - 7,27 (m, 6H), 5,43 (td, *J* = 6,7, 2,9 Hz, 1H), 3,04 - 3,94 (m, 2H), 2,04 - 2,13 (m, 2H), 1,66 - 1,79 (m, 2H), 1,53 (br s, 2H), 1,40 - 1,44 (m, 9H).

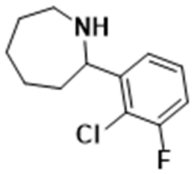
Etapa B: 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 7-((difenoxifosforil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de *terc*-butilo (12 g, 27,0 mmol, 1,0 eq) en DME (268 ml, 0,10 M) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,56 g, 1,35 mmol, 0,05 eq) en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 minutos antes de añadir una

solución de ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico (7,05 g, 40,4 mmol, 1,5 eq) y carbonato de sodio (4,6 ml, 9,23 mmol, 2,0 eq) en EtOH (5,0 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en N_2. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en PE) para dar 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepine-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,0 g, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (br s, 1H), 7,03 - 7,11 (m, 1H), 6,93 (td, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,58 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,70 - 3,80 (m, 2H), 2,30 - 2,36 (m, 2H), 1,85 (quin, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,58 - 1,68 (m, 2H), 1,13 (s, 9H).

Etapa C: 7-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepina. Una solución de 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,0 g, 24,4 mmol, 1,0 eq) en HCl (80 ml, 4N en EtOAc) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. El disolvente se evaporó para proporcionar 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepina (5,5 g, rendimiento cuantificado) como un aceite amarillo pálido. Esto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

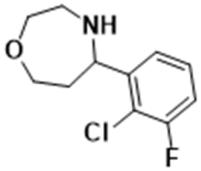
Etapa D: 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepano. A una solución de 7-(2-cloro-4-fluorofenil)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepina (5,5 g, 24,4 mmol, 1,0 eq) en metanol (50 ml, 0,49 M) se añadió $NaBH_4$ (1,9 g, 50,5 mmol, 2,1 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con MeOH y se concentró para proporcionar 2-(2-cloro-4-fluorofenil)azepano (5,3 g, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo. Esto se usó en etapas posteriores sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (dd, *J* = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,97 (td, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 4,14 - 4,22 (m, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 1H), 2,84 - 2,99 (m, 1H), 2,00 (ddd, *J* = 10,6, 6,9, 3,8 Hz, 1H), 1,58 - 1,83 (m, 7H).

Intermedio 14: 2-(2-Cloro-3-fluorofenil)azepano.



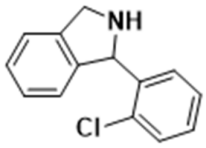
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 13 usando ácido (2-cloro-3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico en la Etapa B. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{15}ClFN$, 227,1; m/z encontrada, 228,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 7,02 (td, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, *J* = 9,2, 3,5 Hz, 1H), 3,11 - 3,22 (m, 1H), 2,88 - 3,04 (m, 1H), 2,00 - 2,07 (m, 1H), 1,60 - 1,89 (m, 7H).

Intermedio 15: 5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 13 usando *5*-oxo-1,4-oxazepano-4-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-oxoazepano-1-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A y usando ácido (2-cloro-3-fluorofenil)borónico en lugar de ácido (2-cloro-4-fluorofenil)borónico en la Etapa B. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{13}ClFNO$, 229,1; m/z encontrada, 230,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 - 7,41 (m, 1H), 7,10 - 7,26 (m, 2H), 4,92 (br d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,90 - 4,07 (m, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,28 - 3,36 (m, 1H), 3,14 - 3,26 (m, 1H), 2,61 - 2,77 (m, 1H), 2,13 (br d, *J* = 15,8 Hz, 1H).

Intermedio 16: 1-(2-Clorofenil)isoindolina.



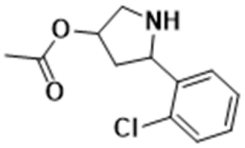
Etapa A: (2-(2-clorobenzoil)bencil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de 2-bromoclorobenceno (4,0 g, 20,6 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml, 0,41 M) se añadió n-butillitio (9,9 ml, 24,7 mmol, 2,5 M, 1,2 eq) a -78 °C en N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h antes de añadir una solución de 1-oxoisoindolina-2-carboxilato de *terc*-butilo (4,8 g, 20,6 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h antes de inactivarse con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en PE) para dar (2-(2-clorobenzoil)bencil)carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa B: (2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)bencil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de (2-(2-clorobenzoil)bencil)carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 8,68 mmol, 1,0 eq) en metanol (10 ml, 0,87 M) se añadió $LiAlH_4$ (658 mg, 17,3 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h antes de añadir gota a gota agua (5,0 ml) a 0 °C. Esto se agitó durante 5 min, luego se añadió 15 % de NaOH ac. (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)bencil)carbamato de *terc*-butilo (2,8 g, 93 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa C: 1-(2-clorofenil)isoindolina-2-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de (2-((2-clorofenil)(hidroxi)metil)bencil)carbamato de *terc*-butilo (1,6 g, 4,60 mmol, 1,0 eq) en MeCN (10 ml, 0,46 M) se añadió cloruro de *p*-toluenosulfonilo (877 mg, 4,60 mmol, 1,0 eq), 4-(dimetilamino)piridina (1,1 g, 9,20 mmol, 2,0 eq) y TEA (930 mg, 9,20 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 2 h. Después del enfriamiento a rt, la solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por RP-HPLC (65-85 % de ACN en 10 mM de NH_4HCO_3 acuoso) para dar 1-(2-clorofenil)isoindolina-2-carboxilato de *terc*-butilo (150 mg, 10 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 - 7,40 (m, 2H), 7,11 - 7,23 (m, 6H), 6,49 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,92 - 5,02 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 1,22 (s, 9H).

Etapa D: 1-(2-Clorofenil)isoindolina. Una solución de 1-(2-clorofenil)isoindolina-2-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,394 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,0 ml, 0,15 M) y ácido trifluoroacético (0,70 ml, 0,15 M) se agitó a 25 °C durante 3 h. La solución se evaporó para proporcionar 1-(2-clorofenil)isoindolina (100 mg, rendimiento cuantificado) como un aceite amarillo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{12}ClN$, 229,1; m/z encontrada, 230,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 17: Acetato de 5-(2-clorofenil)pirrolidin-3-ilo.



Etapa A: (*Z*)-*N*-(2-Clorobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. A una solución de 2-clorobenzaldehído (8,5 g, 60,4 mmol, 1,0 eq) en DCM (80 ml, 0,75 M) se añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (9,5 g, 78,6 mmol, 1,3 eq) y carbonato de cesio (24 g, 72,5 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 45 °C durante 1,5 h. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (*Z*)-*N*-(2-clorobencilidencilden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13 g, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,05 (s, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 1,28 (s, 9H).

Etapa B: *N*-(1-(2-Clorofenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida. A una solución de (*Z*)-*N*-(2-clorobencilidencilden)-2-metilpropano-2-sulfinamida (13 g, 53,3 mmol, 1,0 eq) en DCM (100 ml, 0,53 M) a -78 °C en N_2 se añadió cloruro de alilmagnesio (80 ml, 80,0 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h antes de inactivarse con NH_4Cl y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar *N*-(1-(2-clorofenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (15 g, 98 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,08 - 7,21 (m, 2H), 5,60 - 5,73 (m, 1H), 5,08 - 5,19 (m,

2H), 4,93 (ddd, *J* = 8,1, 5,0, 3,4 Hz, 1H), 3,54 - 3,74 (m, 1H), 2,56 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,47 (m, 1H), 1,13 (s, 9H).

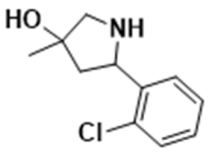
Etapa C: 1-(2-Clorofenil)but-3-en-1-amina. A una solución de *N*-(1-(2-clorofenil)but-3-en-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida (10 g, 35,0 mmol, 1,0 eq) en metanol (60 ml, 0,58 M) se añadió HCl (4N en MeOH, 30 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó a ~9 con 10 % de NaOH ac. y el producto se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina (6,0 g, 94 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 5,69 - 5,96 (m, 1H), 5,04 - 5,20 (m, 2H), 4,39 - 4,54 (m, 1H), 2,47 - 2,63 (m, 1H), 2,18 - 2,38 (m, 1H).

Etapa D: *N*-(1-(2-Clorofenil)but-3-en-1-il)acetamida. A una solución de 1-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina (8,0 g, 44,0 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml, 0,88 M) a 0 °C se añadió TEA (6,7 g, 66,0 mmol, 1,5 eq) y anhídrido acético (5,4 g, 52,8 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h antes de diluirse con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar *N*-(1-(2-clorofenil)but-3-en-1-il)acetamida (7,0 g, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,47 (m, 1H), 7,21 - 7,37 (m, 3H), 6,34 (br d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 5,66 - 5,89 (m, 1H), 5,41 - 5,50 (m, 1H), 5,07 - 5,25 (m, 2H), 2,53 - 2,74 (m, 2H), 2,03 - 2,09 (m, 3H).

Etapa E: Acetato de 5-(2-clorofenil)pirrolidin-3-ilo. A una solución de *N*-(1-(2-clorofenil)but-3-en-1-il)acetamida (6,0 g, 26,8 mmol, 1,0 eq) en THF/agua (4:1 v/v, 75 ml, 0,35 M) se añadió yodo (20 g, 80,5 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h antes de diluirse con $NaHCO_3$ ac. sat., se inactivó con $Na_2S_2O_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar acetato de 5-(2-clorofenil)pirrolidin-3-ilo (5,0 g, 77 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 - 7,83 (m, 1H), 7,27

- 7,43 (m, 2H), 7,26 (br d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,22 - 5,43 (m, 1H), 4,68 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,47 - 3,62 (m, 1H), 3,19 - 3,42 (m, 1H), 2,53 (dd, *J* = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 1,99 - 2,15 (m, 4H).

Intermedio 18: 5-(2-Clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-ol.



Etapa A: 4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de acetato de 5-(2-clorofenil)pirrolidin-3-il (intermedio 17, 7,0 g, 29,2 mmol, 1,0 eq) en DCM (100 ml, 0,29 M) se añadió trietilamina (4,4 g, 43,8 mmol, 1,5 eq) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,6 g, 35,1 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h antes de diluirse con H_2O y extraerse con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para dar 4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,0 g, 91 % de rendimiento) como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa B: 2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,0 g, 26,5 mmol, 1,0 eq) en metanol (90 ml, 0,29 M) se añadió carbonato de potasio (3,7 g, 26,5 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h antes de filtrarse. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en PE) para dar 2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,8 g, 74 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,26 (m, 3H), 5,14 - 5,43 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 3,59 - 3,83 (m, 2H), 2,44 - 2,73 (m, 1H), 1,86 - 2,00 (m, 1H), 1,46 (br s, 2H), 1,06 - 1,23 (m, 9H).

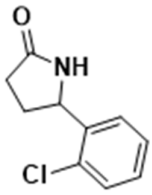
Etapa C: 2-(2-clorofenil)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de cloruro de oxalilo (5,2 g, 40,9 mmol, 2,1 eq) en DCM (50 ml, 0,39 M) se desgasificó y se purgó con N_2. Después del enfriamiento a -78 °C, se añadió DMSO (6,4 g, 81,8 mmol, 4,2 eq) lentamente y la reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h. Se añadió una solución de 2-(2-clorofenil)-4-

hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,8 g, 19,5 mmol, 1,0 eq) en DCM (60 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió TEA (13,5 ml, 97,4 mmol, 5,0 eq) a -78 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-20 % de EtOAc en PE) para dar 2-(2-clorofenil)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,0 g, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 - 7,42 (m, 1H), 7,11 - 7,26 (m, 3H), 5,65 (br s, 1H), 3,90 - 4,24 (m, 2H), 3,11 - 3,35 (m, 1H), 2,54 (br d, *J* = 19,0 Hz, 1H), 1,22 - 1,48 (m, 9H).

Etapa D: 2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 2-(2-clorofenil)-4-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,69 mmol, 1,0 eq) y triclorocerio (917 mg, 3,72 mmol, 2,2 eq) en THF (5,0 ml, 0,34 M) se desgasificó y se purgó con N_2. Después del enfriamiento a -78 °C, se añadió gota a gota solución de metillitio (3,7 ml, 3,72 mmol, 2,2 eq) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc = 3:1) para dar 2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 57 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{22}ClNO_3$, 311,1; m/z encontrada, 256,2 $[M+2H-tBu]^+$.

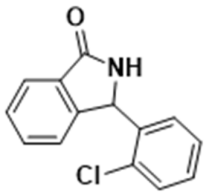
Etapa E: 5-(2-Clorofenil)-3-metilpirrolidin-3-ol. A una solución de 2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-4-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,962 mmol, 1,0 eq) en DCM (3,0 ml, 0,32 M) se añadió TFA (1,0 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h antes de concentrarse a presión reducida para dar 5-(2-clorofenil)-3-metil-pirrolidin-3-ol (200 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa directamente.

Intermedio 19: 5-(2-Clorofenil)pirrolidin-2-ona.



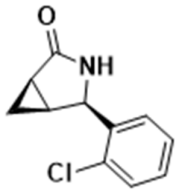
A una solución de *i*PrMgCl·LiCl (20 ml, 26,2 mmol, 2,6 eq) en THF (10 ml) se añadió 1-cloro-2-yodobenceno (6,3 g, 26,2 mmol, 2,6 eq) a -20 °C en N_2. Esto se agitó durante 45 min y luego se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 2 h. Esta mezcla se añadió después a una suspensión de pirrolidina-2,5-diona (1,0 g, 10,1 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml, 0,50 M) a -10 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. El cianoborohidruro de sodio (1,1 g, 18,2 mmol, 1,8 eq) y el HCl (1,5 M, 34 ml) se añadieron lentamente a 10 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h antes de verterse en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (5-42 % de ACN en 0,1 % de TFA acuoso) para proporcionar 5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-ona (400 mg, 20 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (br s, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,40 (m, 2H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 4,97 (dd, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 2,53 - 2,64 (m, 1H), 2,17 - 2,25 (m, 2H), 1,63 - 1,75 (m, 1H).

Intermedio 20: 3-(2-Clorofenil)isoindolina-1-ona.



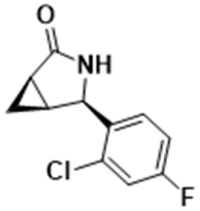
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Intermedio 19 usando isoindolina-1,3-diona en lugar de pirrolidina-2,5-diona. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,95 (m, 1H), 7,41 - 7,58 (m, 4H), 7,27 - 7,33 (m, 1H), 7,20 (td, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 6,64 (br s, 1H) 6,27 (s, 1H).

Intermedio 21: *rac*-(1**R*,4**R*,5**S*)-4-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-ona.



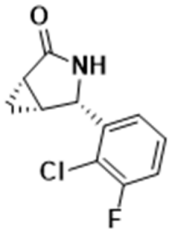
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 19 usando 3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona en lugar de pirrolidina-2,5-diona. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{10}ClNO$, 207,1; encontrado 208,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,41 - 7,46 (m, 1H), 7,31 (ddd, *J* = 7,2, 4,9, 1,9 Hz, 2H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 5,34 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,57 (dtd, *J* = 7,7, 5,9, 4,2 Hz, 1H), 1,93 (ddd, *J* = 8,8, 5,7, 3,3 Hz, 1H), 0.86 (td, *J* = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 0.57 - 0.61 (m, 1H).

Intermedio 22: *rac*-(1**R*,4**R*,5**S*)-4-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-ona.



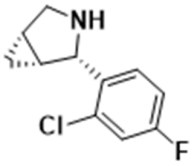
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 19 usando 3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona en lugar de pirrolidina-2,5-diona y 2-cloro-4-fluoro-1-yodobenceno en lugar de 1-cloro-2-yodobenceno. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,15 - 7,19 (m, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,94 (td, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 5,53 (br s, 1H), 5,23 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,40 - 2,43 (m, 1H), 1,85 - 1,93 (m, 1H), 0.79 - 0.90 (m, 1H), 0.57 - 0.70 (m, 1H).

Intermedio 23: *rac*-(1**S*,4**S*,5**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-ona.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 19 usando 3-azabiciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona en lugar de pirrolidina-2,5-diona y 1-bromo-2-cloro-3-fluorobenceno en lugar de 1-cloro-2-yodobenceno. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (s, 1H), 7,14 (dt, *J* = 1,3, 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,94 (br s, 1H), 5,34 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,42 - 2,62 (m, 1H), 1,88 - 2,03 (m, 1H), 0.82 - 0.97 (m, 1H), 0.62 - 0.77 (m, 1H).

Intermedio 24: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



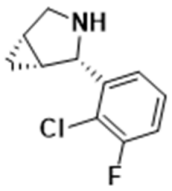
Etapa A: ((2-(2-cloro-4-fluorobenzoil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 15,2 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml, 1,5 M) se desgasificó y se purgó con N_2. A la mezcla se añadió lentamente bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio (11,4 ml, 22,8 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de apagarse con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-15 % de EtOAc en PE) para dar ((2-(2-cloro-4-fluorobenzoil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (3,9 g, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 6,91 - 7,01 (m, 1H), 3,75 - 3,82 (m, 1H), 3,65 - 3,71 (m, 1H), 1,97 - 2,10 (m, 1H), 1,54 - 1,67 (m, 1H), 1,43 - 1,47 (m, 9H), 0.92 - 0.98 (m, 1H), 0.84 - 0.88 (m, 1H).

Etapa B: (2-(Aminometil)ciclopropil)(2-cloro-4-fluorofenil)metanona. A una solución de ((2-(2-cloro-4-fluorobenzoil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,3 g, 7,01 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 ml, 0,35 M) se añadió gota a gota TFA (5,0 ml, 0,35 M). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida para dar (2-(aminometil)ciclopropil)(2-cloro-4-fluorofenil)metanona (sal de TFA, 2,3 g, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (dd, *J* = 8,8, 5,6 Hz,

1H), 7,38 (dd, *J* = 8,1, 2,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 4,26 - 4,43 (m, 2H), 2,98 - 3,09 (m, 1H), 2,65 - 2,74 (m, 1H), 1,94 (td, *J* = 8,3, 5,5 Hz, 1H), 1,04 - 1,15 (m, 1H).

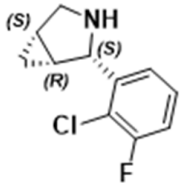
Etapa C: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. A una solución de (2-(aminometil)ciclopropil)(2-cloro-4-fluorofenil)metanona (sal de TFA, 1,7 g, 4,86 mmol, 1,0 eq) en etanol (14 ml, 0,35 M) se añadió gota a gota ácido acético (0,50 ml) y $NaBH_3CN$ (519 mg, 8,25 mmol, 1,7 eq). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h antes de apagarse por $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (800 mg, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (dd, *J* = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* =8.5, 2,6 Hz, 1H), 6,98 (td, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,22 - 3,29 (m, 2H), 1,74 - 1,82 (m, 1H), 1,52 - 1,62 (m, 1H), 0.72 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H), 0.54 (td, *J* = 7,8, 5,4 Hz, 1H).

Intermedio 25: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



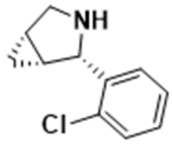
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{11}ClFN$, 211,0; m/z encontrada, 212,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,20 (dt, *J* = 1,1, 8,4 Hz, 1H), 5,19 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,63 - 3,45 (m, 2H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,83 (dt, *J* = 4,0, 7,3 Hz, 1H), 1,19 - 1,06 (m, 1H), 0.96 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H).

Intermedio 26: (1*R,2S,5S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



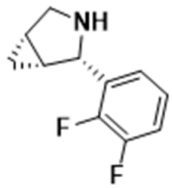
El compuesto de título se preparó mediante la separación de *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 25) por SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % *i*PrOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 4,70 min, segundo producto de elución). La estereoquímica absoluta se determinó mediante rayos X de un solo cristal. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{11}ClFN$, 211,0; m/z encontrada, 212,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 27: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de (2-clorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{12}ClN$, 193,1; m/z encontrada, 194,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 - 7,65 (m, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 2H), 4,70 - 4,62 (m, 1H), 3,25 - 3,13 (m, 2H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,56 - 1,46 (m, 1H), 0.72 - 0.63 (m, 1H), 0.49 - 0.38 (m, 1H).

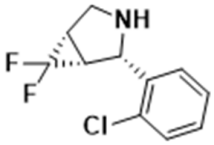
Intermedio 28: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,37 (m, 1H), 7,00 - 7,10 (m, 2H), 4,60 (d, *J* = 3,5

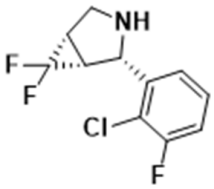
Hz, 1H), 3,11 - 3,22 (m, 2H), 1,67 - 1,73 (m, 2H), 1,52 (tt, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 0.59 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H), 0.46 (td, *J* = 7,7, 5,1 Hz, 1H).

Intermedio 29: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



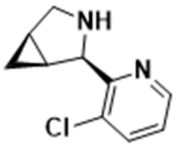
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de (2-clorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio y 6,6-difluoro-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 3) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{10}ClF_2N$, 229,1; m/z encontrada, 230,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (br d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,47 (m, 3H), 5,61 (br t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 3,89 - 4,02 (m, 1H), 3,80 (br d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,75 (td, *J* = 10,1, 4,4 Hz, 1H), 2,62 (td, *J* = 9,8, 5,1 Hz, 1H).

Intermedio 30: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio y 6,6-difluoro-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 3) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 4,76 - 4,89 (m, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 2H), 2,58 - 2,64 (m, 1H), 2,36 - 2,43 (m, 1H).

Intermedio 31: *rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



Etapa A: *rac*-(((1**R*,2**S*)-2-(3-cloropicolinoil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de 2-bromo-3-cloropiridina (8,9 g, 46,2 mmol, 1,2 eq) en THF (80 ml, 0,29 M) se desgasificó y purgó con N_2. Después del enfriamiento a -78 °C, se añadió *n*-BuLi (23 ml, 57,8 mmol, 1,5 eq, 2,5 M) durante 30 min. Finalmente, se añadió una solución de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (7,6 g, 38,5 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml, 0,29 M) y la reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en PE) para proporcionar *rac*-(((1**R*,2**S*)-2-(3-cloropicolinoil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (4,0 g, 33 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,56 (br d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,2, 4,6 Hz, 1H), 5,30 (br d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,66 - 3,78 (m, 1H), 2,98 - 3,06 (m, 1H), 2,80 - 2,90 (m, 1H), 1,93 - 2,02 (m, 1H), 1,50 (br dd, *J* = 4,8, 2,1 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

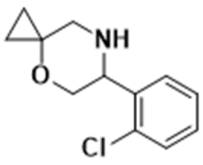
Etapa B: *rac*-((1**S*,2**R*)-2-(aminometil)ciclopropil)(3-cloropiridin-2-il)metanona. A una mezcla de ácido *rac*-(((1**R*,2**S*)-2-(3-cloropicolinoil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 6,43 mmol, 1,0 eq) en DCM (16 ml, 0,26 M) se añadió ácido trifluoroacético (8,0 ml, 0,26 M) en N_2. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida para dar *rac*-((1**S*,2**R*)-2-(aminometil)ciclopropil)(3-cloropiridin-2-il)metanona (2,0 g, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo. Esto se usó directamente sin purificación.

Etapa C: *rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. A una solución de *rac*-((1**S*, 2**R*)-2-(aminometil) ciclopropil)(3-cloropiridin-2-il)metanona (2,0 g, 6,16 mmol, 1,0 eq) en metanol (20 ml, 0,30 M) se añadió $NaBH_3CN$ (503 mg, 8,01 mmol, 1,3 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h antes de concentrarse a presión reducida. La mezcla

bruta se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-30 % de EtOAc en PE) para dar *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (sal de TFA, 1,9 g, rendimiento cuantificado) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 (dd, *J* = 4,7, 1,1 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 5,45 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 2,31 - 2,44 (m, 1H), 1,86 - 1,99 (m, 2H), 0.69 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 0.53 (dt, *J* = 6,8, 4,4 Hz, 1H).

Etapa D: *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. A una solución de *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (sal de TFA, 1,9 g, 6,16 mmol, 1,0 eq) en agua (30 ml, 0,20 M) se añadió Na_2CO_3 (1,9 g, 18,4 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h antes de extraerse con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1,4 g, 81 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (dd, *J* = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,15 - 3,19 (m, 2H), 1,83 - 1,97 (m, 2H), 0.29 - 0.33 (m, 1H), 0.24 (td, *J* = 7,6, 5,3 Hz, 1H).

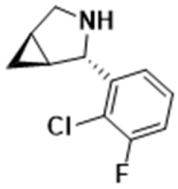
Intermedio 32: 6-(2-Clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 31 usando 2-bromoclorobenceno en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina y 6-oxo-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octano-7-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{14}ClNO$, 223,1; m/z encontrada, 224,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 (dd, *J* = 1,6, 7,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,4, 7,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,19 - 7,25 (m, 1H), 4,48 (dd, *J* = 3,1, 9,8 Hz, 1H), 3,94 (dd,

J = 3,1, 10,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 2,1, 12,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,54 (m, 1H), 2,50 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 0.87 - 0.97 (m, 1H), 0.79 (dddd, *J* = 2,4, 4,5, 6,3, 8,4 Hz, 1H), 0.58 - 0.69 (m, 2H).

Intermedio 33: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



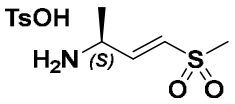
Etapa A: *rac*-(((1**R*,2**S*)-2-(2-cloro-3-fluorobenzoil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,3 g, 16,7 mmol, 1,0 eq) en THF (40 ml, 0,42 M) se desgasificó y se purgó con N_2. A la solución se añadió bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio (25,1 ml, 25,1 mmol, 1,5 eq) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a 0-25 °C durante 16 h antes de inactivarse con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-15 % de EtOAc en PE) para dar *rac*-(((1**R*,2**S*)-2-(2-cloro-3-fluorobenzoil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (5,1 g, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,28 - 7,30 (m, 1H), 4,63 - 5,01 (m, 1H), 3,46 - 3,62 (m, 1H), 3,20 - 3,36 (m, 1H), 2,52 - 2,64 (m, 1H), 2,05 - 2,14 (m, 1H), 1,47 - 1,50 (m, 1H), 1,42 - 1,46 (m, 9H), 1,34 (br d, *J* = 4,3 Hz, 1H).

Etapa B: *rac*-(((1**R*,2**S*)-2-((2-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de *rac*-(((1**R*,2**S*)-2-(2-cloro-3-fluorobenzoil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,52 mmol, 1,0 eq) en metanol (5,0 ml, 0,30 M) se añadió borohidruro de sodio (115 mg, 3,05 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0-25 °C durante 16 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-25 % de EtOAc en PE) para dar *rac*-(((1**R*,2**S*)-2-((2-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)carbamato de *terc*-butilo (428 mg, 85 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa directamente.

Etapa C: 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de *rac*-(((1**R*,2**S*)-2-((2-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (428 mg, 1,30 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 ml, 0,086 M) se añadió TEA (0,36 ml, 2,59 mmol, 2,0 eq), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (371 mg, 1,95 mmol, 1,5 eq) y 4-(dimetilamino)piridina (158 mg, 1,30 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h antes de concentrarse a presión reducida. La purificación por FCC en sílice (0-15 % de EtOAc en PE) proporcionó 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 74 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{19}ClFNO_2$, 311,1; m/z encontrada, 256,1 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,16 - 7,26 (m, 1H), 6,99 - 7,11 (m, 1H), 6,83 - 6,97 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 3,66 - 3,85 (m, 2H), 1,59 - 1,69 (m, 1H), 1,49 - 1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,23 (s, 9H), 0.86 (td, *J* = 7,8, 5,4 Hz, 1H), 0.37 - 0.49 (m, 1H).

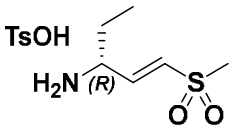
Etapa D: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. Una solución de 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,962 mmol, 1,0 eq) en HCl (5,0 ml, 4N en EtOAc) se agitó a 25 °C durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida para dar *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (238 mg, rendimiento cuantificado) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa directamente.

Intermedio 34: (*S,E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina.



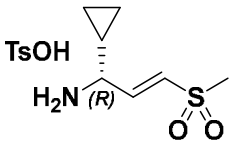
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1 usando (1-oxopropan-2-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo en lugar de (1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo en la Etapa A. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (br s, 3H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,99 (dd, *J* = 15,4, 1,3 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 15,4, 5,8 Hz, 1H), 4,11 (br s, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Intermedio 35: (*R,E*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1 usando (1-formilpropil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo en lugar de (1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (br s, 3H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,02 (dd, *J* = 15,4, 0.8 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 15,4, 7,3 Hz, 1H), 3,91 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,81 - 1,58 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

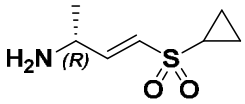
Intermedio 36: (*R,E*)-1-Ciclopropil-3-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina.



A una solución de *N*-((*R*)-1-ciclopropil-2-hidroxietil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,48 mmol, 1,0 eq) en DCM (8 ml, 0,3 M) se añadió periodinano de Dess-Martin (2,1 g, 4,97 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a rt durante 1 h en N_2 antes de filtrarse y enjuagarse con DCM. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y se purificaron por FCC (0-8 % de EtOAc en PE) para proporcionar *N*-((*R*)-1-ciclopropil-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 61 % de rendimiento).

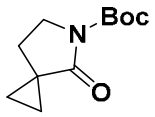
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1 usando *N*-((*R*)-1-ciclopropil-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo en lugar de (1-oxopropan-2-il)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (br s, 3H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,03 (dd, *J* = 15,4, 1,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 15,4, 6,1 Hz, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,10 - 1,00 (m, 1H), 0.67 - 0.58 (m, 2H), 0.56 - 0.38 (m, 2H).

Intermedio 37: (*R,E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina.



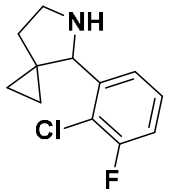
Una solución de ciclopropanosulfinato de sodio (922 mg, 7,19 mmol, 2,0 eq) en DMSO (6,0 ml, 0,6 M) se agitó durante 1 hora a rt. Se añadió yodometilfosfonato de dietilo (0,60 ml, 3,60 mmol, 1,0 eq) y la reacción se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. Se añadió otra alícuota de ciclopropanosulfinato de sodio (922 mg, 7,19 mmol, 2,0 eq) y la reacción se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento a rt, la reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con 1M HCl y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-10 % de MeOH en DCM) para proporcionar dietoxifosforilmetilsulfonilciclopropano (432 mg, 47 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 1 usando dietoxifosforilmetilsulfonilciclopropano en lugar de ((metilsulfonil)metil)fosfonato de dietilo en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (br s, 2H), 6,98 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 6,72 (dd, *J* = 15,4, 5,6 Hz, 1H), 4,12 (br d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,59 - 2,73 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0.93 - 1,10 (m, 4H).

Intermedio 38: 4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo.



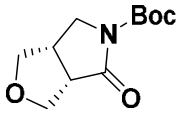
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando 5-azaspiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,87 - 3,78 (m, 2H), 2,11 - 2,05 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,26 - 1,23 (m, 2H), 0.87 - 0.83 (m, 2H).

Intermedio 39: 4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptano.



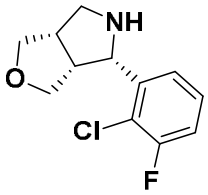
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando 4-oxo-5-azaspiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 38) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 7,02 (td, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,39 - 3,19 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 2H), 0.77 - 0.67 (m, 1H), 0.67 - 0.61 (m, 1H), 0.53 - 0.41 (m, 1H), 0.32 - 0.21 (m, 1H).

Intermedio 40: *rac*-(3a**S*,6a**S*)-4-oxotetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo.



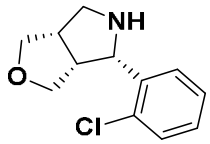
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *rac*-(3a**R*,6a**S*)-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,29 (dd, *J* = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,3, 8,9 Hz, 1H), 3,91 - 3,78 (m, 3H), 3,59 (dd, *J* = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 1H), 2,94 (ddt, *J* = 9,1, 6,0, 3,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

Intermedio 41: *rac*-(3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c*]*pirrol.



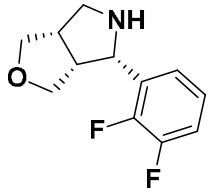
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(3a**S*,6a**S*)-4-oxotetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 40) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil) magnesio en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 4,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,36 - 3,25 (m, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 3H), 2,99 - 2,89 (m, 1H).

Intermedio 42: *rac*-(3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2-Clorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol.



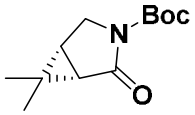
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de *rac*-(3a**S*,6a**S*)-4-oxotetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 40) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-clorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{14}ClNO$, 223,1; m/z encontrada, 224,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 (dd, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,24 (m, 1H), 7,23 - 7,17 (m, 1H), 4,47 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 1H), 3,37 - 3,28 (m, 1H), 3,18 - 3,06 (m, 3H), 2,98 - 2,88 (m, 1H).

Intermedio 43: *rac*-(3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2,3-Difluorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol.



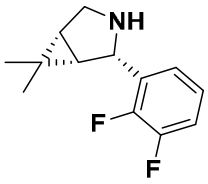
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de *rac*-(3a**S*,6a**S*)-4-oxotetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 40) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato y (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}F_2NO$, 225,1; m/z encontrada, 226,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,32 (m, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 4,53 (br d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,98 (br t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,30 - 3,17 (m, 4H), 3,07 - 2,95 (m, 1H).

Intermedio 44: *rac*-(1**R*,5**S*)-6,6-dimetil-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando 6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,82 (dd, *J* = 11,8, 6,6 Hz, 1H), 3,60 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 1,89 (dd, *J* = 6,5, 1,4 Hz, 1H), 1,67 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,14 (d, *J* = 3,3 Hz, 6H).

Intermedio 45: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



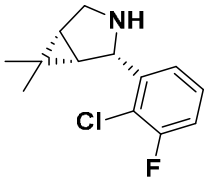
Etapa A: (((1**R*,3**S*)-3-(2,3-difluorobenzoil)-2,2-dimetilciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de *rac*-(1**R*,5**S*)-6,6-dimetil-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 44, 2,0 g, 8,88 mmol, 1,0 eq) en THF (30 ml, 0,3 M) se añadió bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio (13 ml, 13,3 mmol, 1,5 eq, 1M en THF) a 0 °C.

La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h antes de inactivarse con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (10-25 % de EtOAc en PE) para dar (((1*R*,3*S*)-3-(2,3-difluorobenzoil)-2,2-dimetilciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 66 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa B: *rac*-(1*R*,5*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-2-eno. A una solución de (((1*R*,3*S*)-3-(2,3-difluorobenzoil)-2,2-dimetilciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,9 g, 5,60 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml, 0,1 M) se añadió 2,6-lutidina (1,8 g, 16,8 mmol, 3,0 eq) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (5,0 g, 22,4 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó a 20 °C durante 1 h antes de concentrarse al vacío para dar *rac*-(1*R*,5*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-2-eno (1,2 g, rendimiento cuantificado) como un sólido amarillo pálido, que se usó en la siguiente etapa directamente. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{13}F_2N$, 221,1; m/z encontrada, 222,1 $[M+H]^+$.

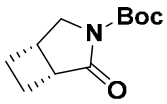
Etapa C: *rac*-(1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. A una solución de *rac*-(1*R*,5*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hex-2-eno (1,2 g, 5,56 mmol, 1,0 eq) en MeOH (30 ml, 0,2 M) se añadió cianoborohidruro de sodio (1,0 g, 16,7 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a 20 °C durante 3 h antes de diluirse con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar *rac*-(1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (1,0 g, 81 % de rendimiento, 50 % de pureza) como un aceite marrón. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{15}F_2N$, 223,1; m/z encontrada, 224,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 46: *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



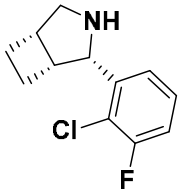
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 45 usando bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en la Etapa A y $ZnBr_2$ en lugar de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en la Etapa B. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{15}ClFN$, 239,1; m/z encontrada, 240,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 4,68 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 3,04 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,68 (br d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 1,68 (dd, *J* = 7,4, 4,5 Hz, 1H), 1,29 (dd, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 1,11 (s, 3H), 0.90 (s, 3H).

Intermedio 47: *rac*-(1**R*,5**S*)-2-oxo-3-azabiciclo[3.2.0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando 3-azabiciclo[3.2.0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,80 (dd, *J* = 11,3, 7,3 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,51 (qd, *J* = 11,9, 9,5 Hz, 1H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,56 (s, 9H).

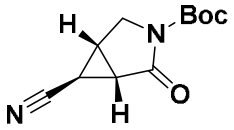
Intermedio 48: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptano



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**R*,5**S*)-2-oxo-3-azabiciclo[3.2.0]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 47) en

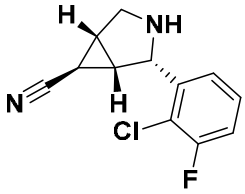
lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}ClFN$, 225,1; m/z encontrada, 226,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 49: *rac*-(1*S*,5*S*,6*S*)-6-ciano-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *rac*-(1*S*,5*S*,6*S*)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,99 - 3,79 (m, 2H), 2,65 (ddd, *J* = 6,6, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 2,53 (br d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,73 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H).

Intermedio 50: *rac*-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo.



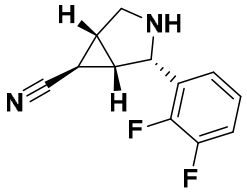
Etapa A: *rac*-(1*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-2-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de *rac*-(1*S*,5*S*,6*S*)-6-ciano-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 49, 1,5 g, 6,75 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml, 0,7 M) se colocó en N_2 y se enfrió hasta 0 °C. A la solución se añadió bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio (7,4 ml, 7,42 mmol, 1,1 eq, 1M en THF) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por

FCC (EtOAc al 30-50 % en PE) para dar *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-2-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{18}ClFN_2O_3$, 352,1; m/z encontrada, 235,1 $[M\text{-}Boc\text{-}H_2O]^+$.

Etapa B: *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carbonitrilo. A una solución de *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-2-hidroxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,8 g, 5,10 mmol, 1,0 eq) en ACN (20 ml, 0,26 M) se añadió monohidrato de *p*-TsOH (970 mg, 5,10 mmol, 1,0 eq). La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h antes de concentrarse a presión reducida para dar *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carbonitrilo (sal de TsOH, 2,0 g, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_8ClFN_2$, 234,0; m/z encontrada, 235,2 $[M+H]^+$.

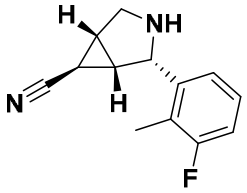
Etapa C: *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo. A una solución de *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hex-2-eno-6-carbonitrilo (sal de TsOH, 2,0 g, 4,92 mmol, 1,0 eq) en MeOH (20 ml, 0,24M) se añadió cianoborohidruro de sodio (618 mg, 9,83 mmol, 2,0 eq) y AcOH (3,0 ml). La reacción se agitó a 20 °C durante 1 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ ac. sat. Y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío* para producir *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo (1,0 g, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{10}ClFN_2$, 236,1; m/z encontrada, 237,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,12 (br d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,37 - 3,22 (m, 2H), 2,52 (td, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 2,21 (td, *J* = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 1,74 (br t, *J* = 3,3 Hz, 1H).

Intermedio 51: *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo.



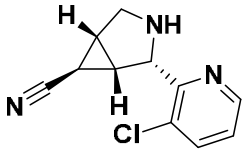
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 50 usando bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{10}F_2N_2$, 220,1; m/z encontrada, 221,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 2H), 4,67 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 3,33 - 3,28 (m, 1H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 2,43 (dq, *J* = 3,4, 2,5 Hz, 1H), 2,22 (td, *J* = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 1,92 (s, 1H), 1,73 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H).

Intermedio 52: *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo.



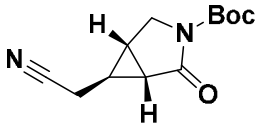
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 50 usando bromuro de (3-fluoro-2-metilfenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{13}FN_2$, 216,1; m/z encontrada, 217,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,44 (br d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,39 (td, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 2,29 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 2,21 (td, *J* = 6,6, 3,2 Hz, 1H), 1,84 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H).

Intermedio 53: *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 50 usando 3-cloro-2-yodopiridina y cloruro de isopropilmagnesio·LiCl en lugar de bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{10}ClN_3$, 219,1; m/z encontrada, 220,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 54: *rac*-(1**R*,5**S*,6**S*)-6-(cianometil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.

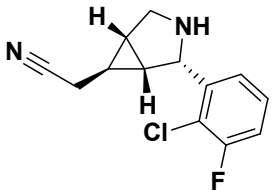


A una solución de *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 9,38 mmol, 1,0 eq) en DMF (80 ml, 0,12 M) en N_2 se añadió 1,2-diyodoetano (3,2 g, 11,2 mmol, 1,2 eq) y trifenilfosfina (2,9 g, 11,2 mmol, 1,2 eq). Cuando el sólido se disolvió completamente, se añadió carbonato de potasio (3,9 g, 28,1 mmol, 3,0 eq) y cianuro de trimetilsililo (3,7 g, 37,5 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó a 15 °C en N_2 durante 12 h antes de inactivarse con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (PE:EtOAc = 2:1) para dar *exo*-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,8 g, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,70 - 3,55 (m, 2H), 3,40 - 3,29 (m, 2H), 2,59 - 2,30 (m, 2H), 1,53 (t, *J* = 2,8 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 0.97 - 0.89 (m, 1H).

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *exo*-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de *6,*6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,90 - 3,76

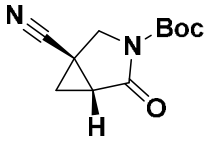
(m, 2H), 2,75 (dd, *J* = 17,4, 5,1 Hz, 1H), 2,43 (dd, *J* = 17,5, 6,8 Hz, 1H), 2,13 - 2,07 (m, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,47 - 1,41 (m, 1H).

Intermedio 55: 2-(*rac*-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)acetonitrilo.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 50 usando *rac*-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-(cianometil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 54) en lugar de *rac*-(1*S*,5*S*,6*S*)-6-ciano-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 2H), 1,56 (td, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 1,37 - 1,31 (m, 1H), 1,18 - 1,14 (m, 1H).

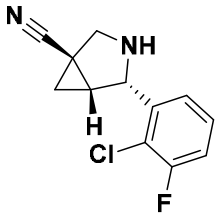
Intermedio 56: *rac*-(1*R*,5*R*)-1-ciano-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



A una solución de *rac*-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo (500 mg, 2,64 mmol, 1,0 eq) y Boc_2O (693 mg, 3,17 mmol, 1,2 eq) en MeOH (5,0 ml, 0,5 M) se añadió carbonato de sodio (841 mg, 7,93 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a rt durante 16 h antes de inactivarse con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar *rac*-(1*R*,5*R*)-1-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, rendimiento cuantificado) como un aceite incoloro.

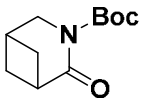
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *rac*-(1*R*,5*R*)-1-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de *6,6*–difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 1,91 - 1,84 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Intermedio 57: *rac*-(1*R*,4*S*,5*R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo.



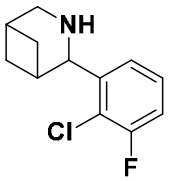
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1*R*,5*R*)-1-ciano-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 56) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 4,82 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 2H), 2,53 (ddd, *J* = 8,4, 5,0, 3,6 Hz, 1H), 1,43 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,16 (dd, *J* = 8,3, 5,4 Hz, 1H).

Intermedio 58: 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carbonitrilo.



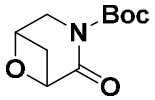
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 56 usando 3-azabiciclo[3.1.1]heptano en lugar de *rac*-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 2,88 (q, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,81 - 2,73 (m, 1H), 2,39 - 2,29 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 2H), 1,55 (s, 9H).

Intermedio 59: 2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano.



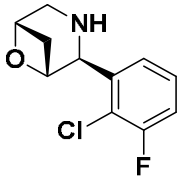
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 58) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}ClFN$, 225,1; m/z encontrada, 226,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,51 - 2,42 (m, 1H), 1,95 (dd, *J* = 10,6, 8,5 Hz, 1H), 1,81 - 1,71 (m, 1H).

Intermedio 60: 2-oxo-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando 6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,91 (td, *J* = 6,7, 3,5 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 6,6, 3,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 12,7, 3,1 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,42 (td, *J* = 9,5, 6,8 Hz, 1H), 2,16 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,58 (s, 9H).

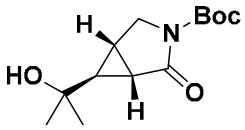
Intermedio 61: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando 2-oxo-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 60) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. (4-(Aminometil)oxetan-2-il)(2-cloro-3-fluorofenil)metanol se aisló de la Etapa C como el primer producto de elución de RP-HPLC (5-35 % de ACN en 0,1 % de TFA ac.) ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (dt, *J* = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 1H), 5,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,02 - 4,88 (m, 2H), 3,28 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,23 - 3,16 (m, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 2H).

Etapa D: A una solución de (4-(aminometil)oxetan-2-il)(2-cloro-3-fluorofenil)metanol (220 mg, 0,895 mmol, 1,0 eq) en tolueno (1,0 ml, 0,9 M) se añadió trifenilfosfina (470 mg, 1,79 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 10 min antes de la adición de DEAD (311 mg, 1,79 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se acidificó con TFA a pH = 5 y luego se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se concentró a presión reducida para dar *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (50 mg, 25 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{11}ClFNO$, 227,1; m/z encontrada, 228,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 62: *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.

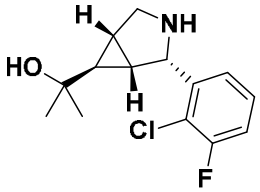


exo-6-acetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,44 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml, 0,44 M) se colocó en N_2 y se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla se añadió bromuro de metilmagnesio (3,7 ml, 11,1 mmol, 2,5 eq, 3M en THF) gota a gota. Se dejó que la reacción se calentara hasta rt durante 2 h antes de verterla en NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se

filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por FCC (0-50 % de EtOAc en PE) para proporcionar *exo*-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,66 - 3,44 (m, 2H), 3,43 - 3,26 (m, 2H), 1,53 (br t, *J* = 3,0 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,26 - 1,20 (m, 6H), 0.74 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H).

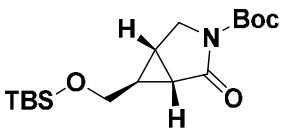
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *exo*-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,74 - 3,67 (m, 1H), 2,09 - 2,06 (m, 1H), 1,97 (dt, *J* = 6,0, 4,3 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,32 (d, *J* = 6,5 Hz, 6H), 1,25 - 1,22 (m, 1H).

Intermedio 63: 2-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)propan-2-ol.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 62) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{17}ClFNO$, 269,1; m/z encontrada, 270,1 $[M+H]^+$.

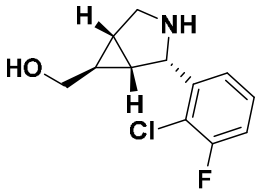
Intermedio 64: *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



A una solución de *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,34 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml, 0,2 M) se añadió imidazol (319 mg, 4,69 mmol, 2,0 eq) y clorodimetilsilano de *terc*-butilo (707 mg, 4,69 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 5 h antes de diluirse con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (PE:EtOAc = 1:9) para dar *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (760 mg, rendimiento cuantificado) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,56 (br d, *J* = 6,9 Hz, 4H), 3,34 (br d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,43 - 1,40 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.87 - 0.81 (m, 1H), 0.05 (s, 6H).

El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,8, 4,9 Hz, 1H), 1,99 (dd, *J* = 6,2, 1,3 Hz, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,37 - 1,31 (m, 1 H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

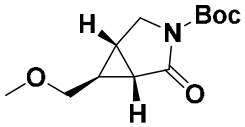
Intermedio 65: *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metanol.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 64) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, *J* = 7,8

Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 3,02 - 2,96 (m, 2H), 1,56 (td, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 1,37 - 1,31 (m, 1H), 1,18 - 1,14 (m, 1H).

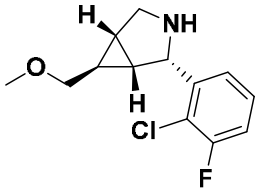
Intermedio 66: *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(metoximetil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



Una solución de *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 14,1 mmol, 1,0 eq) en THF (30 ml, 0,47 M) se desgasificó y se purgó con N_2. Se añadió NaH (1,1 g, 28,1 mmol, 2,0 eq, 60 % en aceite mineral) a la solución en porciones a 0 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 40 min antes de añadir yodometano (4,4 g, 30,9 mmol, 2,2 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h antes de inactivarse con NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-20 % de EtOAc en PE) para dar *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

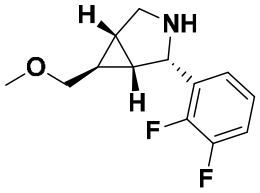
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,88 - 3,70 (m, 2H), 3,51 (dd, *J* = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (dd, *J* = 10,4, 6,6 Hz, 1H), 2,00 - 1,94 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,42 (br dd, *J* = 5,4, 2,7 Hz, 1H).

Intermedio 67: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



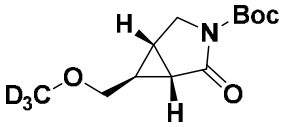
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(metioximetil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 66) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 6,99 (td, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,15 - 3,22 (m, 7H), 1,98 (s, 1H), 1,64 (dt, *J* = 6,8, 3,5 Hz, 1H), 1,43 (dt, *J* = 6,7, 3,3 Hz, 1H), 1,33 (tt, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 1H).

Intermedio 68: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



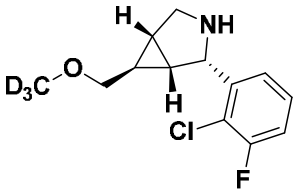
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(metoximetil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 66) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{15}F_2NO$, 239,1; m/z encontrada, 240,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,36 (m, 1H), 7,19 - 7,03 (m, 2H), 4,68 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,41 (br s, 1H), 3,37 - 3,23 (m, 7H), 1,73 (td, *J* = 6,7, 3,4 Hz, 1H), 1,58 (td, *J* = 6,7, 3,3 Hz, 1H), 1,38 (qd, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 1H).

Intermedio 69: *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-((metoxi-d_3)metil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



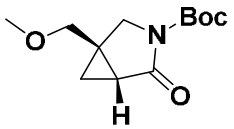
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 66 usando yodometano-d_3 en lugar de yodometano en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,86 - 3,71 (m, 2H), 3,51 (dd, *J* = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 3,21 (dd, *J* = 10,4, 6,7 Hz, 1H), 1,99 - 1,94 (m, 1H), 1,89 (br d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,42 (br dd, *J* = 5,6, 2,9 Hz, 1H).

Intermedio 70: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



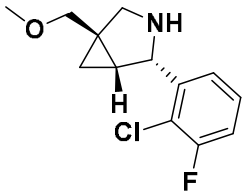
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-((metoxi-d_3)metil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 69) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{12}D_3ClFNO$, 258,1; m/z encontrada, 259,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 - 7,74 (m, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 2H), 5,25 (br d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,61 (br dd, *J* = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 3,49 - 3,37 (m, 2H), 3,26 (dd, *J* = 10,3, 7,4 Hz, 1H), 2,02 (td, *J* = 7,1, 3,7 Hz, 1H), 1,85 (td, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 1,58 - 1,47 (m, 1H).

Intermedio 71: *rac*-(1**R*,5**R*)-1-(metoximetil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



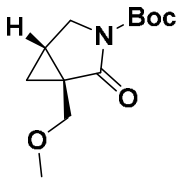
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 66 usando *rac*-(1**R*,5**R*)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. El regioisómero anterior se recuperó como el segundo producto de elución de la Etapa B, FCC (25-50 % de EtOAc en PE). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,83 - 3,71 (m, 2H), 3,53 - 3,43 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,98 - 1,92 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,26 (dd, *J* = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 1,01 (dd, *J* = 4,7, 3,6 Hz, 1H).

Intermedio 72: *rac*-(1**R*,4**S*,5**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



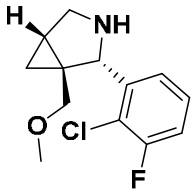
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**R*,5**R*)-1-(metoximetil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 71) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{15}ClFNO$, 255,1; m/z encontrada, 256,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dt, *J* = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 4,75 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,48 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 2,20 - 2,08 (m, 1H), 1,70 (td, *J* = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 0.99 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 0.56 (dd, *J* = 8,0, 5,0 Hz, 1H).

Intermedio 73: *rac*-(1**S*,5**R*)-1-(metoximetil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



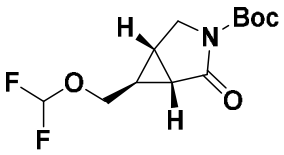
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 66 mediante el uso de *rac*-(1**R*,5**R*)-1-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. El regioisómero anterior se recuperó como el primer producto de elución de la Etapa B, FCC (25-50 % de EtOAc en PE). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,09 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,27 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 1,99 (td, *J* = 8,1, 5,0 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,25 - 1,18 (m, 1H), 0.88 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H).

Intermedio 74: *rac*-(1**S*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**R*)-1-(metoximetil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 73) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (dt, *J* = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,07 (dt, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,32 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,13 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,51 (td, *J* = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 1,10 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 0.65 (dd, *J* = 7,9, 5,1 Hz, 1H).

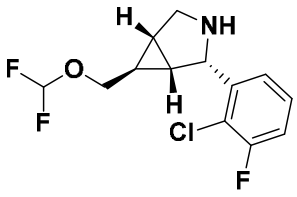
Intermedio 75: *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-((difluorometoxi)metil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



Una solución de *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 14,1 mmol, 1,0 eq) y CuI (536 mg, 2,81 mmol, 0,2 eq) en ACN (60 ml, 0,2 M) se colocó en N_2 y se calentó hasta 45 °C. El ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético (5,0 g, 28,1 mmol, 2,0 eq) se añadió gota a gota a la mezcla durante 30 min y la reacción se agitó durante 0,5 h a 45 °C. La mezcla se concentró al vacío y luego se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC (0-10 % de EtOAc en PE) para dar *exo*-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 54 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,21 (t, *J* = 74.7 Hz, 1H), 3,87 - 3,51 (m, 4H), 3,36 (br d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,54 - 1,41 (m, 11H), 1,07 - 0.94 (m, 1H).

El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *exo*-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,21 (t, *J* = 73.7 Hz, 1H), 4,00 - 3,67 (m, 4H), 2,04 (br s, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,51 (s, 9H).

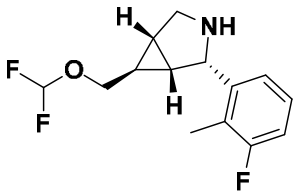
Intermedio 76: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-((difluorometoxi)metil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-

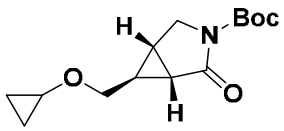
butilo (Intermedio 75) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dt, *J* = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,07 (dt, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 6,17 (t, *J* = 74.9 Hz, 1H), 4,67 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 1,79 (td, *J* = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 1,56 (td, *J* = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 1,52 - 1,45 (m, 1H).

Intermedio 77: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-((Difluorometoxi)metil)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-((difluorometoxi)metil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 75) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (3-fluoro-2-metilfenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{16}F_3NO$, 271,3; m/z encontrada, 272,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 1H), 6,88 - 6,43 (m, 1H), 4,57 (br s, 1H), 3,80 (dq, *J* = 11,1, 7,3 Hz, 2H), 3,12 (br s, 2H), 2,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,49 - 1,37 (m, 1H).

Intermedio 78: *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(ciclopropoximetil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



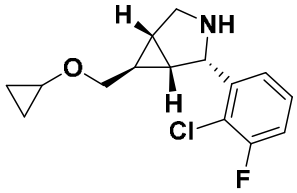
Etapa A: *exo*-(1**R*,5**S*)-6-(viniloximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. A una mezcla de *exo*-(1**R*,5**S*)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,938 mmol, 1,0 eq) en éter etil vinílico (4,0 ml) se añadió acetato de paladio(II) (8,4 mg, 0,037 mmol, 0,04 eq) y 2,2'-bipiridina (5,9 mg, 0,037 mmol, 0,04 eq). La reacción se purgó con N_2 y se agitó a 50 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-20 % de EtOAc en PE) para dar *exo*-(1**R*,5**S*)-6-(viniloximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 53 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,46 (dd, *J* = 14,4, 6,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 14,4, 1,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 3,71 - 3,46 (m, 4H), 3,36 (br t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,49 (br s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,01 (tt, *J* = 6,8, 3,2 Hz, 1H).

Etapa B: *exo*-(1**R*,5**S*)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de dietilzinc (2,0 ml, 2,01 mmol, 4,0 eq) en DCM (2,0 ml, 0,13 M) se colocó en N_2 y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió diyodometano (671 mg, 2,51 mmol, 5,0 eq) en DCM (1,0 ml, 0,13 M) gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. *Se* añadió exo-(1**R*,5**S*)-6-(viniloximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg, 0,501 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,0 ml, 0,13 M) a la mezcla y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl y se extrajo con DCM. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-30 % de EtOAc en PE) para dar *exo*-(1**R*,5**S*)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,69 - 3,42 (m, 3H), 3,39 - 3,25 (m, 4H), 1,46 - 1,39 (m, 11H), 0.97 - 0.88 (m, 1H), 0.60 - 0.53 (m, 2H), 0.50 - 0.43 (m, 2H).

El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *exo*-(1**R*,5**S*)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz,

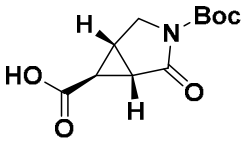
$CDCl_3$) δ 3,84 - 3,71 (m, 2H), 3,61 (dd, *J* = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,36 - 3,25 (m, 2H), 1,96 (dd, *J* = 6,3, 1,6 Hz, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,43 (dt, *J* = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 0.59 - 0.52 (m, 2H), 0.51 - 0.44 (m, 2H).

Intermedio 79: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(ciclopropoximetil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 78) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de *(*2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{17}ClFNO$, 281,1; m/z encontrada, 282,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,23 (dt, *J* = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 7,08 (dt, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,38 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 2H), 3,20 (tt, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 1,74 (td, *J* = 6,8, 3,5 Hz, 1H), 1,53 (td, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 1H), 1,46 (dt, *J* = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 0.55 - 0.46 (m, 2H), 0.45 - 0.37 (m, 2H).

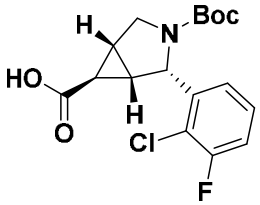
Intermedio 80: ácido *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando ácido *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

3,95 - 3,88 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,45 (td, *J* = 5,9, 3,3 Hz, 1H), 1,94 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

Intermedio 81: ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-3-*terc*-butoxicarbonyl-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico.

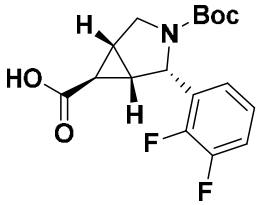


El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando ácido *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (Intermedio 80) en lugar de *2*-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A para proporcionar ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{11}ClFNO_2$, 255,1; m/z encontrada, 256,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 - 7,45 (m, 1H), 7,39 (dt, *J* = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 4,55 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,18 - 3,05 (m, 2H), 2,19 (td, *J* = 6,7, 3,2 Hz, 1H), 1,96 (td, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 1H), 1,67 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H).

Etapa D: ácido *rac*-1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico A una solución de ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (320 mg, 1,25 mmol, 1,0 eq) en DCM (5,0 ml, 0,25 M) se añadió Boc_2O (410 mg, 1,88 mmol, 1,5 eq) y TEA (253 mg, 2,50 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La reacción se agitó a 15 °C durante 3 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (440 mg, rendimiento cuantificado) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{19}ClFNO_4$, 355,1; m/z encontrada, 299,9 $[M+2H-tBu]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz,

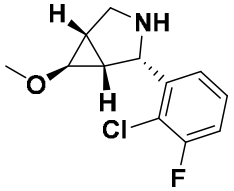
$CDCl_3$) δ 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 7,00 (br t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 5,46 - 5,43 (m, 1H), 3,85 - 3,78 (m, 2H), 2,56 (br s, 1H), 2,37 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,07 (m, 1H), 1,54 (s, 9H).

Intermedio 82: ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 81 usando bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{19}F_2NO_4$, 339,1; m/z encontrada, 284,1 [M+2H-tBu]$^+$.

Intermedio 83: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



Etapa A: *rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxicarbonil)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (Intermedio 81, 220 mg, 0,618 mmol, 1,0 eq) en tolueno (6,0 ml, 0,1 M) se añadió TEA (400 mg, 3,09 mmol, 5,0 eq) y azida difenilfosforilo (255 mg, 0,928 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a 86 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 15 °C antes de añadir MeOH (396 mg, 12,4 mmol, 20 eq). La reacción se agitó a 86 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (40-70 % de ACN en 10 mM de NH_4HCO_3 ac.) para dar *rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxicarbonil)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (20 mg, 8 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{22}ClFN_2O_4$, 384,1; m/z encontrada, 328,9 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 - 7,01 (m, 3H), 5,41 (br d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,67 - 4,50 (m, 1H), 3,83 (br s, 2H), 3,56 (br s, 3H), 2,30 (br d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,93 (br s, 1H), 1,33 - 0.97 (m, 9H).

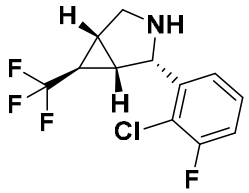
Etapa B: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxicarbonil)(nitroso)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de *rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxicarbonil)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,260 mmol, 1,0 eq) en DCM (3,0 ml, 0,09 M) se añadió nitrito de *terc*-butilo (268 mg, 2,60 mmol, 10 eq). La reacción se agitó a 15 °C durante 1 h antes de evaporarse en N_2. *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxicarbonil)(nitroso)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 93 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{21}ClFN_3O_5$, 413,1; m/z encontrada, 358,0 $[M+2H-tBu]^+$.

Etapa C: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxicarbonil)(nitroso)amino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,242 mmol, 1,0 eq) se recogió en MeOH anhidro (2,0 ml, 0,1M) A esto se añadió carbonato de potasio (334 mg, 2,42 mmol, 10 eq) y la reacción se agitó a 15 °C durante 15 min. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc = 3:1) para dar *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 36 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{21}ClFNO_3$, 341,1; m/z encontrada, 286,0 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (dt, *J* = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 7,13 - 6,98 (m, 1H), 6,92 - 6,78 (m, 1H), 5,39 (br d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,67 (br d, *J* = 11,3 Hz,

1H), 3,07 (s, 3H), 2,90 (br s, 1H), 2,44 - 2,25 (m, 1H), 1,93 (br t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,47 - 1,08 (m, 9H).

Etapa D: *rac*-(1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. A una solución de *rac*-(1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (15 mg, 0,044 mmol, 1,0 eq) en DCM (0,5 ml, 0,08 M) se añadió TFA (50 µl). La reacción se agitó a 15 °C durante 0,5 h antes de evaporarse en N_2. *rac*-(1*R,2*S,5*S,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (10 mg, 94 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}ClFNO$, 241,1; m/z encontrada, 242,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 84: *rac*-(1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.

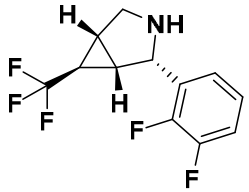


Etapa A: *rac*-(1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. Se combinaron Ir[dF(CF_3)ppy]2(5,5'-dCF_3bpy)PF_6 (13 mg, 0,011 mmol, 0,02 eq), CuI•DMS (107 mg, 0,112 mmol, 0,2 eq), 2,2'-dipiridil cetona (31 mg, 0,169 mmol, 0,3 eq), ácido *rac*-(1*S,2*S,5*R,6*S)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (Intermedio 81, 200 mg, 0,560 mmol, 1,0 eq) y 1,3-dihidro-3,3-dimetil-1-(trifluorometil)-1,2-benziodoxol (232 mg, 0,703 mmol, 1,25 eq). Se añadió acetato de etilo (22 ml, 0,03 M) seguido de la adición de *terc*-butilimino-tri(pirrolidino)fosforano (88 mg, 0,281 mmol, 0,5 eq) y agua (304 mg, 16,9 mmol, 30 eq). La reacción se purgó con nitrógeno, se sonicó y se envolvió con parafilm antes de agitarse e irradiarse usando lámparas LED azules de 34 W a 20 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo

resultante se purificó por RP-HPLC (50-80 % de ACN en 10 mM ac. NH_4HCO_3) para proporcionar *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{18}ClF_4NO_2$, 379,1; m/z encontrada, 324,0 $[M+2H\text{-}tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 - 7,15 (m, 1H), 7,11 - 7,01 (m, 1H), 6,89 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,44 (br d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,92 - 3,71 (m, 2H), 2,53 (br d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 2,13 (td, *J* = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 1,48 - 1,01 (m, 10H).

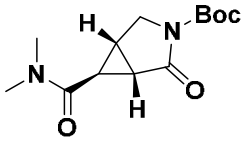
Etapa B: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano. *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,132 mmol, 1,0 eq) se recogió en DCM/TFA (v/v 3:1, 0,40 ml, 0,3 M). La reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 h antes de concentrarse *al vacío* para proporcionar *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (sal de TFA, 50 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo. Esto se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{10}ClF_4N$, 279,0; m/z encontrada, 280,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 85: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



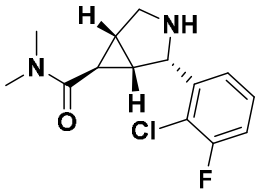
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 84 usando ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (Intermedio 82) en lugar de ácido *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{10}F_5N$, 263,1; m/z encontrada, 264,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 86: *rac*-(1*S*,5*S*,6*S*)-6-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



A una solución de ácido *rac*-(1*S*,5*R*,6*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (Intermedio 80, 3,0 g, 12,4 mmol, 1,0 eq) en DCM (30 ml, 0,4 M) se añadió HATU (7,1 g, 18,7 mmol, 1,5 eq), DIPEA (4,8 g, 37,3 mmol, 3,0 eq) y dimetilamina (sal de HCl, 2,0 g, 24,9 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por FCC (PE:EtOAc = 0:1) para dar *rac*-(1*S*,5*S*,6*S*)-6-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 30 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{20}N_2O_4$, 268,1; m/z encontrada, 169,1 $[M+2H-Boc]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,91 (dd, *J* = 11,8, 5,0 Hz, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,51 - 2,41 (m, 2H), 2,03 (t, *J* = 2,9 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).

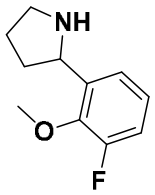
Intermedio 87: *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1*S*,5*S*,6*S*)-6-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 86) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-

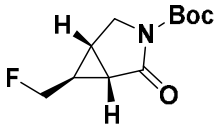
fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{16}ClFN_2O$, 282,1; m/z encontrada, 283,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 88: 2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 5, Etapas B-E, usando 2-oxopirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 5-oxo-1,4-oxazepan-4-carboxilato de *terc*-butilo y anhídrido tríflico en lugar de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonil)metanosulfonamida en la Etapa B y usando ácido (3-fluoro-2-metoxifenil)borónico en lugar de ácido (2-clorofenil)borónico en la Etapa C. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25 - 7,15 (m, 1H), 7,06 – 6,86 (m, 2H), 4,43 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 3,19 (ddd, *J* = 10,2, 7,3, 5,6 Hz, 1H), 3,10 - 2,96 (m, 1H), 2,22 (dt, *J* = 12,5, 7,7, 5,1 Hz, 1H), 1,98 - 1,78 (m, 2H), 1,63 (qd, *J* = 12,3, 8,3 Hz, 1H).

Intermedio 89: *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-6-(fluorometil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.

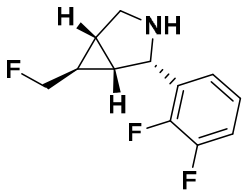


Para *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,69 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml, 0,23 M) se añadió DAST (1,5 g, 9,37 mmol, 2,0 eq) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h antes de verterse en $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-20 % de EtOAc en PE) para dar *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 45 % de rendimiento) como un

aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,48 - 4,08 (m, 2H), 3,61 (br s, 2H), 3,37 (br d, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,54 (br s, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,15 - 1,03 (m, 1H).

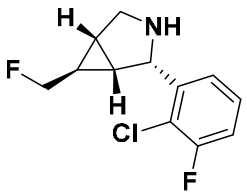
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,60 - 4,37 (m, 1H), 4,35 - 4,12 (m, 1H), 3,90 - 3,74 (m, 2H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,66 (s, 1H), 1,61 - 1,45 (m, 9H).

Intermedio 90: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



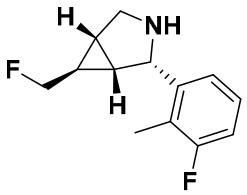
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-6-(fluorometil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 89) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 4,73 - 4,63 (m, 1H), 4,39 - 4,13 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 2H), 1,83 (dt, *J* = 6,8, 3,4 Hz, 1H), 1,65 (br dd, *J* = 6,3, 2,7 Hz, 1H), 1,59 - 1,52 (m, 1H).

Intermedio 91: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



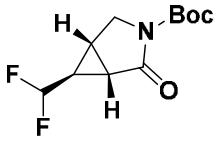
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-6-(fluorometil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 89) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{12}ClF_2N$, 243,1; m/z encontrada, 244,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,12 - 7,04 (m, 1H), 4,70 (br s, 1H), 4,45 - 4,17 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 1,84 (br d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,61 (br d, *J* = 4,6 Hz, 2H).

Intermedio 92: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



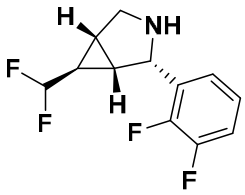
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-6-(fluorometil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 89) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (3-fluoro-2-metilfenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{15}F_2N$, 223,1; m/z encontrada, 224,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 7,00 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,62 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,35 (br dd, *J* = 9,6, 7,5 Hz, 2H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,32 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 1,83 - 1,76 (m, 1H), 1,70 - 1,65 (m, 1H), 1,60 (br dd, *J* = 7,0, 3,5 Hz, 1H).

Intermedio 93: *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-6-(difluorometil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



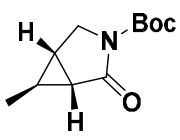
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 89 usando *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-formil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de *rac*-(1**R*,5**S*,6*r*)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,05 - 5,68 (m, 1H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 2,28 (dd, *J* = 6,6, 1,8 Hz, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Intermedio 94: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**S*,5**R*,6**S*)-6-(difluorometil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 93) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{11}F_4N$, 245,1; m/z encontrada, 246,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,40 - 7,25 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 5,80 (dt, *J* = 56.7, 5,9 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 3,08 - 2,94 (m, 2H), 2,66 (br s, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,77 (td, *J* = 6,7, 3,1 Hz, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 1H).

Intermedio 95: *rac*-(1**R*,5**S*,6**S*)-6-metil-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.

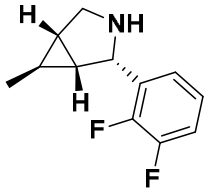


Etapa A: *exo*-6-(metilsulfoniloximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 14,1 mmol, 1,0 eq) en DCM (20 ml, 0,7 M) se añadió anhídrido metanosulfónico (3,7 g, 21,1 mmol, 1,5 eq) y TEA (4,3 g, 42,2 mmol, 3,0 eq) a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 6 h antes de inactivarse con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-50 % de EtOAc en PE) para dar *exo*-6-(metilsulfoniloximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,3 g, 81 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,24 - 3,97 (m, 2H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,60 (s, 1H), 1,46 - 1,42 (m, 10H), 1,16 - 1,07 (m, 1H).

Etapa B: *exo*-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de *exo*-6-(metilsulfoniloximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (3,3 g, 11,3 mmol, 1,0 eq) en THF (30 ml, 0,4 M) se colocó en N_2. Se añadió gota a gota hidruro de aluminio litio (9,1 ml, 22,7 mmol, 2,0 eq, 2,5 M en THF) a la solución a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 h antes de inactivarse con agua y 15 % de NaOH ac. gota a gota a 0 °C. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-10 % de EtOAc en PE) para dar *exo*-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 31 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,52 (br s, 2H), 3,31 (br d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,18 (br s, 2H), 1,02 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 0.57 - 0.46 (m, 1H).

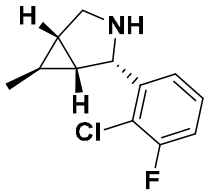
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 3 usando *exo*-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,81 - 3,66 (m, 2H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,17 - 1,11 (m, 4H).

Intermedio 96: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



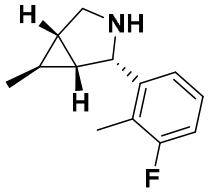
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-metil-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 95) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}F_2N$, 209,1; m/z encontrada, 210,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 97: *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



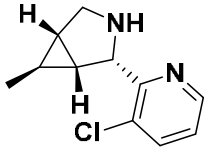
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-metil-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 95) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}ClFN$, 225,1; m/z encontrada, 226,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 7,12 - 7,06 (m, 1H), 4,69 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,29 - 3,20 (m, 2H), 2,85 - 2,76 (m, 1H), 1,52 (td, *J* = 6,7, 3,3 Hz, 1H), 1,32 (td, *J* = 6,5, 3,0 Hz, 1H), 1,09 - 1,01 (m, 4H).

Intermedio 98: *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



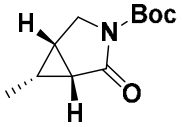
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-metil-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 95) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (3-fluoro-2-metilfenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{16}FN$, 205,1; m/z encontrada, 206,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 2,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 1,58 - 1,40 (m, 1H), 1,35 - 1,29 (m, 1H), 1,25 (td, *J* = 6,4, 3,3 Hz, 1H), 1,11 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0.90 (dt, *J* = 6,1, 3,0 Hz, 1H).

Intermedio 99: *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



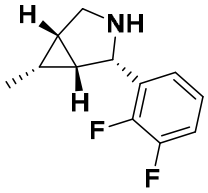
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 31 usando *rac*-(1*R*,5*S*,6*S*)-6-metil-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 95) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{13}ClN_2$, 208,1; m/z encontrada, 209,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 100: *rac*-(1*R*,5*S*,6*R*)-6-metil-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo.



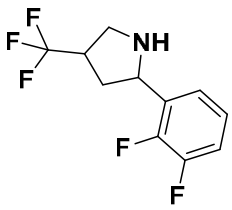
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 95 usando *endo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de *exo*-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,85 (dd, *J* = 11,8, 6,5 Hz, 1H), 3,61 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,10 (ddd, *J* = 8,9, 6,4, 1,5 Hz, 1H), 1,87 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,41 (dd, *J* = 15,0, 8,3 Hz, 1H), 1,10 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Intermedio 101: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(1**R*,5**S*,6**R*)-6-metil-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 100) en lugar de2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}F_2N$, 209,1; m/z encontrada, 210,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (br t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 2H), 4,88 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 3,48 - 3,42 (m, 1H), 3,22 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,83 - 1,79 (m, 1H), 1,64 - 1,56 (m, 1H), 1,09 - 1,05 (m, 3H), 0.98 (br dd, *J* = 13,4, 6,6 Hz, 1H).

Intermedio 102: 2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidina.

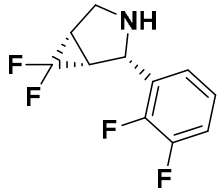


A una solución de 4-(trifluorometil)pirrolidin-2-ona (2,1 g, 13,7 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 ml, 0,9 M) se añadió DIPEA (7,2 ml, 41,2 mmol, 3,0 eq), DMAP (168 mg, 1,37 mmol, 0,1 eq) y

Boc_2O (3,3 g, 15,1 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por FCC (0-15 % de EtOAc en PE) para dar 2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 35 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{14}F_3NO_3$, 253,1; m/z encontrada, 198,1 $[M+2H\text{-}tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,97 (dd, *J* = 11,8, 9,0 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 11,8, 6,3 Hz, 1H), 3,05 (br dd, *J* = 15,5, 7,9 Hz, 1H), 2,84 - 2,65 (m, 2H), 1,55 (s, 9H).

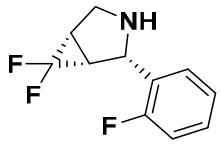
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio y 2-oxo-4-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{10}F_5N$, 251,1; m/z encontrada, 252,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 103: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



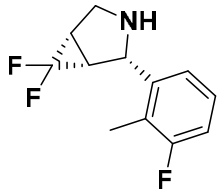
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio y 6,6-difluoro-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 3) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_9F_4N$, 231,1; m/z encontrada, 232,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24 (br t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,05 (m, 2H), 4,87 (br d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,31 (ddd, *J* = 13,6, 8,8, 4,4 Hz, 1H).

Intermedio 104: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-6,6-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



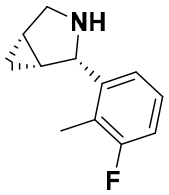
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de (2-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio y 6,6-difluoro-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 3) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{10}F_3N$, 213,1; m/z encontrada, 214,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 4,91 - 4,82 (m, 1H), 3,56 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,44 - 3,33 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 1H), 2,29 (ddd, *J* = 13,5, 9,0, 4,3 Hz, 1H), 1,77 (br s, 1H).

Intermedio 105: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



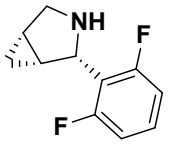
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de (3-fluoro-2-metilfenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio y 6,6-difluoro-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 3) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{12}F_3N$, 227,1; m/z encontrada, 228,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,14 (m, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 3,52 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,39 - 3,25 (m, 1H), 2,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 1H).

Intermedio 106: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



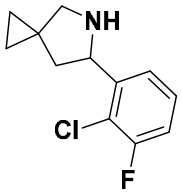
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando bromuro de (3-fluoro-2-metilfenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{14}FN$, 191,1; m/z encontrada, 192,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (dt, *J* = 6,1, 7,8 Hz, 1H), 6,95 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,42 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 3,19 - 3,02 (m, 2H), 2,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 3H), 1,65 - 1,56 (m, 1H), 1,54 - 1,44 (m, 1H), 0.63 - 0.50 (m, 2H).

Intermedio 107: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,6-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 31, Etapas A-C, usando 1,3-difluorobenceno en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{11}F_2N$, 195,1; m/z encontrada, 196,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (s, 1H), 7,01 - 6,78 (m, 2H), 5,77 (br s, 1H), 4,86 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 3,36 - 3,21 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 0.91 - 0.80 (m, 1H), 0.67 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H).

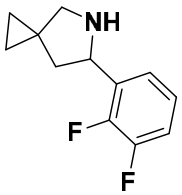
Intermedio 108: 6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *6*-oxo-5-azaspiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-

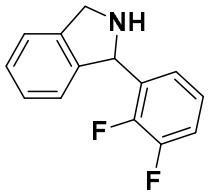
3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}ClFN$, 225,1; m/z encontrada, 226,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (dt, *J* = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 4,81 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,12 - 3,02 (m, 2H), 2,24 (dd, *J* = 12,4, 7,4 Hz, 1H), 1,72 (dd, *J* = 12,4, 7,6 Hz, 1H), 0.71 - 0.49 (m, 4H).

Intermedio 109: 6-(2,3-Difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptano.



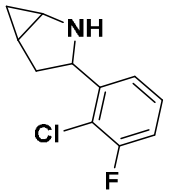
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *6*-oxo-5-azaspiro[2.4]heptano-5-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}F_2N$, 209,1; m/z encontrada, 210,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 110: 1-(2,3-Difluorofenil)isoindolina.



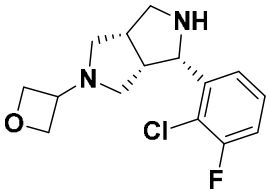
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando 1-oxoisoindolina-2-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2,3-difluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{11}F_2N$, 231,2; m/z encontrada, 232,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 111: 3-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando 3-oxo-2-azabiciclo[3.1.0]hexano-2-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{11}ClFN$, 211,1; m/z encontrada, 212,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 112: *rac*-(1**S*,3a**S*,6a**S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

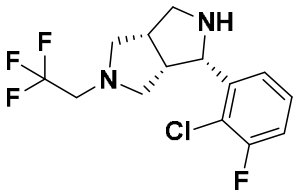


A una solución *rac*-(3a**R*,6a**S*)-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (2,8 g, 12,4 mmol, 1,0 eq) en DCM (30 ml, 0,4 M) se añadió oxetano-3-ona (2,7 g, 37,1 mmol, 3,0 eq) y AcOH (0,10 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h antes de añadir el triacetoxiborohidruro de sodio (7,9 g, 37,1 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h y luego se vertió en agua saturada $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-5 % de MeOH en DCM) para dar *rac*-(3a**R*,6a**S*)-5-(oxetan-3-il)-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 57 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{22}N_2O_4$, 282,2; m/z encontrada, 283,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,70 - 4,66 (m, 2H), 4,60 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,97 (dd, *J* = 11,0, 9,4 Hz, 1H), 3,61 (br t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 11,1, 3,6 Hz, 1H), 3,16 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,12 - 3,06

(m, 1H), 2,82 (ddd, *J* = 9,4, 6,4, 2,9 Hz, 1H), 2,72 (dd, *J* = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 2,46 - 2,38 (m, 2H), 1,54 (s, 9H).

El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(3a**R*,6a**S*)-5-(oxetan-3-il)-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{18}ClFN_2O$, 296,1; m/z encontrada, 297,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 1H), 4,58 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,54 - 4,48 (m, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 3,41 (q, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 3,22 - 3,03 (m, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 1H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,31 (dd, *J* = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 2,24 - 2,11 (m, 1H), 1,77 (dd, *J* = 9,4, 5,8 Hz, 1H).

Intermedio 113: *rac*-(1**S*,3a**S*,6a**S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol.

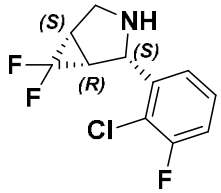


A una solución de *rac*-(3a**R*,6a**S*)-1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 2,21 mmol, 1,0 eq) en DMF (5,0 ml, 0,4 M) se añadió DIPEA (857 mg, 6,63 mmol, 3,0 eq) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (615 mg, 2,65 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h antes de verterse en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-50 % de EtOAc en PE) para dar *rac*-(3a**R*,6a**S*)-1-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 44 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{19}F_3N_2O_3$, 308,1; m/z encontrada, 209,1 $[M\text{-Boc}+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,95 (dd, *J* = 11,1, 8,9 Hz,

1H), 3,53 (dd, *J* = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 3,30 (dd, *J* = 9,4, 1,6 Hz, 1H), 3,18 - 2,95 (m, 3H), 2,92 - 2,70 (m, 4H), 1,54 (s, 9H).

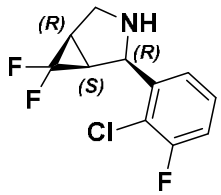
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 24 usando *rac*-(3a**R*,6a**S*)-1-oxo-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo y bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio en lugar de bromuro de (2-cloro-4-fluorofenil)magnesio en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{15}ClF_4N_2$, 322,1; m/z encontrada, 323,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,25 - 7,19 (m, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 4,37 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,28 (dt, *J* = 15,1, 7,5 Hz, 2H), 3,15 - 3,10 (m, 1H), 3,08 - 3,04 (m, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,85 (s, 1H), 2,46 - 2,41 (m, 2H), 1,96 (dd, *J* = 9,0, 6,4 Hz, 1H).

Intermedio 114: (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



La separación del intermedio 30 a través de SFC (fase estacionaria: AD (5x25 cm); fase móvil: 11 % de MeOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 3,83 min) proporcionó el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se determinó mediante una estructura de rayos X de un solo cristal. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_9ClF_3N$, 247,1; m/z encontrada, 247,9 $[M+H]^+$.

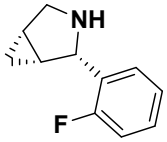
Intermedio 115: (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



La separación del intermedio 30 a través de SFC (fase estacionaria: AD (5x25 cm); fase móvil: 11 % de MeOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 4,84 min) proporcionó el compuesto del título.

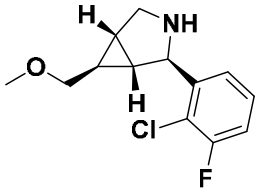
La estereoquímica absoluta se determinó mediante una estructura de rayos X de un solo cristal. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_9ClF_3N$, 247,1; m/z encontrada, 248,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 116: *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



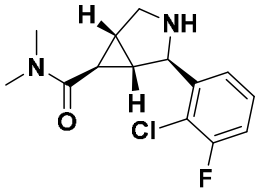
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Intermedio 31, Etapas A-C, usando 1-bromo-2-fluorobenceno en lugar de 2-bromo-3-cloropiridina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{12}FN$, 177,1; m/z encontrada, 178,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 4,65 - 4,61 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 2,60 - 2,57 (m, 1H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 0.63 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H), 0.60 - 0.51 (m, 1H).

Intermedio 117: *rac*-(1**S*,2**R*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano.



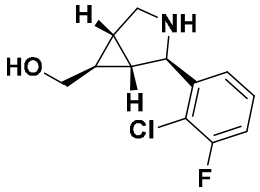
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 33 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(metoximetil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 66) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A y anhídrido metanosulfonilo en lugar de cloruro de *p*-toluenosulfonilo en la Etapa C.

Intermedio 118: *rac*-(1**S*,2**R*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida.



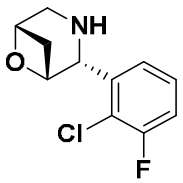
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 33 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(dimetilcarbamoil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 86) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A.

Intermedio 119: *rac*-((1**S*,2**R*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metanol.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 33 usando *rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-6-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 64) en lugar de 2-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo en la Etapa A y el anhídrido metanosulfonilo en lugar de cloruro *p*-toluenosulfonilo en la Etapa C. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 2H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 2,30 (td, *J* = 7,0, 3,6 Hz, 1H), 2,13 (dd, *J* = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 1,61 (td, *J* = 7,2, 3,7 Hz, 1H).

Intermedio 120: *rac*-(1**R*,2**R*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano.



Etapa A: (*E*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)metanimina. A una solución de 2-cloro-3-fluorobenzaldehído (10 g, 63,1 mmol, 1,0 eq) y 4-metoxibencilamina (10 g, 75,7 mmol, 1,2 eq) en DCM (126 ml, 0,5 M) se añadió $MgSO_4$ (25 g, 212 mmol, 3,4 eq) y la reacción se agitó a 25 °C durante 20 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar (*E*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)metanamina (17 g, rendimiento cuantificado) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 7,89 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (br s, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,86 - 3,74 (m, 3H).

Etapa B: Ácido 3-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-morfolina-2-carboxílico. Una solución de (*E*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*-(4-metoxibencil)metanamina (9,0 g, 32,4 mmol, 1,0 eq) y 1,4-dioxano-2,6-diona (4,1 g, 35,6 mmol, 1,1 eq) en *o*-xileno (90 ml, 0,4 M) se agitó a 140 °C durante 6 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metil *terc*-butil éter y se lavó con Na_2CO_3 ac. sat. Las fases de agua combinadas se acidificaron con 2N HCl a pH 2, El producto se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-morfolina-2-carboxílico (8,8 g, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,30 (m, 1H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 7,11 - 7,00 (m, 2H), 6,97 - 6,78 (m, 2H), 5,51 - 5,36 (m, 1H), 4,89 - 4,77 (m, 1H), 4,53 - 4,37 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 3H).

Etapa C: 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-morfolina-2-carboxilato de metilo. A una solución de ácido 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-morfolina-2-carboxílico (8,8 g, 22,3 mmol, 1,0 eq) en MeOH (90 ml, 0,25 M) se añadió HCl conc. (2,0 ml) y la reacción se agitó a 60 °C durante 5 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (15-30 % de EtOAc en PE) para dar 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-morfolina-2-carboxilato de metilo (3,7 g, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,37 (dt, *J* = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,01 (m,

4H), 6,99 - 6,83 (m, 2H), 5,57 - 5,44 (m, 1H), 4,88 (dd, *J* = 17,2, 1,7 Hz, 1H), 4,71 - 4,36 (m, 2H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 3,82 (d, *J* = 11,4 Hz, 4H), 3,71 - 3,53 (m, 3H).

Etapa D: 5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-(4-metoxibencil)morfolina-3-ona. Una solución de 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-morfolina-2-carboxilato de metilo (3,5 g, 8,58 mmol, 1,0 eq) en THF (35 ml, 0,25 M) se colocó en N_2. Se añadió borohidruro de sodio (812 mg, 21,5 mmol, 2,5 eq) en porciones a 0 °C. La reacción se agitó a 40 °C durante 12 h antes de inactivarse con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (50-100 % de EtOAc en PE) para dar 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (2,5 g, 76 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 7,11 - 6,96 (m, 3H), 6,93 - 6,78 (m, 3H), 5,45 - 5,24 (m, 1H), 4,65 - 4,36 (m, 3H), 3,90 - 3,78 (m, 5H), 1,93 - 1,77 (m, 1H).

Etapa E: 5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(yodometil)-4-(4-metoxibencil)morfolina-3-ona. A una solución de 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (2,5 g, 6,58 mmol, 1,0 eq) en THF (25 ml, 0,26 M) se añadió imidazol (1,5 g, 21,7 mmol, 3,3 eq), trifenilfosfina (3,8 g, 14,5 mmol, 2,2 eq) y yodo (4,2 g, 16,5 mmol, 2,5 eq) a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h antes de diluirse con agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC para dar 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(yodometil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (2,3 g, 71 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (br d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 3H), 6,99 - 6,80 (m, 2H), 5,53 - 5,24 (m, 1H), 4,87 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,64 - 4,35 (m, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 9,3 Hz, 3H), 3,57 - 3,26 (m, 1H), 3,25 - 3,00 (m, 2H).

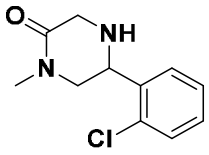
Etapa F: *rac*-(1**S*,4**R*,5**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-2-ona. Una solución de 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(yodometil)-4-(4-metoxibencil)morfolin-3-ona (2,3 g, 4,70 mmol, 1,0 eq) en THF (40 ml, 0,1 M) se colocó en N_2. Se añadió gota a gota LiHMDS (5,2 ml, 5,17 mmol, 1,1 eq, 1M en THF) a -70 °C y la reacción

se agitó a -70 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (25-35 % de EtOAc en PE) para dar *rac*-(1**S*,4**R*,5**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-2-ona (920 mg, 54 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 2H), 6,90 - 6,78 (m, 2H), 5,51 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,61 (ddd, *J* = 16,1, 6,3, 3,8 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,43 (td, *J* = 9,2, 6,5 Hz, 1H), 3,34 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H).

Etapa G: *rac*-(1**R*,2**R*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano. A una solución de *rac*-(1**S*,4**R*,5**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-2-ona (920 mg, 2,54 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml, 0,25 M) se añadió BH_3 (7,6 ml, 7,63 mmol, 3,0 eq, 1M en THF) gota a gota a 0 °C en N_2. La reacción se agitó a 15 °C durante 2 h antes de inactivarse con MeOH y se concentró a presión reducida. Se usó directamente *rac*-(1**R*,2**R*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (880 mg, rendimiento cuantificado) en la siguiente etapa. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{19}ClFNO_2$, 347,1; m/z encontrada, 348,0 $[M+H]^+$.

Etapa H: *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano. A una solución de *rac*-(1**R*,2**R*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-(4-metoxibencil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (920 mg, 2,65 mmol, 1,0 eq) en ACN/agua (v/v 1:1, 20 ml, 0,1 M) se añadió nitrato de amonio cérico (4,9 g, 10,6 mmol, 4,0 eq). La reacción se agitó a 15 °C durante 12 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (0-30 % de ACN en 0,1 % TFA ac.) para dar *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (250 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (dt, *J* = 8,1, 5,5 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,78 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,69 (br d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 3,94 (br d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,45 (m, 2H), 2,52 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H).

Intermedio 121: 5-(2-Clorofenil)-1-metilpiperazina-2-ona.



Etapa A: (2-(2-cloroacetamido)-1-(2-clorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de (2-amino-1-(2-clorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (4,0 g, 14,8 mmol, 1,0 eq) y TEA (6,2 ml, 44,3 mmol, 3,0 eq) en DCM (40 ml, 0,37 M) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (1,2 ml, 14,8 mmol, 1,0 eq) gota a gota durante 5 min a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-25 % de EtOAc en PE) para dar (2-(2-cloroacetamido)-1-(2-clorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (2,7 g, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,10 (br s, 1H), 6,12 - 5,64 (m, 2H), 5, 32 - 5,19 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,75 - 3,54 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

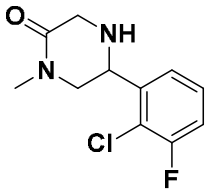
Etapa B: 2-(2-clorofenil)-5-oxo-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de (2-(2-cloroacetamido)-1-(2-clorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo (2,7 g, 7,78 mmol, 1,0 eq) en DMF (30 ml, 0,26 M) se colocó en N_2. A la mezcla se añadió NaH (933 mg, 23,3 mmol, 3,0 eq) a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h en N_2 antes de verterse en agua y extraerse con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-50 % de EtOAc en PE) para dar 2-(2-clorofenil)-5-oxo-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (640 mg, 26 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,34 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,12 (m, 1H), 6,28 (br s, 1H), 5,49 (br s, 1H), 4,28 (d, *J* = 2,9 Hz, 2H), 3,82 (br d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 3,52 (br d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 1,41 - 1,20 (m, 9H).

Etapa C: 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-oxo-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 2-(2-clorofenil)-5-oxo-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 1,42 mmol, 1,0 eq) en

DMF (5,0 ml, 0,3 M) se colocó en N_2. A la mezcla se añadió NaH (68 mg, 1,70 mmol, 1,2 eq) a 0 °C y luego yodometano (603 mg, 4,25 mmol, 3,0 eq) gota a gota. La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h en N_2 antes de concentrarse y verterse en agua helada. El producto se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-oxo-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 96 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{21}ClN_2O_3$, 324,1; m/z encontrada, 269,1 $[M\text{-}tBu+2H]^+$.

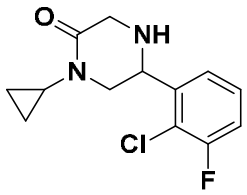
Etapa D: 5-(2-Clorofenil)-1-metilpiperazina-2-ona. A una solución de 2-(2-clorofenil)-4-metil-5-oxo-piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 1,35 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (2,0 ml, 0,7 M) se añadió HCl (5,0 ml, 4M en EtOAc). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida para dar 5-(2-clorofenil)-1-metilpiperazina-2-ona (353 mg, rendimiento cuantificado) como un sólido blanco. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Intermedio 122: 5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-metilpiperazina-2-ona.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 121 usando (2-amino-1-(2-cloro-3-fluorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo en lugar de (2-amino-1-(2-clorofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{12}ClFN_2O$, 242,1; m/z encontrada, 243,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 5,19 (dd, *J* = 11,4, 4,3 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,94 - 3,68 (m, 2H), 3,61 (dd, *J* = 13,0, 4,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H).

Intermedio 123: 5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-ciclopropilpiperazin-2-ona.



Etapa A: ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)acético. A una solución de ácido 2-amino-2-(2-cloro-3-fluorofenil)acético (5,0 g, 20,8 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml, 0,4 M) se añadió TEA (10,5 g, 104 mmol, 5,0 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos antes de añadir Boc_2O (5,45 g, 25,0 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a 15 °C durante 16 h antes de filtrarse y se concentró a presión reducida para dar ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)acético (5,2 g, 82 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El producto bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{15}ClFNO_4$, 303,1; m/z encontrada, 248,0 $[M+2H\text{-}tBu]^+$.

Etapa B: (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de ácido 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)acético (5,0 g, 16,5 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml, 0,3 M) se añadió ciclopropilamina (1,1 g, 19,8 mmol, 1,2 eq), DIPEA (8,6 ml, 49,4 mmol, 3,0 eq) y T_4P (17,8 g, 24,7 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a 15 °C durante 2 h antes de verterse en $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con 10 % de MeOH en DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se filtró y la torta de filtro se lavó con metil *terc*-butil éter y luego se secó al vacío para dar (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (4,2 g, 74 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{20}ClFN_2O_3$, 342,1; m/z encontrada, 287,0 $[M+2H\text{-}tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (br d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,56 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,30 (m, 2H), 7,21 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,39 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 2,65 (dt, J = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 0.64 - 0.58 (m, 2H), 0.48 - 0.37 (m, 2H).

Etapa C: (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo. Una solución de (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (4,2 g, 12,3 mmol, 1,0 eq) en THF (40 ml, 0,3 M) se colocó en N_2 y se enfrió hasta 0 °C. Se

añadió gota a gota $LiAlH_4$ (19,6 ml, 49,0 mmol, 4,0 eq, 2,5 M en THF) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C antes de añadir agua (1,8 ml) lentamente seguido de 10 % de NaOH ac. (1,8 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h antes de añadir Na_2SO_4 (1,0 g) y la reacción se agitó a 15 °C durante 0,5 h. La suspensión se filtró a través de Celite y se lavó con THF. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo (3,8 g, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{22}ClFN_2O_2$, 328,1; m/z encontrada, 329,1 $[M+H]^+$.

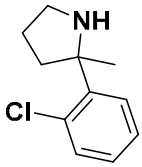
Etapa D: (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-cloro-*N*-ciclopropilacetamido)etil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(ciclopropilamino)etil)carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 9,12 mmol, 1,0 eq) y TEA (2,8 g, 27,4 mmol, 3,0 eq) en DCM (30 ml, 0,3 M) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (1,0 ml, 10,0 mmol, 1,1 eq) gota a gota durante 5 min a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-20 % de EtOAc en PE) para dar (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-cloro-*N*-ciclopropilacetamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (2,3 g, 62 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{23}Cl_2FN_2O_3$, 404,1; m/z encontrada, 349,0 $[M+2H\text{-}tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 - 7,25 (m, 4H), 5,41 (br d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,54 - 4,44 (m, 2H), 3,89 - 3,64 (m, 1H), 3,25 (br dd, J = 13,5, 5,1 Hz, 1H), 2,61 (br s, 1H), 1,36 (s, 9H), 0.87 - 0.65 (m, 4H).

Etapa E: 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropil-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de (1-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(2-cloro-*N*-ciclopropilacetamido)etil)carbamato de *terc*-butilo (2,3 g, 5,94 mmol, 1,0 eq) en THF (20 ml, 0,3 M) se colocó en N_2 y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaH (713 mg, 17,8 mmol, eq 3,0, 60 % en aceite mineral). La reacción se agitó a 15 °C durante 16 h antes de verterse en NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron

y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-40 % de EtOAc en PE) para dar 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropil-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{22}ClFN_2O_3$, 368,1; m/z encontrada, 313,0 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (br dd, *J* = 7,8, 3,3 Hz, 2H), 6,90 (br s, 1H), 5,22 (br s, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,99 - 3,77 (m, 1H), 3,32 (br dd, *J* = 13,6, 4,5 Hz, 1H), 2,51 (br s, 1H), 1,50 - 1,24 (m, 4H), 1,10 (br s, 5H), 0.70 - 0.45 (m, 2H), 0.39 - 0.07 (m, 1H), -0.12 - -0.56 (m, 1H).

Etapa F: 5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-ciclopropilpiperazin-2-ona. A una solución de 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropil-5-oxopiperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 5,70 mmol, 1,0 eq) en EtOAc (2,0 ml, 2,9 M) se añadió HCl (20 ml, 4M en EtOAc). La reacción se agitó a 15 °C durante 16 h antes de filtrarse, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para dar el producto como una sal de HCl. La sal se disolvió en agua y el pH se ajustó a ~9 con $NaHCO_3$ sólido. La solución se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-ciclopropilpiperazina-2-ona (800 mg, 55 %) como un aceite incoloro.

Intermedio 124: 2-(2-Clorofenil)-2-metilpirrolidina.

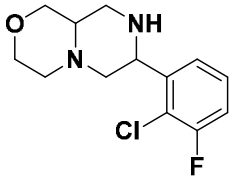


Etapa A: 2-(2-clorofenil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Una solución de 2-(2-clorofenil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,84 mmol, 1,0 eq) en THF (15 ml, 0,2 M) se colocó en N_2. Se añadió TMEDA (660 mg, 5,68 mmol, 2,0 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. La reacción se enfrió hasta -40 °C antes de añadir gota a gota n-butillitio (2,3 ml, 5,68 mmol, 2,5 M en THF, 2,0 eq). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y luego se enfrió a -40 °C. Se añadió yodometano (806 mg, 5,68 mmol, 2,0 eq) gota a gota y la reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre

Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC (0-20 % de EtOAc en PE) para dar 2-(2-clorofenil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 24 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{22}ClNO_2$, 295,1; m/z encontrada, 240,1 $[M+2H-tBu]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,31 (m, 2H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 3,72 - 3,57 (m, 2H), 2,66 - 2,51 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,93 (s, 1H), 1,91 - 1,83 (m, 2H), 1,80 (s, 2H), 1,44 (s, 2H), 1,10 (s, 7H).

Etapa B: 2-(2-Clorofenil)-2-metilpirrolidina. A una solución de 2-(2-clorofenil)-2-metil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,676 mmol, 1,0 eq) en DCM (3,0 ml, 0,2 M) se añadió TFA (1,0 ml). La reacción se agitó a 25 °C durante 6 h antes de diluirse con agua, se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2-(2-clorofenil)-2-metilpirrolidina (130 mg, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{11}H_{14}ClN$, 195,1; m/z encontrada, 196,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 125: 7-(2-Cloro-3-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazina.



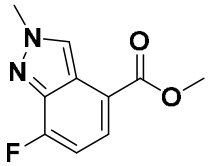
Etapa A: ((4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)morfolin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. A una mezcla de *N*-(morfolin-3-ilmetil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 2,31 mmol, 1,0 eq) en DMSO (5,0 ml, 0,46 M) se añadió 2-bromo-1-(2-cloro-3-fluorofenil)etanona (698 mg, 2,77 mmol, 1,2 eq) y DIPEA (701 mg, 6,94 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó durante 12 h a 25 °C en N_2 antes de verterse en agua y extraerse con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (25 % de EtOAc en PE) para dar ((4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)morfolin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (330 mg, 37 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 - 7,12

(m, 3H), 4,89 (br s, 1H), 4,02 (br d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,63 (m, 3H), 3,61 - 3,50 (m, 1H), 3,43 (dd, *J* = 11,3, 8,1 Hz, 1H), 3,32 - 3,20 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 2,80 (br d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 2,69 (br d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,62 - 2,52 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Etapa B: 7-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,3,4,6,9,9*a*-hexahidroperirazino[2,1-c][1.4]oxazina. Se recogió ((4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-oxoetil)morfolin-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,29 mmol, 1,0 eq) en TFA/DCM (v/v 1:3, 0,80 ml, 1,6 M). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 7-(2-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4,6,9,9*a*-hexahidroperirazino[2,1-c][1.4]oxazina (sal de TFA, 494 mg, rendimiento cuantificado) como un aceite amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa directamente. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{14}ClFN_2O$, 268,1; m/z encontrada, 269,1 $[M+H]^+$.

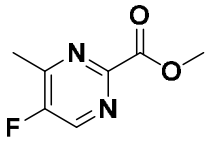
Etapa C: 7-(2-Cloro-3-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazina. Una solución de 7-(2-cloro-3-fluorofenil)-1,3,4,6,9,9*a*-hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazina (sal de TFA, 494 mg, 1,29 mmol, 1,0 eq) en metanol (5,0 ml, 0,26 M) se enfrió hasta 0 °C. A esto se añadió cianoborohidruro de sodio (162 mg, 2,58 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h antes de concentrarse a presión reducida. El producto crudo se lavó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (30 % de EtOAc en PE con 0,1 % de NH_4OH) para dar 7-(2-cloro-3-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazina (180 mg, 52 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{16}ClFN_2O$, 270,1; m/z encontrada, 271,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 1H), 4,46 (dd, *J* = 10,1, 2,4 Hz, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 2H), 3,34 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,00 - 2,92 (m, 2H), 2,74 - 2,65 (m, 2H), 2,47 - 2,35 (m, 2H), 2,10 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H).

Intermedio 126: 7-fluoro-2-metil-indazol-4-carboxilato de metilo.



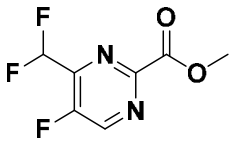
En un matraz secado en horno en N_2, el hidruro de sodio (448 mg, 11,2 mmol, 3,0 eq) se recogió en THF (18,7 ml, 0,2 M) y se enfrió hasta 0 °C. A esto se añadió 7-fluoro-1*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (725 mg, 3,73 mmol, 1,0 eq) y la reacción se dejó agitar durante 10 min. Finalmente, se añadió yodometano (0,70 ml, 11,2 mmol, 3,0 eq) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego rt durante 7 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC (0-100 % de EtOAc en heptanos) proporcionó 7-fluoro-1-metil-indazol-4-carboxilato de metilo (primera elución, 180 mg, 23 % de rendimiento) y 7-fluoro-2-metil-indazol-4-carboxilato de metilo (segunda elución, 180 mg, 23 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_9N_2O_2$, 208,1; m/z encontrada, 209,2 $[M+H]^+$.

Intermedio 127: 5-fluoro-4-metilpirimidina-2-carboxilato de metilo.



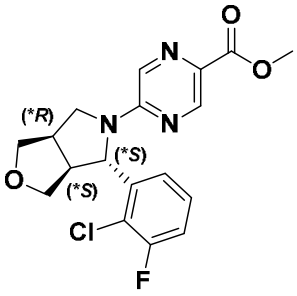
A una solución de 2-cloro-5-fluoro-4-metil-pirimidina (2,0 g, 13,6 mmol, 1,0 eq) en DMF/MeOH (v/v 1:1, 30 ml, 0,45 M) se añadió TEA (4,1 g, 40,9 mmol, 3,0 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (494 mg, 0,680 mmol, 0,05 eq). La mezcla se desgasificó y se purgó con CO y luego se agitó a 80 °C durante 16 h en CO (50 psi). Después del enfriamiento a rt, la mezcla se concentró a presión reducida y luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (PE:EtOAc = 1:1) para dar 5-fluoro-4-metilpirimidina-2-carboxilato de metilo (950 mg, 41 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,61 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,67 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H).

Intermedio 128: 4-(difluorometil)-5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo.



A una solución de 5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 6,41 mmol, 1,0 eq) y difluorometanosulfinato de zinc (5,1 g, 17,3 mmol, 2,7 eq) en DCM (4,0 ml, 1,1 M) y agua (1,6 ml, 1,1 M) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (730 mg, 6,41 mmol, 1,0 eq) seguido de una adición lenta de hidroperóxido de *terc*-butilo (70 % en agua, 4,1 g, 32,0 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC (0-20 % de EtOAc en PE) para dar 4-(difluorometil)-5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo (700 mg, 53 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 (s, 1H), 7,02 - 6,64 (m, 1H), 4,08 (s, 3H).

Intermedio 129: 5-(*rac*-(3a**S*,4**S*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo.



Etapa A: Una solución de *rac*-(3a**S*,6a**S*)-4-oxotetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 40, 6,0 g, 26,4 mmol, 1 eq) en THF (3,0 ml, 0,9 M) se colocó en N_2 y se enfrió hasta 0 °C. A esto se añadió bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio (40 ml, 39,6 mmol, 1,5 eq, 1M en THF) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 16 h antes de inactivarse lentamente con NH_4Cl ac. sat. a 0 °C y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC

(25-50 % de EtOAc en PE) para dar una mezcla de ((*rac*-(3**R*,4**R*)-4-(2-cloro-3-fluorobenzoil)tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo y 4-(*rac*-(3a**R*,6a**R*)-2-cloro-3-fluorofenil)-4-hidroxitetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (6,0 g, 64 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 - 7,30 (m, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,16 - 7,03 (m, 1H), 5,21 - 5,01 (m, 1H), 4,46 - 4,22 (m, 1H), 4,06 - 3,73 (m, 4H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,32 - 2,87 (m, 2H), 1,56 - 1,29 (m, 5H), 1,11 (br s, 3H).

Etapa B: ((*rac*-(3**R*,4**R*)-4-((2-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. A una mezcla de ((*rac*-(3**R*,4**R*)-4-(2-cloro-3-fluorobenzoil)tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo y 4-(*rac*-(3a**R*,6a**R*)-2-cloro-3-fluorofenil)-4-hidroxitetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 12,6 mmol, 1,0 eq) en MeOH (20 ml, 0,6 M) se añadió borohidruro de sodio (952 mg, 25,2 mmol, 2,0 eq) en porciones a 0 °C en N_2. La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h antes de inactivarse con NH_4Cl ac. sat. a 0 °C y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró *al vacío* para dar ((*rac*-(3**R*,4**R*)-4-((2-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (4,0 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,33 (m, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,35 - 5,22 (m, 1H), 3,95 - 3,84 (m, 1H), 3,77 (br dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 3,51 (br s, 1H), 3,45 - 3,26 (m, 3H), 2,76 (td, *J* = 17,1, 8,6 Hz, 1H), 2,69 - 2,53 (m, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 9H).

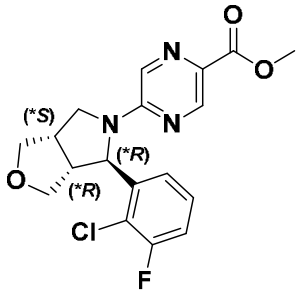
Etapa C: 4-*rac*-(3a**S*,6a**R*)-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de ((*rac*-(3**R*,4**R*)-4-((2-cloro-3-fluorofenil)(hidroxi)metil)tetrahidrofuran-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (3,5 g, 9,73 mmol, 1,0 eq) en tolueno (30 ml, 0,3 M) se añadió PPh_3 (3,8 g, 14,6 mmol, 1,5 eq) a 0 °C en N_2. Se añadió la DEAD (2,5 g, 14,6 mmol, 1,5 eq) y la reacción se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por FCC (25-35 % de EtOAc en PE) para dar 4-*rac*-(3a**S*,6a**R*)-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 93

% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,22 (dt, *J* = 8,0, 5,4 Hz, 1H), 7,11 - 6,82 (m, 2H), 5,44 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,02 - 3,70 (m, 2H), 3,67 - 3,31 (m, 3H), 3,24 - 2,71 (m, 2H), 1,34 - 1,05 (m, 9H).

Etapa D: *rac*-(3a**S*,6a**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol. 4-*rac*-(3a**S*,6a**R*)-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (3,1 g, 9,07 mmol, 1,0 eq) se recogió en DCM/TFA (v/v 3:1, 20 ml, 0,4 M). La reacción se agitó a 20 °C durante 5 h antes de concentrarse *al vacío*. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (15-45 % de ACN en 10 mM de NH_4HCO_3 ac.) para proporcionar *rac*-(3a**S*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol (170 mg, 8 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{12}H_{13}ClFNO$, 241,1; m/z encontrada, 242,2 $[M+H]^+$.

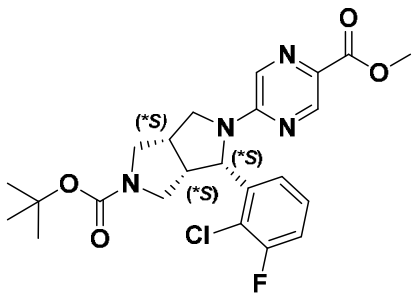
Etapa E: 5-(*rac*-(3a**S*,4**S*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. A la solución de *rac*-(3a**S*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol (170 mg, 0,703 mmol, 1,0 eq) en DMSO (1,0 ml, 0,7 M) se añadió TEA (214 mg, 2,11 mmol, 3,0 eq) y 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo (110 mg, 0,703 mmol, 1,0 eq). La reacción se agitó a 100 °C durante 1 h. Después del enfriamiento a rt, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc = 0:1) para dar 5-(*rac*-(3a**S*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. La separación a través de SFC (fase estacionaria: OJ (3x25 cm); fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 6,62 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{17}ClFN_3O_3$, 377,1; m/z encontrada, 378,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,23 - 7,04 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 4,04 - 3,86 (m, 7H), 3,18 (ddd, *J* = 8,3, 5,6, 2,7 Hz, 1H), 3,08 - 2,92 (m, 1H).

Intermedio 130: 5-(*rac*-(3a**R*,4**R*,6a**S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo.



El compuesto de título se aisló del Intermedio 129, Etapa E, SFC (Fase estacionaria: OJ (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 15,6 min, cuarto producto de elución). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{17}ClFN_3O_3$, 377,1; m/z encontrada, 378,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 6,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 4,02 - 3,83 (m, 7H), 3,26 - 3,10 (m, 1H), 3,06 - 2,94 (m, 1H).

Intermedio 131: (3a**S*,4**S*,6a**S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo.



Etapa A: 5-((9*H*-Fluoren-9-il)metil) 2-(*terc*-butil) 1-oxotetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2,5(1*H*,3*H*)-dicarboxilato. A una solución de 1-oxohexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de terc-butilo (13 g, 57,5 mmol, 1,0 eq) en DCM (130 L, 0,44 M) se añadió DIPEA (22 g, 172 mmol, 3,0 eq) y cloroformiato de 9*H*-fluoren-9-ilmetilo (22 g, 86,2 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h antes de inactivarse con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC (0-50 % de EtOAc en PE) para dar 5-((9*H*-

fluoren-9-il)metil) 2-(*terc*-butil) 1-oxotetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2,5(1*H*,3*H*)-dicarboxilato (8,0 g, 31 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{28}N_2O_5$, 448,2; m/z encontrada, 349,1 $[M+2H-Boc]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,60 (br d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 4,49 - 4,30 (m, 2H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 4,05 - 3,80 (m, 3H), 3,67 (br dd, *J* = 11,4, 8,3 Hz, 2H), 3,32 - 3,11 (m, 2H), 3,06 - 2,91 (m, 1H), 1,56 (s, 9H).

Etapa B: 3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-(2-cloro-3-fluorobenzoil)pirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo. Una mezcla de 5-((9*H*-fluoren-9-il)metil) 2-(*terc*-butil) 1-oxotetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2,5(1*H*,3*H*)-dicarboxilato (2,6 g, 5,80 mmol, 1,0 eq) en THF (30 ml, 0,2 M) se colocó en N_2. Se añadió bromuro de (2-cloro-3-fluorofenil)magnesio (8,7 ml, 8,69 mmol, 1,5 eq, 1 M en THF) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a 0-25 °C durante 16 h antes de verterse en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto crudo se purificó por FCC (0-50 % de EtOAc en PE) para dar 3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-(2-cloro-3-fluorobenzoil)pirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (2,7 g, 80 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa C: 3-(aminometil)-4-(2-cloro-3-fluorobenzoil)pirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo. A una solución de 3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-4-(2-cloro-3-fluorobenzoil)pirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (2,7 g, 4,66 mmol, 1,0 eq) en DCM (21 ml, 0,2 M) se añadió TFA (7,0 ml). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h y luego se concentró *al vacío* para dar 3-(aminometil)-4-(2-cloro-3-fluorobenzoil)pirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (sal de TFA, 2,7 g, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa D: (3a**R*,4**R*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *rac*-(9*H*-fluoren-9-il)metilo. A una solución de 3-(aminometil)-4-(2-cloro-3-fluorobenzoil)pirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (sal de TFA, 2,7 g, 4,55 mmol, 1,0 eq) en MeOH (50 ml, 0,1 M) se añadió cianoborohidruro de sodio (572 mg, 9,11 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a 20 °C durante 16 h antes de verterse en $NaHCO_3$ ac. sat. y se

extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar (3a**R*,4**R*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *rac*-(9*H*-fluoren-9-il)metilo (2,1 g, rendimiento cuantificado) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{24}ClFN_2O_2$, 462,2; m/z encontrada, 463,2 $[M+H]^+$.

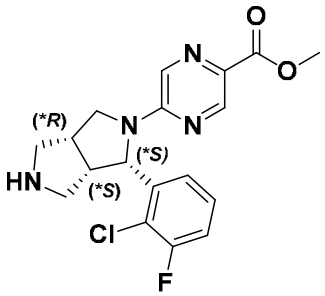
Etapa E: (3a**R*,4**R*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *rac*-(9*H*-Fluoren-9-il)metilo. A una solución de (3a**R*,4**R*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *rac*-(9*H*-fluoren-9-il)metilo (2,1 g, 4,54 mmol, 1,0 eq) en DMF (25 ml, 0,18 M) se añadió 5-fluoro-2-pirazinacarboxilato de metilo (850 mg, 5,44 mmol, 1,2 eq) y DIPEA (1,8 g, 13,6 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h en N_2 antes de verterse en agua y extraerse con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por FCC (0-100 % de EtOAc en PE) para dar (3a**R*,4**R*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *rac*-(9*H*-fluoren-9-il)metilo (2,5 g, 92 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{33}H_{28}ClFN_4O_4$, 598,2; m/z encontrada, 599,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (br s, 1H), 7,85 - 7,56 (m, 4H), 7,50 - 7,31 (m, 4H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,21 - 7,01 (m, 2H), 6,89 - 6,71 (m, 1H), 5,63 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,43 - 4,06 (m, 4H), 3,95 (s, 3H), 3,84 - 3,60 (m, 3H), 3,59 - 3,44 (m, 1H), 3,39 - 3,06 (m, 3H).

Etapa F: 5-(*rac*-(1**R*,3a**S*,6a**R*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. A una solución de (3a**R*,4**R*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *rac*-(9*H*-fluoren-9-il)metilo (500 mg, 0,835 mmol, 1,0 eq) en DCM (6,0 ml, 0,14 M) se añadió piperidina (1,5 ml, 15,1 mmol, 18 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar 5-(*rac*-(1**R*,3a**S*,6a**R*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (300

mg, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}ClFN_4O_2$, 376,1; m/z encontrada, 377,1 $[M+H]^+$.

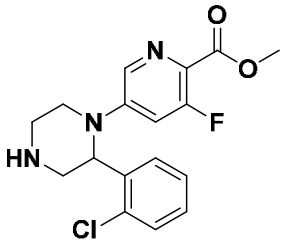
Etapa G: (3a*S,4*S,6a*S)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 5-(*rac*-(1*R,3a*S,6a*R)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 0,796 mmol, 1,0 eq) en DCM (6,0 ml, 0,13 M) se añadió Boc_2O (209 mg, 0,955 mmol, 1,2 eq) y TEA (242 mg, 2,39 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto crudo se purificó por FCC (50-100 % de EtOAc en PE) para dar *rac*-(3a*R,4*R,6a*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. La separación de *rac*-(3a*R,4*R,6a*R)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (25x5 cm); Fase móvil: 50 % MeOH/CO_2; Rt = 10,9 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4$, 476,2; m/z encontrada, 477,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (br s, 1H), 8,07 - 7,78 (m, 1H), 7,41 - 7,13 (m, 2H), 7,04 - 6,93 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,82 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 3,30 - 2,88 (m, 4H), 1,34 - 1,15 (m, 9H).

Intermedio 132: 5-((1*S,3a*R,6a*S)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo.



(3a*S*,4*S*,6a*S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 131, 500 mg, 1,05 mmol, 1,0 eq) se recogió en MeOH (5,2 ml, 0,2 M). A esto se añadió HCl (0,26 ml, 1,05 mmol, 1,0 eq, 4N en dioxano) y la reacción se dejó agitar a 60 °C durante 1 hora. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (395 mg, rendimiento cuantificado) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}ClFN_4O_2$, 376,1; m/z encontrada, 377,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 133: 5-(2-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoropicolinato de metilo.



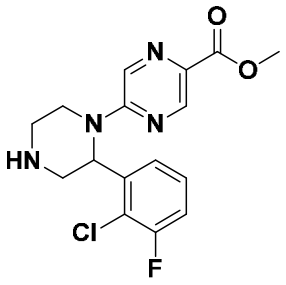
Etapa A: 3-(2-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de *N*-(2-aminoetil)-*N*-(tributilstanilmetil)carbamato de *terc*-butilo (91 µl, 0,220 mmol, 1,0 eq) en DCM (0,37 ml, 0,2 M) se añadió 2-clorobenzaldehído (24 µl, 0,220 mmol, 1,0 eq) y tamices moleculares 4A (~100 mg/mmol). La reacción se agitó a rt durante 2 h y luego se filtró a través de Celite con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar la imina. Por separado, se añadió 2,6-lutidina (30 µl, 0,240 mmol, 1,1 eq) a una suspensión de hexafluoroisopropanol (0,37 ml, 0,2 M) y trifluorometanosulfonato de cobre(II) (86 mg, 0,240 mmol, 1,1 eq) y esto se agitó a rt durante 1 h. Se añadió la imina y la reacción se agitó a rt durante 12 h. La reacción se inactivó con 10 % de NH_4OH ac. y agitar vigorosamente durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por RP-HPLC (0-100 % de ACN en 0,1 % HCOOH ac.) proporcionó 3-(2-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (19 mg, 30 % de

rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{21}ClN_2O_2$, 296,1; m/z encontrada, 297,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: 3-(2-clorofenil)-4-(5-fluoro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. Se recogieron 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo (243 mg, 1,04 mmol, 1,0 eq), 3-(2-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (308 mg, 1,04 mmol, 1,0 eq), RuPhos Pd G4 (88 mg, 0,104 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (1,0 g, 3,11 mmol, 3,0 eq) en tolueno (5,2 ml, 0,2 M). La reacción se colocó en N_2 y se calentó hasta 100 °C durante 24 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC (0-100 % de EtOAc en heptanos) proporcionó 3-(2-clorofenil)-4-(5-fluoro-6-metoxicarbonil-3-piridil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 45 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClFN_3O_4$, 449,2; m/z encontrada, 450,0 $[M+H]^+$.

Etapa C: Se recogió 5-(2-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoropicolinato de metilo. 3-(2-clorofenil)-4-(5-fluoro-6-(metoxicarbonil)piridin-3-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (214 mg, 0,477 mmol, 1,0 eq) en una solución de 20 % de TFA en DCM (0,5 ml, 0,2 M). La reacción se dejó agitar a rt durante 1 h antes de concentrarse para proporcionar 5-(2-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoropicolinato de metilo (167 mg, rendimiento cuantificado). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{17}ClFN_3O_2$, 349,1; m/z encontrada, 350,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 134: 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo.



Etapa A: 2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirazina. A una solución de 2-cloropirazina (2,0 g, 17,5 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano/agua (v/v 10:1, 22 ml, 0,8 M) se añadió ácido (2-cloro-3-

fluorofenil)borónico (3,0 g, 17,5 mmol, 1,0 eq), carbonato de potasio (6,0 g, 43,7 mmol, 2,5 eq) y Pd(dppf)Cl_2 (632 mg, 0,873 mmol, 0,05 eq). La reacción se colocó en N_2 y se agitó a 100 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por FCC (15-25 % de EtOAc en PE) para dar 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazina (2,2 g, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_6ClFN_2$, 208,0; m/z encontrada, 209,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,64 (dd, *J* = 2,4, 1,6 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,22 - 7,17 (m, 1H).

Etapa B: 2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperazina. A una solución de 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazina (2,0 g, 9,59 mmol, 1,0 eq) en tolueno (30 ml, 0,3 M) se añadió *N*-fenilanilina (3,2 g, 19,2 mmol, 2,0 eq) y pinacolborano (6,1 g, 47,9 mmol, 5,0 eq). La mezcla se colocó en N_2 antes de añadir tris(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)borano (491 mg, 0,959 mmol, 0,1 eq). La reacción se agitó a 110 °C durante 6 horas. Después de enfriarse hasta rt, la mezcla se inactivó con MeOH y se agitó durante 30 min. Después de concentrarse a presión reducida, se obtuvo 2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazina (2,0 g, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para $C_{10}H_{12}ClFN_2$, 214,1; m/z encontrada, 214,9 $[M+H]^+$.

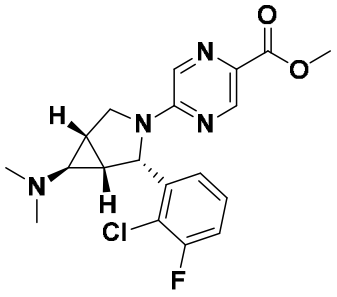
Etapa C: 3-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazina (2,0 g, 9,32 mmol, 1,0 eq) en DCM (50 ml, 0,2 M) se añadió DIPEA (3,6 g, 28,0 mmol, 3,0 eq) y Boc_2O (1,8 g, 8,39 mmol, 0,9 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por FCC (30-60 % de EtOAc en PE) para dar 3-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,0 g, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{20}ClFN_2O_2$, 314,1; m/z encontrada, 315,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 7,09 (dt, *J* = 8,5,

1,3 Hz, 1H), 4,30 - 3,97 (m, 3H), 3,09 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,02 - 2,83 (m, 2H), 2,63 (dd, *J* = 12,6, 10,0 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

Etapa D: 5-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. A una mezcla de 3-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,2 g, 10,1 mmol, 1,0 eq) en DMSO (35 ml, 0,3 M) se añadió 5-fluoro-2-pirazinacarboxilato de metilo (1,9 g, 12,1 mmol, 1,2 eq) y TEA (3,1 g, 30,3 mmol, 3,0 eq). La mezcla se colocó en N_2 y se agitó a 100 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, el residuo se purificó por FCC (50-100 % de EtOAc en PE) para dar 5-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (3,7 g, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4$, 450,2; m/z encontrada, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 7,05 - 6,92 (m, 1H), 5,52 - 5,42 (m, 1H), 4,74 - 4,36 (m, 1H), 4,16 (br s, 1H), 4,01 - 3,91 (m, 5H), 3,88 - 3,73 (m, 1H), 3,66 - 3,52 (m, 1H), 1,41 - 1,14 (m, 9H).

Etapa E: 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. Se recogió 5-(4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 3,33 mmol, 1,0 eq) en DCM/TFA (v/v 3:1, 20 ml, 0,2 M). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h antes de concentrarse a presión reducida para proporcionar 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (1,1 g, 94 % de rendimiento) como un aceite amarillo, que se usó directamente sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{16}ClFN_4O_2$, 350,1; m/z encontrada, 351,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 135: 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo.



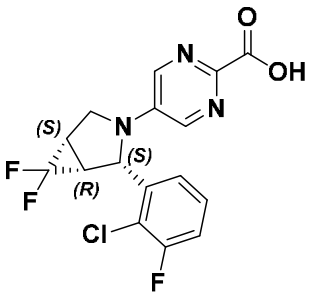
Etapa A: ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-(5-metoxicarbonilpirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico. A una solución de ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (Intermedio 81 Etapa C, 1,0 g, 3,91 mmol, 1,0 eq) en DMSO (10 ml, 0,4 M) se añadió TEA (1,6 ml, 11,7 mmol, 3,0 eq) y 5-fluoro-2-pirazinacarboxilato de metilo (672 mg, 4,30 mmol, 1,1 eq). La reacción se agitó a 100 °C durante 5 h. Después de enfriarse hasta rt, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con MTBE. La capa acuosa se ajustó a pH 6 con 0,5 M HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-(5-metoxicarbonilpirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1,5 g, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{15}ClFN_3O_4$, 391,1; m/z encontrada, 392,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (br s, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 1H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 6,87 - 6,73 (m, 1H), 5,66 - 5,58 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,69 - 2,64 (m, 1H), 2,42 - 2,36 (m, 1H), 1,46 (t, *J* = 3,1 Hz, 1H).

Etapa B: 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*S*,6*S*)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. A una solución de ácido *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-(5-metoxicarbonilpirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (1,2 g, 3,06 mmol, 1,0 eq) en *t*-BuOH (13 ml, 0,24 M) se añadió TEA (1,5 g, 15,3 mmol, 5,0 eq), tamiz molecular 4A (1,3 g) y azida difenilfosforilo (1,0 g, 3,68 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó por FCC (10-40 % de EtOAc en PE) para dar 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*S*,6*S*)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (160 mg, 11 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,75 (s, 1H), 7,70 - 7,48 (m, 1H), 7,15 - 7,03 (m, 2H), 6,63 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,51 (ddd, *J* = 7,9, 5,7, 2,1 Hz, 1H), 2,44 (br s, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

Etapa C: 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-6-amino-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. Una solución de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-6-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (220 mg, 0,475 mmol, 1,0 eq) en DCM/TFA (v/v 3:1, 4,0 ml, 0,1 M) se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-6-amino-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (sal de TFA, 200 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{16}ClFN_4O_2$, 362,1; m/z encontrada, 363,1 $[M+H]^+$.

Etapa D: 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. A una solución de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-6-amino-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,420 mmol, 1,0 eq) en MeOH/AcOH (v/v 10:1, 1,1 ml, 0,4 M) se añadió formaldehído (37 % en agua, 340 mg, 4,19 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 min antes de añadir $NaBH_3CN$ (132 mg, 2,10 mmol, 5,0 eq). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h y luego se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (EtOAc:MeOH = 10:1) para proporcionar 5-(*rac*-(1**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (40 mg, 24 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}ClFN_4O_2$, 390,1; m/z encontrada, 391,1 $[M+H]^+$.

Intermedio 136: Ácido 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxílico.

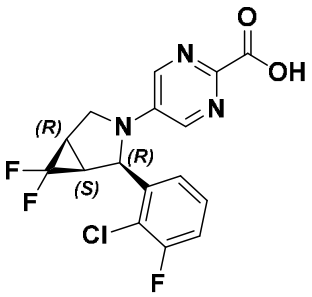


Etapa A: 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo. A una mezcla de *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 30, 10 g, 40,4 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (200 ml, 0,2 M) se añadió 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo (13 g, 60,6 mmol, 1,5 eq), carbonato de cesio (39 g, 121 mmol, 3,0 eq) y RuPhos Pd G4 (6,9 g, 8,08 mmol, 0,2 eq). La reacción se colocó en N_2 y se agitó a 100 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó por FCC (50-100 % de EtOAc en PE) para dar 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (9,8 g, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{13}ClF_3N_3O_2$, 383,1; m/z encontrada, 384,1 $[M+H]^+$.

Etapa B: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo a través de SFC (fase estacionaria: AD (25x5 cm); fase móvil: 40 % MeOH/CO_2; Rt = 3,82 min (primer producto de elución)) proporcionó 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo. La estereoquímica absoluta se determinó mediante una estructura de rayos X de un solo cristal. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{13}ClF_3N_3O_2$, 383,1; m/z encontrada, 384,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (s, 2H), 7,19 - 7,08 (m, 2H), 6,93 - 6,85 (m, 1H), 5,58 (dd, *J* = 5,9, 3,0 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,08 (ddd, *J* = 11,8, 9,8, 5,9 Hz, 1H), 2,62 (dt, *J* = 10,6, 6,3 Hz, 1H).

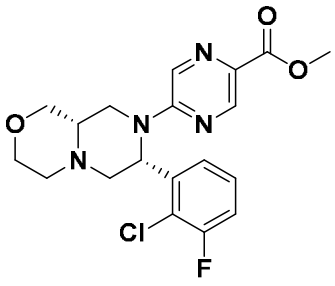
Etapa C: Ácido 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxílico. Se recogió 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,30 mmol, 1,0 eq) en MeOH (6,5 ml, 0,2 M). A esto se añadió LiOH (5,2 ml, 10,4 mmol, 8,0 eq, 2M en agua) y la reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se ajustó a pH~2 con 1N HCl. El producto precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (452 mg, 94 % de rendimiento), que se usó directamente en las siguientes etapas. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{11}ClF_3N_3O_2$, 369,1; m/z encontrada, 370,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 137: Ácido 5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxílico.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Intermedio 136 usando el segundo producto de elución de la Etapa B (Rt = 5,75 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{11}ClF_3N_3O_2$, 369,1; m/z encontrada, 370,0 $[M+H]^+$.

Intermedio 138: 5-(*rac*-(7**R*,9a**S*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo.



Etapa A: 5-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxilato de metilo. A una solución de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 29,0 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano/agua (v/v 5:1, 60 ml, 0,5 M) se añadió ácido (2-cloro-3-fluorofenil)borónico (5,1 g, 29,0 mmol, 1,0 eq), carbonato de potasio (10 g, 72,4 mmol, 2,5 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,1 g, 1,45 mmol, 0,05 eq). La reacción se colocó en N_2 y se agitó a 100 °C durante 2 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se suspendió con MTBE y se purificó por FCC (100 % de DCM) para dar 5-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxilato de metilo (18 g, 78 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,42 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 9,10 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (dt, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,33 (dt, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H).

Etapa B: (5-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirazin-2-il)metanol. A una solución de 5-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazina-2-carboxilato de metilo (25 g, 93,8 mmol, 1,0 eq) en MeOH (50 ml, 1,9 M) se añadió $CaCl_2$ (47 g, 422 mmol, 4,5 eq) y $NaBH_4$ (25 g, 656 mmol, 7,0 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h en N_2. La mezcla se inactivó con agua a 0 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar (5-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazin-2-il)metanol (20 g, 89 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,91 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 4,94 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H).

Etapa C: (*rac*-(2**R*,5**S*)-5-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperazin-2-il)metanol. A una solución de PtO_2 (1,9 g, 8,38 mmol, 0,1 eq) en MeOH (200 ml, 0,4 M) se añadió (5-(2-cloro-3-fluorofenil)pirazin-2-il)metanol (20 g, 83,8 mmol, 1,0 eq). La reacción se colocó en H_2 (30 psi) y se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar (*rac*-(2**R*,5**S*)-5-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-2-il)metanol (17 g, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 1H), 3,55 (dd, *J* = 10,8, 6,7 Hz, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 1H),

3,16 - 3,06 (m, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 2H), 2,89 - 2,82 (m, 1H), 2,81 - 2,74 (m, 1H), 2,63 (dd, *J* = 11,9, 10,2 Hz, 1H).

Etapa D: *rac*-(2*R*,5*S*)-5-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de (*rac*-(2*R*,5*S*)-5-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-2-il)metanol (11 g, 36,0 mmol, 1,0 eq) en DCM (110 ml, 0,3 M) se añadió Boc_2O (7,8 g, 36,0 mmol, 1,0 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 16 h antes de filtrarse. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por FCC (PE:EtOAc = 3:1) para dar *rac*-(2*R*,5*S*)-5-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,0 g, 65 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 4,31 - 4,17 (m, 1H), 4,16 - 4,02 (m, 3H), 4,00 - 3,95 (m, 1H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 3,18 (dd, *J* = 11,9, 4,1 Hz, 1H), 3,08 - 2,95 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 9H).

Etapa E: 5-(*rac*-(2*S*,5*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. A una mezcla de *rac*-(2*R*,5*S*)-5-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-(hidroximetil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,0 g, 23,2 mmol, 1,0 eq) en DMSO (80 ml, 0,3 M) se añadió 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo (5,4 g, 34,8 mmol, 1,5 eq) y TEA (7,0 g, 69,6 mmol, 3,0 eq). La reacción se colocó en N_2 y se agitó durante 16 h a 80 °C. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (PE:EtOAc = 1:1) para dar 5-(*rac*-(2*S*,5*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (6,0 g, 54 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,09 (m, 1H), 6,99 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,39 - 5,21 (m, 2H), 4,87 - 4,44 (m, 1H), 4,36 - 4,19 (m, 1H), 3,97 - 3,83 (m, 5H), 3,79 - 3,71 (m, 1H), 3,61 - 3,46 (m, 1H), 3,35 - 3,22 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Etapa F: 5-(*rac*-(2*S*,5*R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. A una solución de 5-(*rac*-(2*S*,5*R*)-4-(*terc*-butoxicarbonil)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (1,6 g, 2,70 mmol, 1,0

eq) en ACN (15 ml, 0,2 M) se añadió TsOH·H_2O (626 mg, 3,30 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar 5-(*rac*-(2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (1,5 g, rendimiento cuantificado) como un aceite amarillo claro. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{18}ClFN_4O_3$, 380,1; m/z encontrada, 381,0 $[M+H]^+$.

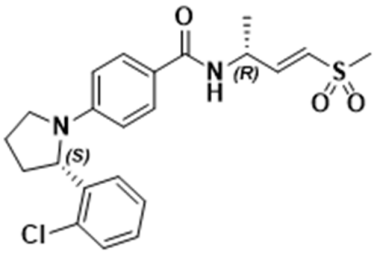
Etapa G: 5-(*rac*-(2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-cloroacetil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. A una solución de 5-(*rac*-(2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 2,70 mmol, 1,0 eq, sal de TsOH) y TEA (829 mg, 8,19 mmol, 3,0 eq) en DCM (15 ml, 0,2 M) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (308 mg, 2,73 mmol, 1,0 eq) gota a gota durante 5 min a 0 °C. La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (100 % de EtOAc) para dar 5-(*rac*-(2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-cloroacetil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (900 mg, 72 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7,26 - 7,20 (m, 1H), 7,17 (dt, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,46 (dd, *J* = 11,3, 5,9 Hz, 1H), 5,32 (dd, *J* = 14,5, 6,5 Hz, 1H), 4,55 - 4,46 (m, 1H), 4,32 (dd, *J* = 14,8, 5,8 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,03 (dd, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 - 3,66 (m, 3H).

Etapa H: 5-(*rac*-(7**S*,9*a*R*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. Una solución de 5-(*rac*-(2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(2-cloroacetil)-5-(hidroximetil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (870 mg, 1,90 mmol, 1,0 eq) en THF (9,0 ml, 0,2 M) se colocó en N_2 y se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 228 mg, 5,70 mmol, 3,0 eq) en porciones. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con MeOH y se agitó durante 20 min y luego se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por FCC (PE:EtOAc =

1:1) para dar 5-(*rac*-(7*S*,9*a*R)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (470 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,9, 5,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,84 (br d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,99 (dd, *J* = 14,1, 1,9 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 13,6, 3,5 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,71 (dd, *J* = 12,0, 6,3 Hz, 1H).

Etapa I: 5-(*rac*-(7*R*,9a*S*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. Una solución de 5-(*rac*-(7*S*,9*a*R)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxohexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (470 mg, 1,12 mmol, 1,0 eq) en THF (5,0 ml, 0,2 M) se colocó en N_2 y se enfrió hasta 0 °C. A la solución se añadió BH_3 (0,34 ml, 3,35 mmol, 3,0 eq, 10M en Me_2S) gota a gota. La reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se inactivó con MeOH (3,0 ml) gota a gota a 20 °C en N_2 y se agitó a 0 °C durante 15 min. Después de concentrarse a presión reducida, el residuo se purificó por FCC (PE:EtOAc = 1:1) para dar 5-(*rac*-(7*S*,9*a*R)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (170 mg, 37 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 1H), 7,15 (dt, *J* = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 7,11 - 7,04 (m, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,41 - 4,27 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,70 (dt, *J* = 11,4, 2,1 Hz, 1H), 3,40 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 2H), 2,83 (dd, *J* = 12,1, 5,2 Hz, 1H), 2,62 (br d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,52 - 2,43 (m, 1H), 2,34 (dt, *J* = 11,5, 3,3 Hz, 1H).

Ejemplo 1: 4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



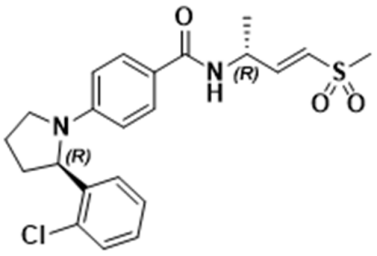
Etapa A: (*S*)-4-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo. El 4-bromobenzoato de metilo (75 mg, 0,342 mmol, 1,0 eq) se recogió en tolueno (1,7 ml, 0,2 M). A esto se añadió (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina (86 mg, 0,376 mmol, 1,1 eq), carbonato de cesio (341 mg, 1,03 mmol, 3,0 eq) y SPhos Pd G4 (27 mg, 0,034 mmol, 0,1 eq). El vial se taponó, se purgó con N_2 y se calentó a 100 °C durante 24 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC en sílice (0-10 % de EtOAc en heptanos) proporcionó (*S*)-4-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo (38 mg, 35 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}ClNO_2$, 315,1; m/z encontrada, 316,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: Ácido (*S*)-4-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)benzoico. El (*S*)-4-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo (38 mg, 0,120 mmol, 1,0 eq) se recogió en metanol (0,5 ml, 0,25 M). A esto se añadió hidróxido de litio (0,50 ml, 0,963 mmol, 8,0 eq., 2M en agua) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se ajustó a pH ~2 con 1N HCl. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar ácido (*S*)-4-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)benzoico (26 mg, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{16}ClNO_2$, 301,1; m/z encontrada, 302,0 $[M+H]^+$.

Etapa C: 4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida. El ácido (*S*)-4-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)benzoico (26 mg, 0,086 mmol, 1,0 eq) y la HATU (41 mg, 0,103 mmol, 1,2 eq) se recogieron en DMF (0,4 ml, 0,2 M). A esto se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (36 µl, 0,207 mmol, 2,4 eq) y la reacción se agitó a rt durante 20 min. Finalmente, se añadió ácido (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 30 mg, 0,095 mmol, 1,1 eq) y la reacción se agitó a rt

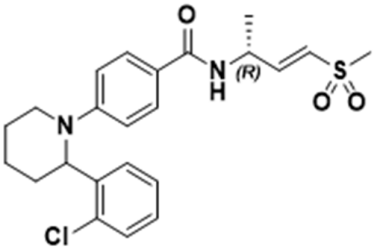
durante toda la noche. El material crudo se filtró a través de un filtro de PTFE con MeOH. La purificación por RP-HPLC (5-95 % de ACN en agua con 0,1 % de HCOOH) proporcionó 4-((*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (29 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_2O_3S$, 432,1; m/z encontrada, 433,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,05 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 5,00 – 4,89 (m, 1H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,55 – 3,46 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,53 – 2,39 (m, 1H), 2,10 – 1,94 (m, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 2: 4-((*R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



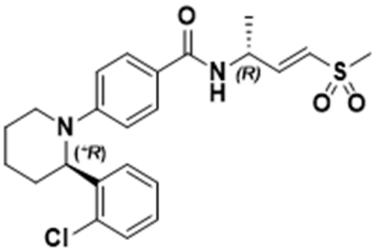
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando (*R*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_2O_3S$, 432,1; m/z encontrada, 433,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,17 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,46 – 6,34 (m, 3H), 6,28 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,10 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 4,99 – 4,88 (m, 1H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,52 – 2,38 (m, 1H), 2,11 – 1,92 (m, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 3: 4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2-clorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClN_2O_3S$, 446,1; m/z encontrada, 447,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,06 (pd, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 2H), 6,87 (ddd, *J* = 15,1, 4,6, 2,5 Hz, 1H), 6,78 – 6,71 (m, 2H), 6,43 (ddd, *J* = 15,1, 4,2, 1,7 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J* = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 4,99 – 4,87 (m, 2H), 3,69 – 3,58 (m, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,65 – 1,48 (m, 1H), 1,35 (dd, *J* = 7,1, 2,3 Hz, 3H).

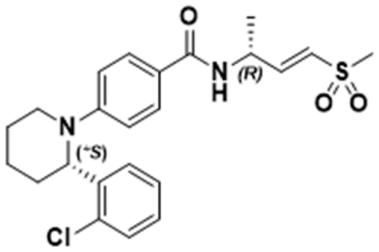
Ejemplo 4: 4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 3) por SFC (Fase estacionaria: A6-5 (2x25 cm); Fase móvil: 30 % de EtOH/CO_2; Rt = 6,61 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClN_2O_3S$, 446,1; m/z encontrada, 447,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,06 (pd, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 2H), 6,89 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,73 (m, 2H), 6,44 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 6,02 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,97 – 4,88 (m, 2H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,46 – 3,38 (m, 1H), 2,89 (s, 3H),

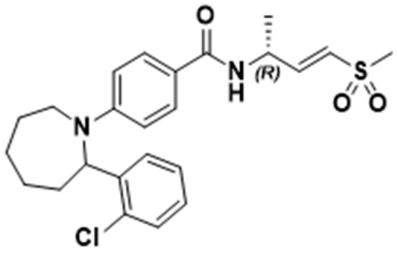
2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 2H), 1,64 – 1,49 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 5: 4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 3) por SFC (Fase estacionaria: A6-5 (2x25 cm); Fase móvil: 30 % de EtOH/CO_2; Rt = 7,43 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClN_2O_3S$, 446,1; m/z encontrada, 447,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 7,3, 2,1 Hz, 1H), 7,11 – 7,01 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,79 – 6,70 (m, 2H), 6,42 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 6,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,99 – 4,87 (m, 2H), 3,64 (ddd, *J* = 12,3, 7,6, 4,7 Hz, 1H), 3,43 (ddd, *J* = 12,2, 7,1, 4,7 Hz, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,76 (m, 2H), 1,76 – 1,60 (m, 2H), 1,61 – 1,49 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

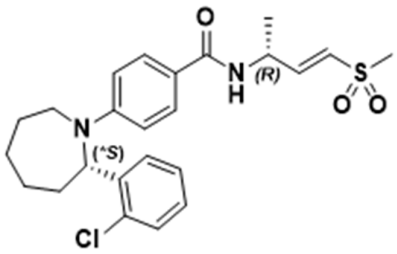
Ejemplo 6: 4-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)azepano en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$, 460,2; m/z encontrada, 461,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 7,21 – 7,08 (m, 3H), 6,89 (ddd, *J* =

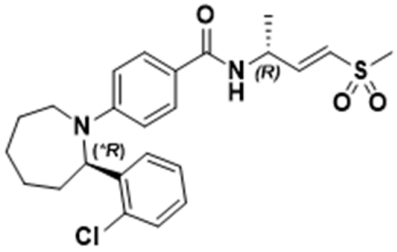
15,1, 4,5, 2,8 Hz, 1H), 6,58 – 6,50 (m, 2H), 6,43 (ddd, *J* = 15,1, 4,1, 1,8 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,02 – 4,88 (m, 1H), 4,86 (ddd, *J* = 11,9, 5,0, 2,0 Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,72 (dd, *J* = 15,5, 11,2 Hz, 1H), 2,88 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 2,57 (ddd, *J* = 14,9, 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 2H), 1,75 – 1,59 (m, 2H), 1,50 – 1,39 (m, 2H), 1,36 (dd, *J* = 7,1, 3,2 Hz, 3H).

Ejemplo 7: 4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



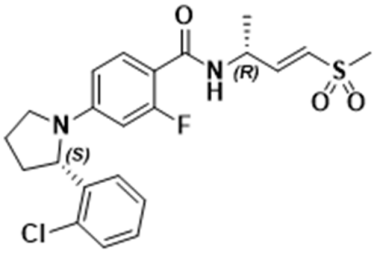
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 6) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (2x25 cm); Fase móvil: 27 % de MeOH/CO_2; Rt = 3,12 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$, 460,2; m/z encontrada, 461,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 6,90 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,44 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,02 – 4,89 (m, 1H), 4,87 (dd, *J* = 11,8, 5,0 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 15,4, 4,6 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 15,5, 11,2 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,57 (ddd, *J* = 14,9, 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,76 – 1,57 (m, 3H), 1,50 – 1,38 (m, 2H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 8: 4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 6) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (2x25 cm); Fase móvil: 27 % de MeOH/CO_2; Rt = 3,99 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$, 460,2; m/z encontrada, 461,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 1H), 6,90 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,43 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,02 – 4,90 (m, 1H), 4,86 (dd, *J* = 11,8, 4,9 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 15,5, 4,7 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 15,5, 11,2 Hz, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,57 (ddd, *J* = 15,0, 8,4, 5,0 Hz, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,76 – 1,57 (m, 3H), 1,50 – 1,39 (m, 2H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

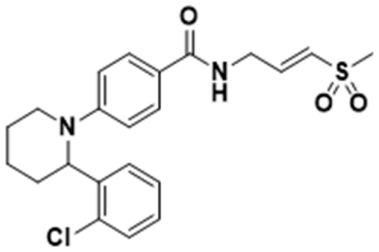
Ejemplo 9: 4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 6,58 – 6,49 (m, 1H), 6,49 – 6,42 (m, 1H), 6,25 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 16,1, 2,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz,

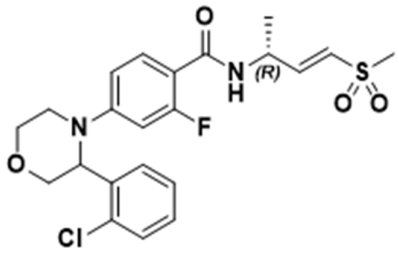
1H), 5,05 – 4,91 (m, 1H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,56 – 3,45 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,13 – 1,96 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 10: (*E)*-4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2-clorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A y ácido (*E*)-3-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico en lugar de (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico en la Etapa C. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_2O_3S$, 432,1; m/z encontrada, 433,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 7,19 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (pd, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 2H), 6,93 (dt, *J* = 15,1, 4,3 Hz, 1H), 6,81 – 6,72 (m, 2H), 6,45 (dt, *J* = 15,2, 2,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,96 (dd, *J* = 7,0, 5,1 Hz, 1H), 4,23 (ddd, *J* = 6,2, 4,4, 2,0 Hz, 2H), 3,65 (ddd, *J* = 12,5, 7,7, 4,7 Hz, 1H), 3,46 (ddd, *J* = 12,2, 7,0, 4,8 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,13 (ddt, *J* = 12,8, 8,4, 4,5 Hz, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,64 – 1,50 (m, 2H).

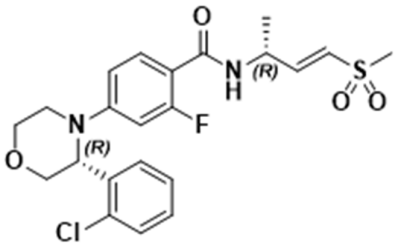
Ejemplo 11: 4-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 3-(2-clorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato

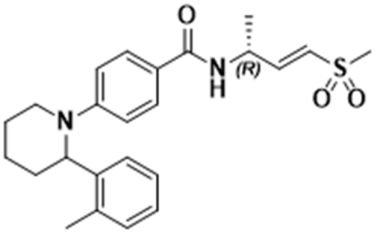
de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$, 466,1; m/z encontrada, 467,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (td, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (ddd, *J* = 7,8, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 6,89 (ddd, *J* = 15,1, 4,6, 2,0 Hz, 1H), 6,63 (ddd, *J* = 8,8, 6,3, 2,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 14,1, 7,7 Hz, 1H), 6,49 – 6,39 (m, 2H), 5,03 – 4,90 (m, 2H), 4,14 – 4,03 (m, 2H), 3,95 (ddd, *J* = 11,3, 7,2, 3,9 Hz, 1H), 3,85 (ddd, *J* = 11,7, 5,3, 1,3 Hz, 1H), 3,73 (ddd, *J* = 12,3, 7,2, 4,0 Hz, 1H), 3,49 – 3,39 (m, 1H), 2,91 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1,38 (dd, *J* = 7,1, 2,5 Hz, 3H).

Ejemplo 12: 4-((*R*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



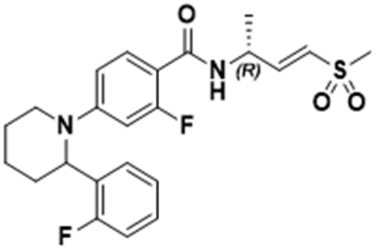
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(3-(2-clorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 11) por SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 18 % de MeOH/CO_2; Rt = 3,21 min (primer producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$, 466,1; m/z encontrada, 467,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,26 – 7,08 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,70 – 6,52 (m, 2H), 6,47 (ddd, *J* = 15,8, 6,2, 2,1 Hz, 2H), 5,06 – 4,90 (m, 2H), 4,10 (ddd, *J* = 16,2, 9,8, 3,1 Hz, 2H), 3,96 (ddd, *J* = 11,3, 7,2, 3,9 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 11,8, 5,2 Hz, 1H), 3,74 (ddd, *J* = 12,3, 7,2, 4,0 Hz, 1H), 3,55 – 3,38 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 13: *N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(*o*-tolil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{30}N_2O_3S$, 426,2; m/z encontrada, 427,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 – 7,50 (m, 2H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 7,10 – 6,97 (m, 2H), 6,88 (ddd, *J* = 15,2, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 6,76 – 6,68 (m, 2H), 6,44 (ddd, *J* = 15,1, 3,0, 1,7 Hz, 1H), 6,11 – 6,00 (m, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,68 (dd, *J* = 7,1, 5,0 Hz, 1H), 3,71 – 3,59 (m, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 2,89 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,68 (m, 3H), 1,63 – 1,48 (m, 1H), 1,36 (dd, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 3H).

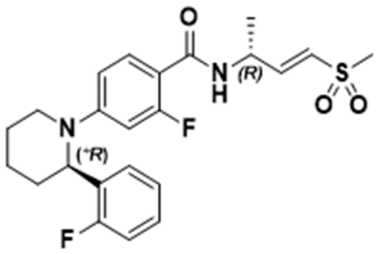
Ejemplo 14: 2-Fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$, 448,2; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 – 7,78 (m, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (ddd, *J* = 15,1, 4,5, 1,1 Hz, 1H), 6,60 (dt, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 14,5, 7,7 Hz, 1H), 6,46 (dt, *J* = 15,1, 2,0 Hz, 1H), 6,40 (ddd, *J* = 16,8, 4,0, 2,4 Hz, 1H), 5,15 – 5,07 (m, 1H), 5,03 – 4,91 (m, 1H), 3,74 – 3,64

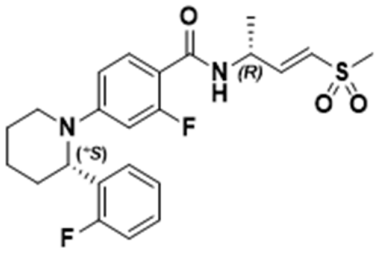
(m, 1H), 3,56 – 3,43 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,17 – 2,01 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 1,67 – 1,47 (m, 2H), 1,38 (dd, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 3H).

Ejemplo 15: 2-Fluoro-4-((**R*)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 2-fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 14) por SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 20 % de EtOH/CO_2; Rt = 2,82 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$, 448,2; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 14,6, 7,7 Hz, 1H), 6,49 – 6,36 (m, 2H), 5,12 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 3,70 (dt, *J* = 12,7, 5,2 Hz, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,89 – 1,75 (m, 1H), 1,69 – 1,48 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

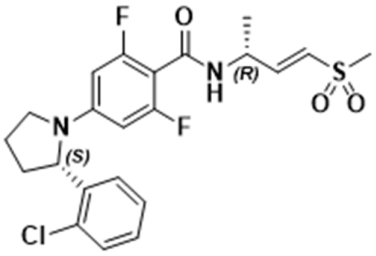
Ejemplo 16: 2-Fluoro-4-((**S*)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 2-fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 14) por

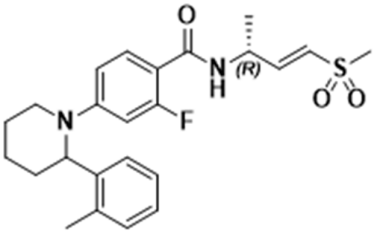
SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 20 % de EtOH/CO_2; Rt = 3,84 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$, 448,2; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, *J* = 14,6, 7,7 Hz, 1H), 6,49 – 6,33 (m, 2H), 5,04 – 4,93 (m, 1H), 3,70 (dt, *J* = 12,7, 4,9 Hz, 1H), 3,57 – 3,46 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,19 – 2,01 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,89 – 1,76 (m, 1H), 1,68 – 1,49 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 17: 4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



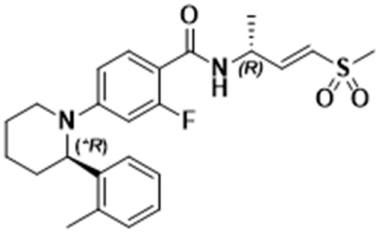
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 4-bromo-2,6-difluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,84 (m, 2H), 6,51 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 6,11 – 6,01 (m, 1H), 5,97 - 5,87 (m, 2H), 5,05 (dd, *J* = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 4,99 – 4,89 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,51 – 3,40 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 4H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 18: 2-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(*o*-tolil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$, 444,2; m/z encontrada, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 3H), 6,89 (ddd, *J* = 15,1, 4,5, 1,0 Hz, 1H), 6,61 – 6,48 (m, 2H), 6,45 (dt, *J* = 15,1, 1,5 Hz, 1H), 6,29 (dd, *J* = 16,9, 2,4 Hz, 1H), 5,01 – 4,88 (m, 1H), 4,80 (td, *J* = 5,8, 1,6 Hz, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,11 – 2,00 (m, 1H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 2H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,60 – 1,50 (m, 1H), 1,36 (dd, *J* = 7,2, 2,5 Hz, 3H).

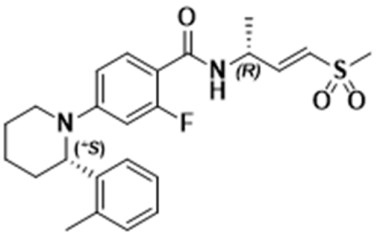
Ejemplo 19: 2-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**R*)-2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida (Ejemplo 18) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 30 % $MeOH/CO_2$; Rt = 2,59 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$, 444,2; m/z encontrada, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 7,13 – 7,01 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,56 – 6,41 (m, 3H), 6,30 (dd, *J* = 16,9, 2,4 Hz, 1H), 5,03 – 4,91 (m, 1H), 4,81 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,58 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 2,01 – 1,89

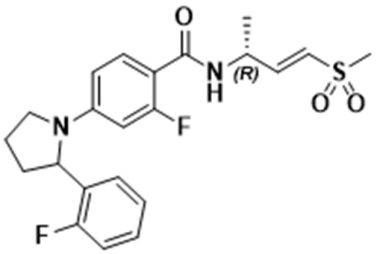
(m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,75 – 1,61 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 20: 2-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**S*)-2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida (Ejemplo 18) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2; Rt = 3,02 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$, 444,2; m/z encontrada, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (dd, *J* = 9,7, 9,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,13 – 7,01 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,56 – 6,41 (m, 3H), 6,30 (dd, *J* = 16,9, 2,4 Hz, 1H), 5,03 – 4,91 (m, 1H), 4,81 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,67 – 3,57 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,13 – 2,02 (m, 1H), 2,01 – 1,88 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,64 – 1,50 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

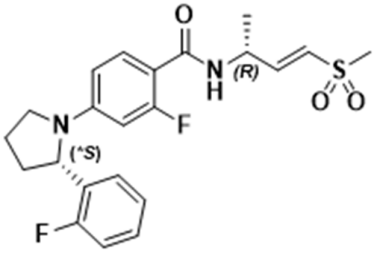
Ejemplo 21: 2-Fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de

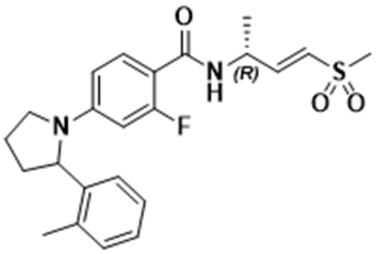
metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_2O_3S$, 434,2; m/z encontrada, 435,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (td, *J* = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 1H), 7,13 – 7,03 (m, 1H), 7,00 (tt, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 6,63 – 6,52 (m, 1H), 6,46 (dt, *J* = 15,2, 2,0 Hz, 1H), 6,30 (dt, *J* = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,10 (ddd, *J* = 16,1, 3,9, 2,3 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,02 – 4,91 (m, 1H), 3,74 – 3,64 (m, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2,51 – 2,35 (m, 1H), 2,12 – 1,92 (m, 3H), 1,38 (dd, *J* = 7,1, 2,3 Hz, 3H).

Ejemplo 22: 2-Fluoro-4-((**S*)-2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



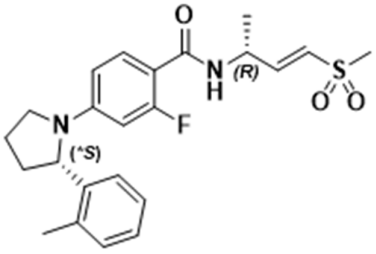
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 2-fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 21) mediante SFC (Fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 30 % $EtOH/CO_2$; Rt = 3,01 min (primer producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_2O_3S$, 434,2; m/z encontrada, 435,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 7,09 (ddd, *J* = 10,5, 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,01 (td, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 6,58 – 6,50 (m, 1H), 6,47 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,1, 2,3 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 3,76 – 3,66 (m, 1H), 3,54 – 3,42 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,53 – 2,38 (m, 1H), 2,14 – 1,95 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 23: 2-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(*o*-tolil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}FN_2O_3S$, 430,2; m/z encontrada, 431,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,15 (tt, *J* = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 6,53 (dd, *J* = 14,8, 7,7 Hz, 1H), 6,46 (dt, *J* = 15,2, 1,4 Hz, 1H), 6,28 – 6,17 (m, 1H), 6,08 – 5,96 (m, 1H), 5,04 – 4,93 (m, 1H), 4,92 (dt, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,50 (q, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,51 – 2,36 (m, 4H), 2,13 – 2,01 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,38 (dd, *J* = 7,1, 2,3 Hz, 3H).

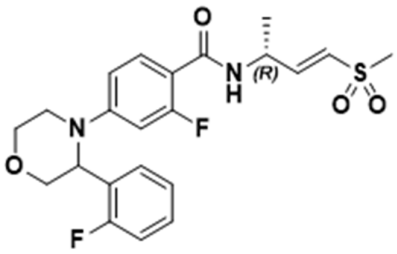
Ejemplo 24: 2-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**S*)-2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)benzamida (Ejemplo 23) mediante SFC (Fase estacionaria: AD-H (2x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 2,71 min (primer producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}FN_2O_3S$, 430,2; m/z encontrada, 431,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,15 (td, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 6,56 – 6,43 (m, 2H), 6,27 – 6,19 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,04 – 4,93 (m, 1H), 4,92 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H),

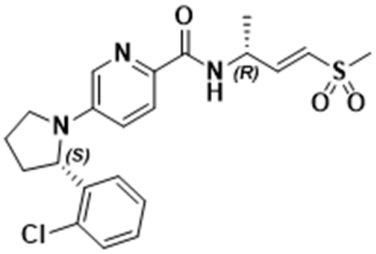
3,79 – 3,66 (m, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,49 - 2,38 (m, 4H), 2,13 – 2,00 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 25: 2-Fluoro-4-(3-(2-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 3-(2-fluorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_2O_4S$, 450,1; m/z encontrada, 451,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (td, *J* = 9,2, 1,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,89 (ddd, *J* = 15,2, 4,6, 1,5 Hz, 1H), 6,67 (dt, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,58 (dd, *J* = 13,9, 7,7 Hz, 1H), 6,52 – 6,42 (m, 2H), 5,01 – 4,91 (m, 2H), 4,10 (dt, *J* = 11,5, 4,2 Hz, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 2H), 3,88 (ddd, *J* = 11,4, 8,9, 3,7 Hz, 1H), 3,65 (ddd, *J* = 12,8, 8,9, 4,0 Hz, 1H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 2,89 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1,37 (dd, *J* = 7,2, 2,1 Hz, 3H).

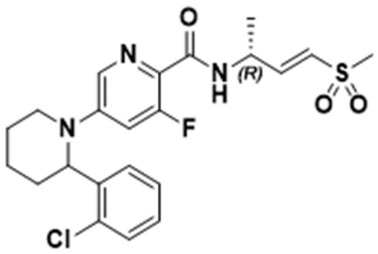
Ejemplo 26: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-bromopicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI):

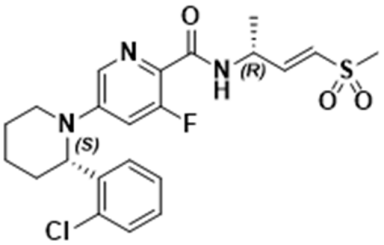
masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$, 433,1; m/z encontrada, 434,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,99 – 6,89 (m, 2H), 6,74 (dd, *J* = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,17 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,99 – 4,88 (m, 1H), 3,81 (ddd, *J* = 9,8, 5,9, 2,9 Hz, 1H), 3,54 (td, *J* = 9,4, 7,0 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,57 – 2,44 (m, 1H), 2,16 – 2,01 (m, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 27: 5-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



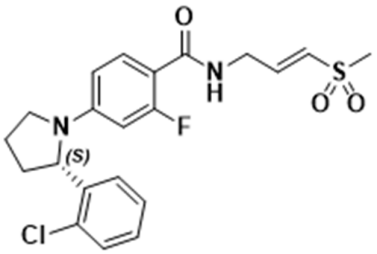
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2-clorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClFN_3O_3S$, 465,1; m/z encontrada, 466,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (ddd, *J* = 5,9, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 1H), 7,39 (ddd, *J* = 7,6, 2,7, 1,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,06 (m, 3H), 6,90 (ddd, *J* = 15,1, 4,6, 3,1 Hz, 1H), 6,68 (ddd, *J* = 14,1, 4,5, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (dt, *J* = 15,1, 1,9 Hz, 1H), 5,12 (dt, *J* = 6,0, 3,0 Hz, 1H), 4,98 – 4,87 (m, 1H), 3,72 – 3,59 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 2,08 – 1,82 (m, 3H), 1,70 – 1,58 (m, 2H), 1,39 (dd, *J* = 7,1, 1,1 Hz, 3H).

Ejemplo 28: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 27) por SFC (Fase estacionaria: A6-5 (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de MeOH/CO_2 con 0,05 % de DEA; Rt = 11,1 min (segundo producto de elución)). La estereoquímica absoluta se determinó mediante difracción de rayos X de un solo cristal. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClFN_3O_3S$, 465,1; m/z encontrada, 466,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (dd, *J* = 2,5, 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 1H), 7,22 – 7,06 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,68 (dd, *J* = 14,2, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,98 – 4,85 (m, 1H), 3,72 – 3,59 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,27 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 1,82 (m, 3H), 1,63 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

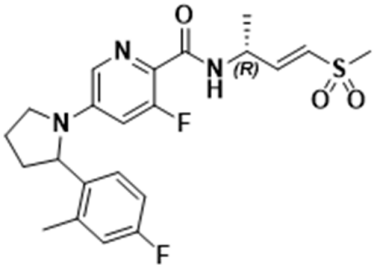
Ejemplo 29: (*S*,*E*)-4-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A y (*E*)-3-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico en lugar de (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico en la Etapa C. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_2O_3S$, 436,1; m/z encontrada, 437,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,80 (dt, *J* = 13,4, 5,8 Hz, 1H), 6,49 (dt, *J*

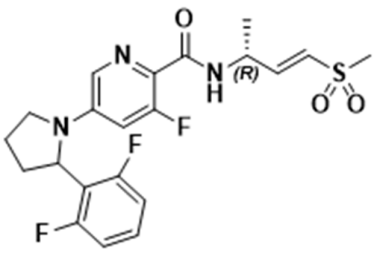
= 15,1, 2,0 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 16,1, 2,3 Hz, 1H), 5,12 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 2H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,57 – 3,45 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,12 – 1,96 (m, 3H).

Ejemplo 30: 3-Fluoro-5-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



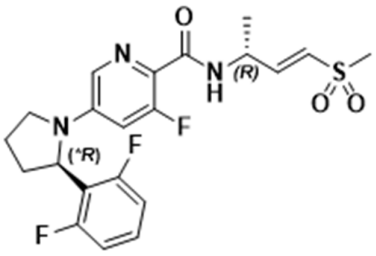
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3S$, 449,2; m/z encontrada, 450,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,96 – 6,86 (m, 2H), 6,85 – 6,70 (m, 2H), 6,47 (ddd, *J* = 15,1, 5,0, 1,8 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 4,98 – 4,84 (m, 2H), 3,81 – 3,70 (m, 1H), 3,57 – 3,45 (m, 1H), 2,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,51 – 2,38 (m, 4H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,38 (dd, *J* = 7,1, 2,6 Hz, 3H).

Ejemplo 31: 5-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



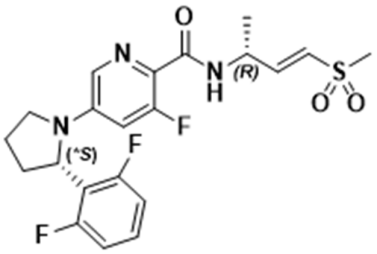
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2,6-difluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}F_3N_3O_3S$, 453,1; m/z encontrada, 454,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (s, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 6,97 – 6,80 (m, 3H), 6,52 – 6,39 (m, 2H), 5,24 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 4,93 (q, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,79 – 3,46 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 2,65 – 2,48 (m, 1H), 2,32 – 2,06 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 32: 5-((**R*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



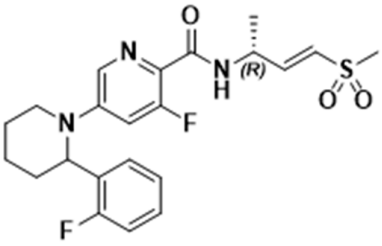
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2,6-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 31) por SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 30 % de *i*PrOH/CO_2; Rt = 2,66 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$, 453,1; m/z encontrada, 454,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 – 7,56 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 3H), 6,45 (td, *J* = 14,3, 2,1 Hz, 2H), 5,24 (dd, *J* = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 4,97 – 4,86 (m, 1H), 3,72 – 3,63 (m, 1H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,62 – 2,50 (m, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 33: 5-((**S*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2,6-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 31) por SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 30 % de *i*PrOH/CO_2; Rt = 3,11 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$, 453,1; m/z encontrada, 454,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,28 – 7,17 (m, 1H), 6,95 – 6,83 (m, 3H), 6,46 (ddd, *J* = 13,7, 9,9, 2,1 Hz, 2H), 5,24 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 4,97 – 4,87 (m, 1H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,59 – 3,46 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,64 – 2,49 (m, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,22 – 2,05 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

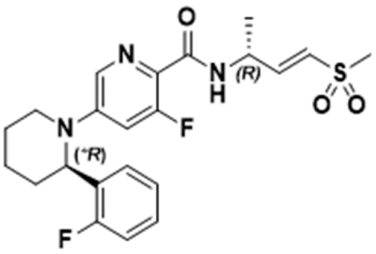
Ejemplo 34: 3-Fluoro-5-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3S$, 449,2; m/z encontrada, 450,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (ddd, *J* = 4,0, 2,4, 1,4 Hz, 1H), 7,70 – 7,55 (m, 1H), 7,28 – 7,16 (m, 1H), 7,14 – 6,98 (m, 3H), 6,91 (ddd, *J* = 15,1, 4,6, 2,9 Hz, 1H), 6,73 (dt, *J* = 14,2, 2,6 Hz, 1H), 6,48 (dt, *J* = 15,1, 1,9 Hz, 1H), 5,14 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,01 – 4,85 (m, 1H), 3,72 (dt, *J* = 12,7, 5,1 Hz, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 1H), 2,91 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,22 – 2,02 (m,

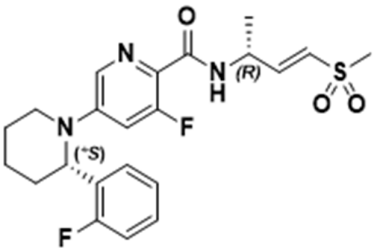
2H), 1,98 (dt, *J* = 13,5, 5,3 Hz, 1H), 1,92 – 1,77 (m, 1H), 1,73 – 1,52 (m, 2H), 1,40 (dd, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 3H).

Ejemplo 35: 3-Fluoro-5-((**R*)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 3-fluoro-5-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 34) por SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 30 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 2,87 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3S$, 449,2; m/z encontrada, 450,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 – 7,83 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 1H), 7,12 – 6,98 (m, 3H), 6,92 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 14,2, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,13 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,98 – 4,85 (m, 1H), 3,72 (dt, *J* = 12,7, 5,1 Hz, 1H), 3,56 (ddd, *J* = 12,6, 10,0, 4,8 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,22 – 2,03 (m, 2H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,71 – 1,52 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

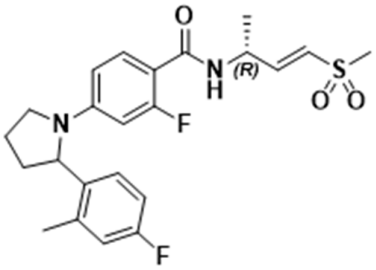
Ejemplo 36: 3-Fluoro-5-((**S*)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 3-fluoro-5-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 34) por

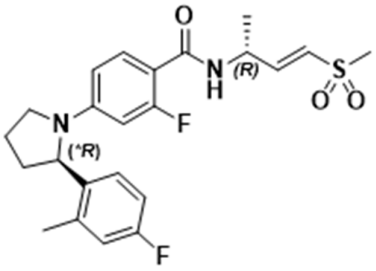
SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 30 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 4,25 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}F_2N_3O_3S$, 449,2; m/z encontrada, 450,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,17 (m, 1H), 7,11 – 6,98 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,0, 4,5 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 14,2, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,13 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,99 – 4,86 (m, 1H), 3,72 (dt, *J* = 12,6, 5,1 Hz, 1H), 3,56 (ddd, *J* = 12,7, 10,0, 4,7 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,20 – 2,03 (m, 2H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 1H), 1,71 – 1,52 (m, 2H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 37: 2-Fluoro-4-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



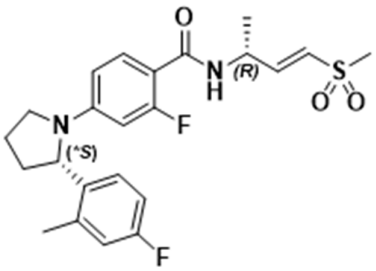
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$, 448,2; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 6,83 (dd, *J* = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 6,74 (td, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 14,8, 7,7 Hz, 1H), 6,46 (ddd, *J* = 15,1, 1,8, 0.7 Hz, 1H), 6,25 – 6,17 (m, 1H), 6,01 (d, *J* = 15,7 Hz, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 4,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,76 – 3,68 (m, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,47 - 2,37 (m, 4H), 2,11 – 2,00 (m, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,38 (dd, *J* = 7,2, 2,1 Hz, 3H).

Ejemplo 38: 2-Fluoro-4-((**R*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 2-fluoro-4-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 37) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 3,94 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$, 448,2; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 6,75 (td, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,57 – 6,42 (m, 2H), 6,22 (dd, *J* = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,01 (dd, *J* = 16,4, 2,2 Hz, 1H), 5,05 – 4,93 (m, 1H), 4,87 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 3,78 – 3,66 (m, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,48 - 2,37 (m, 4H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

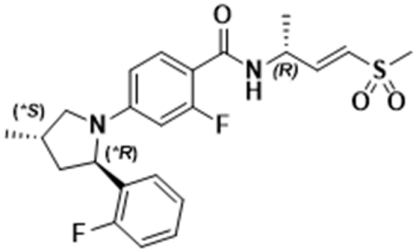
Ejemplo 39: 2-Fluoro-4-((**S*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 2-fluoro-4-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 37) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 5,33 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$, 448,2; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 6,75 (td, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 6,56 – 6,43 (m, 2H), 6,22 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz,

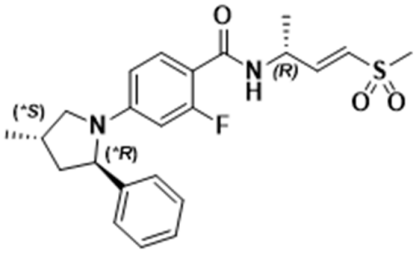
1H), 6,06 – 5,96 (m, 1H), 5,04 – 4,94 (m, 1H), 4,86 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 3,78 – 3,67 (m, 1H), 3,53 – 3,45 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,48 - 2,37 (m, 4H), 2,11 – 1,99 (m, 2H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 40: 2-Fluoro-4-((2**R*,4**S*)-2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



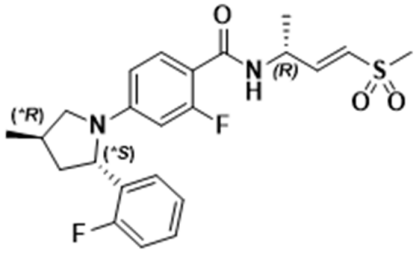
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidina y 4-metil-2-fenilpirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. La mezcla de cuatro compuestos se llevó a través de la síntesis juntos antes de separarse por SFC (fase estacionaria: IH (2x25 cm); fase móvil: 30 % EtOH/CO_2; Rt = 2,68 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$, 448,2; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,12 – 6,97 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,57 – 6,42 (m, 2H), 6,27 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,08 (dd, *J* = 16,2, 2,4 Hz, 1H), 5,05 – 4,92 (m, 2H), 3,75 (dd, *J* = 9,6, 7,4 Hz, 1H), 3,32 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,75 (dt, *J* = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 2,51 – 2,37 (m, 1H), 1,64 (ddd, *J* = 12,6, 10,2, 8,2 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 41: 2-Fluoro-4-((2**R*,4**S*)-4-metil-2-fenilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidina y 4-metil-2-fenilpirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. La mezcla de cuatro compuestos se llevó a través de la síntesis juntos antes de separarse por SFC (fase estacionaria: IH (2x25 cm); fase móvil: 30 % EtOH/CO_2; Rt = 3,20 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}FN_2O_3S$, 430,2; m/z encontrada, 431,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,24 – 7,11 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,56 – 6,41 (m, 2H), 6,29 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 16,4, 2,3 Hz, 1H), 5,03 – 4,90 (m, 1H), 4,74 (dd, *J* = 8,8, 7,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 9,6, 7,5 Hz, 1H), 3,34 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,65 (dt, *J* = 13,0, 6,7 Hz, 1H), 2,49 – 2,35 (m, 1H), 1,63 (ddd, *J* = 12,6, 10,8, 8,8 Hz, 1H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

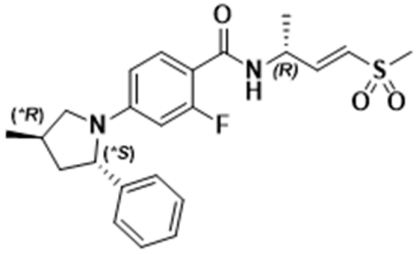
Ejemplo 42: 2-Fluoro-4-((2**S*,4**R*)-2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidina y 4-metil-2-fenilpirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. La mezcla de cuatro compuestos se llevó a través de la síntesis juntos

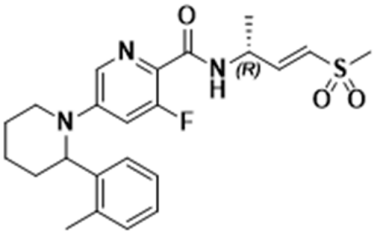
antes de separarse por SFC (fase estacionaria: IH (2x25 cm); fase móvil: 30 % EtOH/CO_2; Rt = 3,89 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_2O_3S$, 448,2; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,09 – 6,98 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,56 – 6,40 (m, 2H), 6,29 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 16,3, 2,3 Hz, 1H), 5,05 – 4,92 (m, 2H), 3,76 (dd, *J* = 9,6, 7,5 Hz, 1H), 3,32 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,75 (dt, *J* = 13,3, 7,0 Hz, 1H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 1,65 (ddd, *J* = 12,7, 10,2, 8,3 Hz, 2H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 43: 2-Fluoro-4-((2*S*,4*R*)-4-metil-2-fenilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



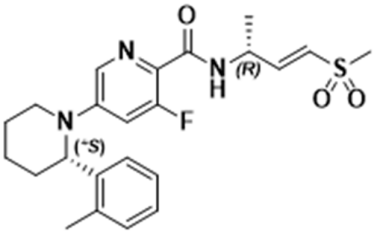
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando una mezcla de 2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidina y 4-metil-2-fenilpirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. La mezcla de cuatro compuestos se llevó a través de la síntesis juntos antes de separarse por SFC (fase estacionaria: IH (2x25 cm); fase móvil: 30 % EtOH/CO_2; Rt = 4,60 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}FN_2O_3S$, 430,2; m/z encontrada, 431,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,1, 6,6 Hz, 2H), 7,25 – 7,13 (m, 3H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,55 – 6,39 (m, 2H), 6,29 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,07 (dd, *J* = 16,4, 2,3 Hz, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 4,77 – 4,67 (m, 1H), 3,80 – 3,72 (m, 1H), 3,33 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,66 (dt, *J* = 13,0, 6,8 Hz, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 1H), 1,63 (ddd, *J* = 12,6, 10,7, 8,8 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Ejemplo 44: 3-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(*o*-tolil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{28}FN_3O_3S$, 445,2; m/z encontrada, 446,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 – 7,71 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 2H), 6,91 (ddd, *J* = 15,1, 4,5, 3,1 Hz, 1H), 6,63 (ddd, *J* = 14,3, 2,6, 1,2 Hz, 1H), 6,46 (dt, *J* = 15,1, 1,6 Hz, 1H), 4,97 – 4,87 (m, 1H), 4,84 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 7,4, 5,1 Hz, 2H), 2,91 (d, *J* = 1,4 Hz, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 2,08 – 1,94 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 1H), 1,65 – 1,59 (m, 1H), 1,39 (dd, *J* = 7,1, 2,3 Hz, 3H).

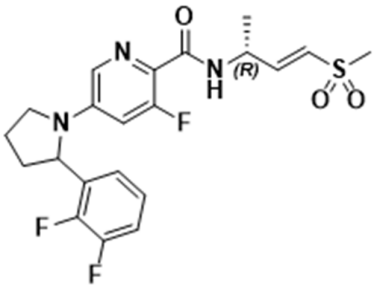
Ejemplo 45: 3-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((**S*)-2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)picolinamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)picolinamida (Ejemplo 44) por SFC (Fase estacionaria: A6-5 (3x25 cm); Fase móvil: 40 % MeOH/CO_2 con 0,2 % DEA; Rt = 11,2 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{28}FN_3O_3S$, 445,2; m/z

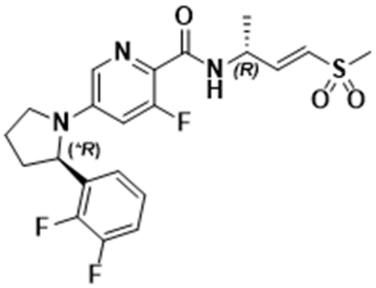
encontrada, 446,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,63 (dd, *J* = 14,3, 2,4 Hz, 1H), 6,51 – 6,40 (m, 1H), 4,98 – 4,87 (m, 1H), 4,84 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 7,4, 5,2 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 2,06 – 1,95 (m, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,77 – 1,52 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 46: 5-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



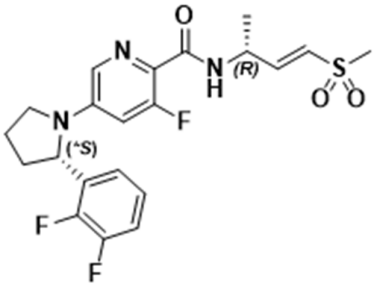
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2,3-difluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$, 453,1; m/z encontrada, 454,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 1H), 6,90 (ddd, *J* = 15,1, 4,6, 3,2 Hz, 1H), 6,69 (ddd, *J* = 8,0, 6,3, 1,5 Hz, 1H), 6,51 – 6,40 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,99 – 4,85 (m, 1H), 3,79 – 3,67 (m, 1H), 3,58 – 3,47 (m, 1H), 2,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,57 – 2,42 (m, 1H), 2,19 – 1,99 (m, 3H), 1,39 (dd, *J* = 7,1, 1,5 Hz, 3H).

Ejemplo 47: 5-((**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 46) por SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 15 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 3,04 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$, 453,1; m/z encontrada, 454,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 – 7,57 (m, 2H), 7,15 – 7,03 (m, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,92 (dd, *J* = 15,0, 4,5 Hz, 1H), 6,73 – 6,67 (m, 1H), 6,51 – 6,41 (m, 2H), 5,11 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,99 – 4,86 (m, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 1H), 3,57 – 3,48 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,19 – 2,01 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

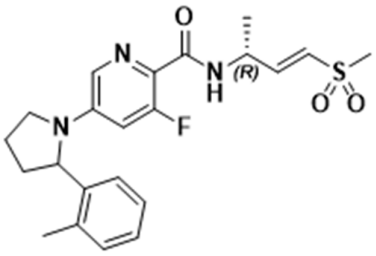
Ejemplo 48: 5-((**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 46) por SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 15 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 3,93 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$, 453,1; m/z encontrada, 454,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,14 – 7,04 (m, 1H), 7,02 – 6,94 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,73 – 6,66 (m, 1H), 6,50 – 6,42 (m, 2H), 5,10 (d, *J* = 8,1

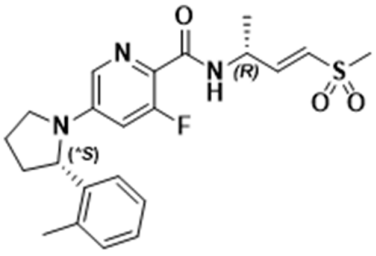
Hz, 1H), 4,97 – 4,88 (m, 1H), 3,78 – 3,69 (m, 1H), 3,58 – 3,47 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,20 – 2,00 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 49: 3-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(*o*-tolil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}FN_3O_3S$, 431,2; m/z encontrada, 432,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 7,16 (tt, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (tt, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 6,94 – 6,82 (m, 2H), 6,47 (ddd, *J* = 15,1, 5,9, 1,7 Hz, 1H), 6,43 – 6,31 (m, 1H), 5,00 – 4,86 (m, 2H), 3,77 (dt, *J* = 10,1, 5,2 Hz, 1H), 3,53 (qd, *J* = 8,6, 4,0 Hz, 1H), 2,89 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 2,53 – 2,39 (m, 4H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 1,97 – 1,89 (m, 1H), 1,38 (dd, *J* = 7,2, 3,2 Hz, 3H).

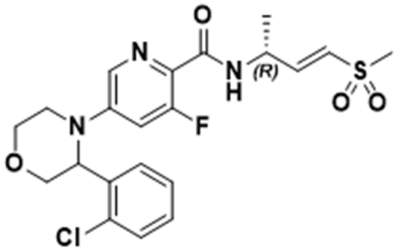
Ejemplo 50: 3-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((**S*)-2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)picolinamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)picolinamida (Ejemplo 49) por SFC (Fase

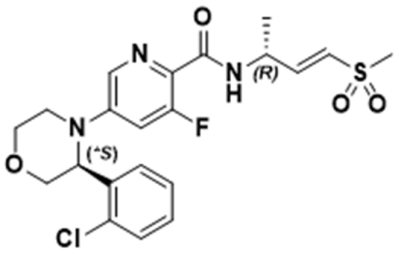
estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 20 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 4,83 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}FN_3O_3S$, 431,2; m/z encontrada, 432,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,16 (td, *J* = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 6,42 – 6,32 (m, 1H), 5,00 – 4,87 (m, 2H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,53 (q, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,54 – 2,45 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,15 – 2,06 (m, 2H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 51: 5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



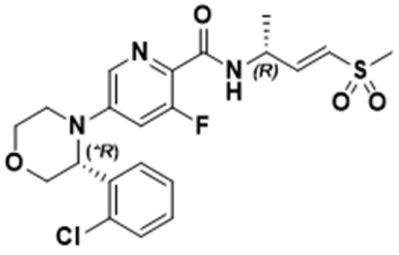
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2-clorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_4S$, 467,1; m/z encontrada, 468,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 – 7,85 (m, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,4, 3,4 Hz, 1H), 7,42 (ddd, *J* = 7,8, 3,8, 1,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (tt, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,91 (ddd, *J* = 15,1, 4,6, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (ddd, *J* = 13,4, 8,1, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,05 – 5,01 (m, 1H), 4,97 – 4,88 (m, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 2H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,9, 5,2 Hz, 1H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 3,51 – 3,45 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 52: 5-((**S*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(3-(2-clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 51) por SFC (Fase estacionaria: IH (2x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 5,83 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_4S$, 467,1; m/z encontrada, 468,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (dd, *J* = 2,5, 1,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 13,4, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,03 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,96 – 4,87 (m, 1H), 4,15 (ddd, *J* = 11,5, 6,0, 4,0 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 11,9, 4,3 Hz, 1H), 3,99 (ddd, *J* = 11,5, 7,3, 3,9 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,9, 5,2 Hz, 1H), 3,77 (ddd, *J* = 11,7, 7,3, 4,1 Hz, 1H), 3,48 (ddd, *J* = 12,3, 6,0, 4,0 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

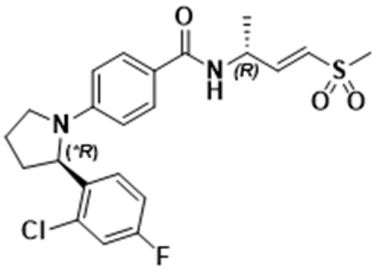
Ejemplo 53: 5-((**R*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(3-(2-clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 51) por SFC (Fase estacionaria: IH (2x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 7,93 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_4S$, 467,1; m/z encontrada, 468,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 (dd, *J* = 2,4, 1,3 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 7,15 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H),

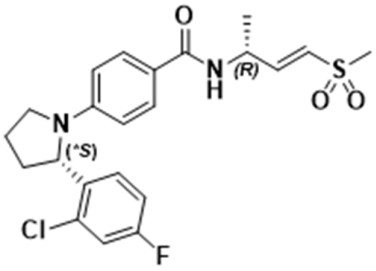
6,78 (dd, *J* = 13,4, 2,4 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,03 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,97 – 4,87 (m, 1H), 4,15 (ddd, *J* = 11,7, 5,9, 4,1 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 11,9, 4,3 Hz, 1H), 3,99 (ddd, *J* = 11,5, 7,4, 4,0 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 11,9, 5,2 Hz, 1H), 3,77 (ddd, *J* = 11,7, 7,4, 4,1 Hz, 1H), 3,48 (ddd, *J* = 12,3, 6,0, 4,0 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 54: 4-((**R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



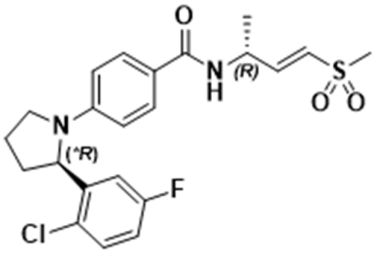
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 25 % EtOH/CO_2; Rt = 1,17 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 - 8,23 (m, 1H), 7,64 - 7,73 (m, 2H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 6,98 - 7,17 (m, 2H) 6,65 - 6,83 (m, 2H), 6,31 - 6,40 (m, 2H), 4,97 - 5,05 (m, 1H), 4,72 - 4,84 (m, 1H), 3,73 - 3,85 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 3H), 2,40 - 2,46 (m, 1H), 1,78 - 2,11 (m, 3H), 1,21 - 1,32 (m, 3H).

Ejemplo 55: 4-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 25 % EtOH/CO_2; Rt = 1,25 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,12 - 8,24 (m, 1H), 7,63 - 7,74 (m, 2H), 7,46 - 7,56 (m, 1H), 7,00 - 7,17 (m, 2H), 6,62 - 6,83 (m, 2H), 6,29 - 6,43 (m, 2H), 4,97 - 5,06 (m, 1H), 4,73 - 4,87 (m, 1H), 3,75 - 3,85 (m, 1H), 3,40 - 3,49 (m, 1H), 2,95 - 3,01 (m, 3H), 2,39 - 2,46 (m, 1H), 1,79 - 2,08 (m, 3H), 1,23 - 1,31 (m, 3H).

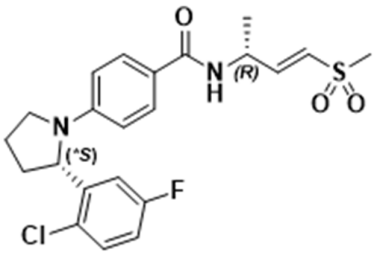
Ejemplo 56: 4-((**R*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (5x25 cm); fase móvil: 11 % EtOH/CO_2; Rt = 1,17 min) proporcionó el compuesto del título.

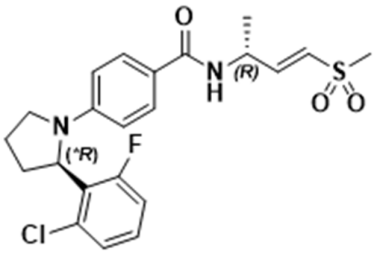
MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 5,1 Hz, 1H), 7,17 (td, *J* = 8,4, 3,1 Hz, 1H) 6,79 - 6,85 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,65 - 6,73 (m, 1H), 6,36 (br d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,00 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,79 (br dd, *J* = 11,5, 6,5 Hz, 1H), 3,86 (br t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,39 - 3,48 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,40 - 2,47 (m, 1H), 2,03 (br dd, *J* = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 1,82 - 1,96 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 57: 4-((**S*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



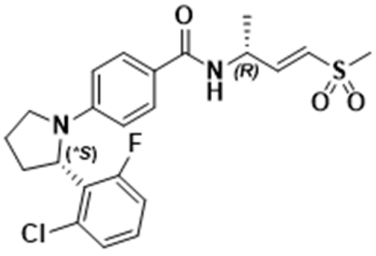
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (5x25 cm); fase móvil: 11 % EtOH/CO_2; Rt = 1,28 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (dd, *J* = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 7,17 (td, *J* = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,74 - 6,87 (m, 2H), 6,62 - 6,73 (m, 1H), 6,36 (br d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,00 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,73 - 4,84 (m, 1H), 3,86 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,41 - 2,47 (m, 1H), 1,82 - 2,08 (m, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 58: 4-((**R*)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 1,38 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (br d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,24 - 7,40 (m, 2H), 7,05 - 7,19 (m, 1H), 6,62 - 6,84 (m, 2H), 6,34 (br d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 5,23 - 5,36 (m, 1H), 4,70 - 4,86 (m, 1H), 3,46 - 3,65 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,53 - 2,59 (m, 1H), 1,91 - 2,18 (m, 3H), 1,25 (br d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

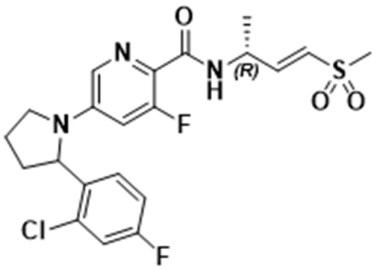
Ejemplo 59: 4-((**S*)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 1,47 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,2 $[M+H]^+$. ^1H

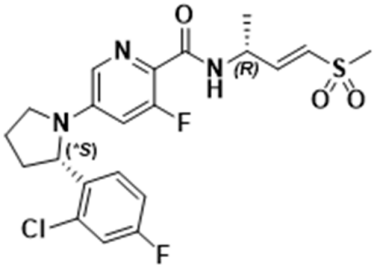
NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 - 7,42 (m, 2H), 7,12 (br s, 1H), 6,59 - 6,84 (m, 2H), 6,34 (br d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,30 (br t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,69 - 4,88 (m, 1H), 3,45 - 3,62 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,54 - 2,58 (m, 1H), 1,93 - 2,22 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 60: 5-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



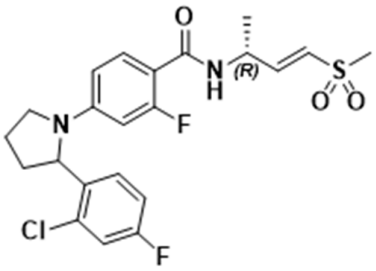
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$, 469,1; m/z encontrada, 470,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,44 (dd, *J* = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,46 (br d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,07 - 7,19 (m, 2H), 6,64 - 6,80 (m, 3H), 5,14 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,66 - 4,79 (m, 1H), 3,86 (br t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,44 - 3,54 (m, 1H), 2,98 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 2,47 (br d, *J* =3.8 Hz, 1H), 1,79 - 2,13 (m, 3H), 1,27 (dd, *J* = 7,0, 2,7 Hz, 3H).

Ejemplo 61: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



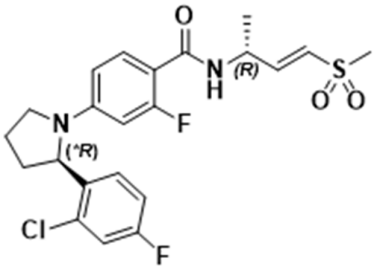
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 60) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 56 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 12,7 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$, 469,1; m/z encontrada, 470,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,46 (br d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,07 - 7,18 (m, 2H), 6,58 - 6,83 (m, 3H), 5,14 (br d, *J* =6.4 Hz, 1H), 4,67 - 4,81 (m, 1H), 3,81 - 3,93 (m, 1H), 3,44 - 3,56 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,47 (br d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,83 - 2,11 (m, 3H), 1,27 (d, *J* =7.0 Hz, 3H).

Ejemplo 62: 4-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



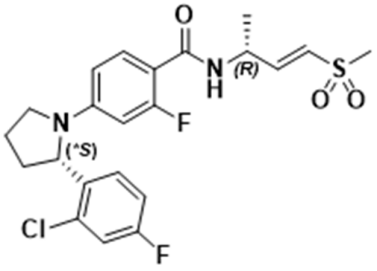
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 - 8,04 (m, 1H), 7,42 - 7,59 (m, 2H), 6,98 - 7,19 (m, 2H), 6,63 - 6,82 (m, 2H), 6,07 - 6,22 (m, 2H), 5,01(br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,76 (br dd, *J* = 11,4, 5,9 Hz, 1H), 3,79 (br t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,39 - 3,48 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,82 - 2,07 (m, 3H), 1,55 (s, 1H),1.26 (br d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 63: 4-((**R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 62) por SFC (Fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 5,87 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (dd, *J* = 7,9, 3,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,60 (m, 2H), 6,98 - 7,22 (m, 2H), 6,63 - 6,83 (m, 2H), 6,06 - 6,23 (m, 2H), 5,01 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,82 (m, 1H), 3,79 (br t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,43 (br d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,40 - 2,48 (m, 1H), 1,79 - 2,11(m, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

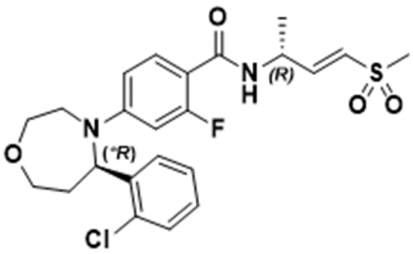
Ejemplo 64: 4-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 62) por SFC (Fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 7,82 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (br dd, *J* = 7,9, 3,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,55 (m, 2H), 6,98 - 7,17 (m, 2H), 6,74 - 6,81 (m, 2H), 6,65 - 6,72 (m, 2H), 6,07 - 6,21 (m, 2H), 5,01 (br d, *J* = 7,8 Hz,

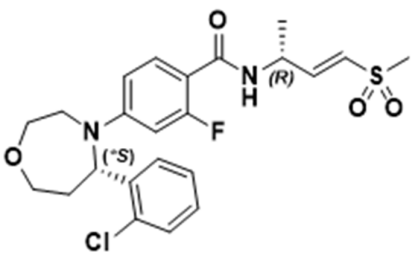
1H), 4,70 - 4,83 (m, 1H), 3,79 (br t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,38 - 2,48 (m, 1H), 1,81 - 2,07 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 65: 4-((**R*)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



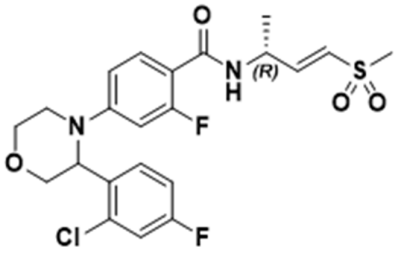
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-(2-clorofenil)-1,4-oxazepano (Intermedio 5) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(5-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 3,74 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,97 (br dd, *J* = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,55 (m, 2H), 7,21 - 7,37 (m, 3H), 6,58 - 6,82 (m, 2H), 6,24 - 6,39 (m, 2H), 4,67 - 4,95 (m, 2H), 3,90 - 4,22 (m, 4H), 3,44 (br t, *J* = 10,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,04 - 2,10 (m, 1H), 1,25 (br d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 66: 4-((**S*)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



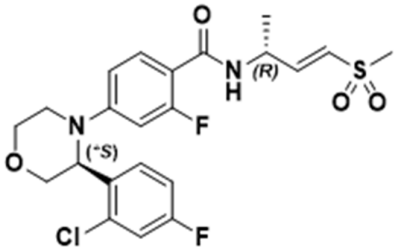
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-(2-clorofenil)-1,4-oxazepano (Intermedio 5) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(5-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 5,90 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (br dd, *J* = 7,9, 2,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 3H), 6,62 - 6,82 (m, 2H), 6,24 - 6,41 (m, 2H), 4,70 - 4,93 (m, 2H), 4,14 - 4,23 (m, 1H), 3,93 - 4,12 (m, 3H), 3,44 (br t, *J* = 10,8 Hz, 2 H), 2,99 (s, 3H), 2,43 - 2,48 (m, 1H), 2,04 - 2,10 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 67: 4-(3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



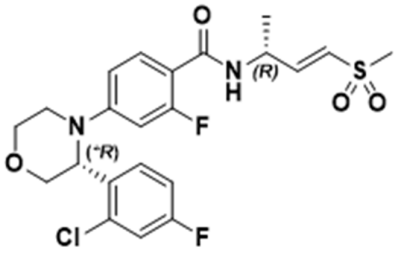
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-(2-cloro-4-fluorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$, 484,1; m/z encontrada, 485,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,10 - 8,23 (m, 1H), 7,43 - 7,55 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* = 8,5, 2,7 Hz, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 1H), 6,66 - 6,72 (m, 1H), 6,51 - 6,65 (m, 2H), 4,93 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,70 - 4,81 (m, 1H), 3,94 - 4,07 (m, 2H), 3,83 (ddd, *J* = 11,4, 7,9, 3,8 Hz, 1H), 3,65 - 3,79 (m, 2H), 3,44 (dt, *J* = 12,4, 4,2 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,26 (dd, *J* = 7,0, 3,0 Hz, 3H).

Ejemplo 68: 4-((*S)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(3-(2-cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 67) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 6,37 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$, 484,1; m/z encontrada, 485,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (br dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,58 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,8, 6,3 Hz, 1H), 7,12 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,73 - 6,80 (m, 1H), 6,66 - 6,72 (m, 1H), 6,61 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 4,93 (t, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,68 - 4,81 (m, 1H), 3,93 - 4,08 (m, 2H), 3,83 (ddd, *J* = 11,4, 7,9, 3,6 Hz, 1H), 3,65 - 3,79 (m, 2H), 3,44 (dt, *J* = 12,6, 4,3 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

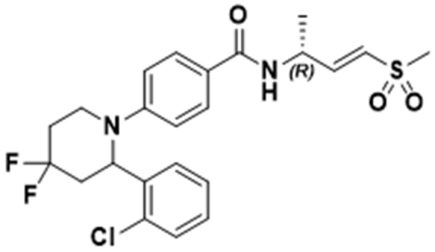
Ejemplo 69: 4-((*R)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(3-(2-cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 67) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 9,32 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$, 484,1; m/z encontrada, 485,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR

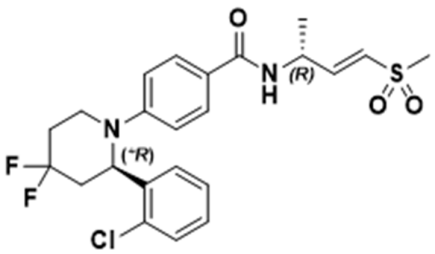
(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (br dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,40 - 7,57 (m, 2H), 7,32 (dd, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,72 - 6,85 (m, 1H), 6,65 - 6,72 (m, 1H), 6,54 - 6,65 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,69 - 4,81 (m, 1H), 3,93 - 4,08 (m, 2H), 3,83 (ddd, *J* = 11,3, 7,9, 3,6 Hz, 1H), 3,64 - 3,79 (m, 2H), 3,44 (dt, *J* = 12,5, 4,2 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 70: 4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



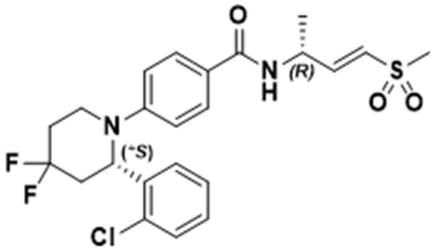
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidina (Intermedio 9) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}ClF_2N_2O_3S$, 482,1; m/z encontrada, 483,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,28 - 7,50 (m, 2 H), 7,14 - 7,24 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,64 - 6,79 (m, 2H), 4,93 (br dd, *J* = 8,7, 3,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,83 (m, 1H), 3,71 - 3,81 (m, 1H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 2,97 - 3,00 (m, 3H), 2,14 - 2,48 (m, 4H), 1,20 - 1,31 (m, 3H).

Ejemplo 71: 4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



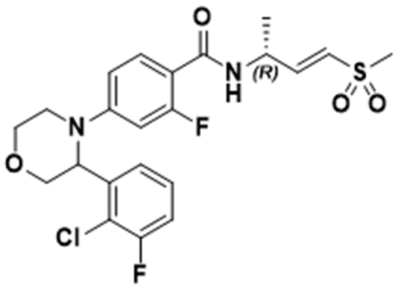
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 70) por SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2; Rt = 1,11 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}ClF_2N_2O_3S$, 482,1; m/z encontrada, 483,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,32 - 7,46 (m, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,72 - 6,80 (m, 1H), 6,66 - 6,72 (m, 1H), 4,92 (dd, *J* = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 4,72 - 4,82 (m, 1H), 3,70 - 3,82 (m, 1H), 3,36 - 3,43 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,13 - 2,49 (m, 4H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 72: 4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



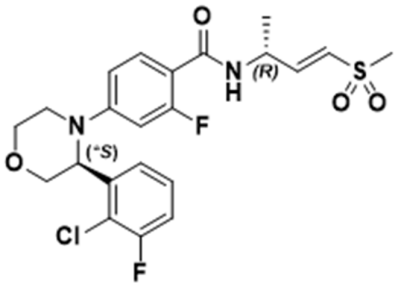
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 70) por SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2; Rt = 1,34 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}ClF_2N_2O_3S$, 482,1; m/z encontrada, 483,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,29 - 7,45 (m, 2H), 7,13 - 7,24 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,64 - 6,78 (m, 2H), 4,93 (br dd, *J* = 9,2, 4,6 Hz, 1H), 4,69 - 4,85 (m, 1H), 3,69 - 3,82 (m, 1H), 3,36 - 3,46 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,13 - 2,49 (m, 4H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 73: 4-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-(2-cloro-3-fluorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$, 484,1; m/z encontrada, 485,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 - 8,20 (m, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 2H) 7,09 - 7,17 (m, 1H), 6,55 - 6,83 (m, 4H), 5,02 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,66 - 4,82 (m, 1H), 3,94 - 4,10 (m, 2H), 3,78 - 3,88 (m, 2H), 3,71 (ddd, *J* = 12,4, 8,4, 3,9 Hz, 1H), 3,40 - 3,53 (m, 1H), 2,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,25 (dd, *J* = 7,0, 3,1 Hz, 3H).

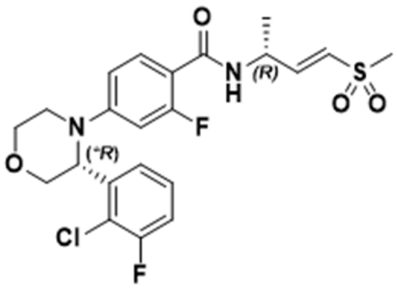
Ejemplo 74: 4-((**S*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(3-(2-cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 73) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 35 % EtOH/CO_2; Rt = 2,55 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$, 484,1; m/z encontrada, 485,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 1H), 7,20 - 7,37 (m, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 6,52 - 6,82 (m, 4H), 5,02(t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,70 - 4,81 (m, 1H), 3,96 - 4,07

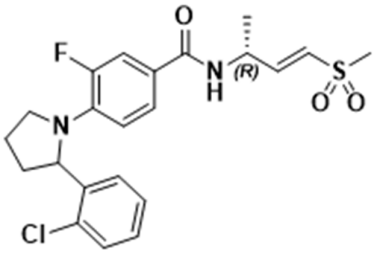
(m, 2H), 3,77 - 3,89 (m, 2H), 3,71 (ddd, *J* = 12,4, 8,2, 3,9 Hz, 1H), 3,48 (dt, *J* = 12,6, 4,3 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 75: 4-((**R*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(3-(2-cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 73) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 35 % EtOH/CO_2; Rt = 2,74 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$, 484,1; m/z encontrada, 485,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,14 (dd, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 1H) 7,44 - 7,51 (m, 1H) 7,19 - 7,34 (m, 2H) 7,10 - 7,15 (m, 1H) 6,52 - 6,80 (m, 4H) 4,99 - 5,07 (m, 1H) 4,64 - 4,82 (m, 1H) 3,98 - 4,10 (m, 2H) 3,76 - 3,91 (m, 2H) 3,71 (ddd, *J* = 12,4, 8,4, 4,0 Hz, 1H) 3,42 - 3,54 (m, 1H) 2,99 (s, 3H) 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

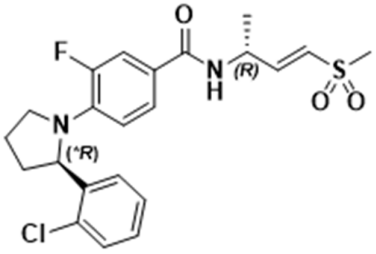
Ejemplo 76: 4-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-3-fluorobenzoato de

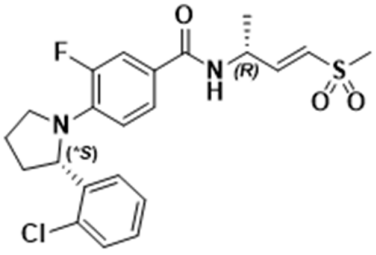
metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,42 - 7,58 (m, 3H), 7,19 - 7,32 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 6,3, 2,1 Hz, 1H), 6,65 - 6,84 (m, 2H), 6,54 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,27 - 5,36 (m, 1H), 4,70 - 4,85 (m, 1H), 3,91 - 4,02 (m, 1H), 3,59 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 2,41 - 2,48 (m, 1H), 1,84 - 2,06 (m, 2H), 1,73 - 1,83 (m, 1H), 1,27 (dd, *J* = 7,1, 1,3 Hz, 3H).

Ejemplo 77: 4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



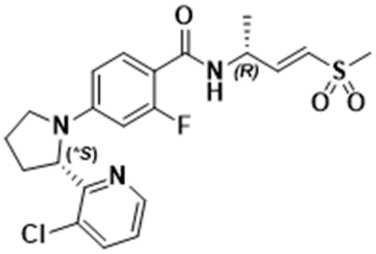
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación del ácido 4-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluorobenzoico (Etapa B) mediante SFC (Fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 3,70 min) proporcionó un intermedio que se elaboró al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,57 (m, 3H), 7,18 - 7,29 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 6,65 - 6,83 (m, 2H), 6,54 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,26 - 5,36 (m, 1H), 4,70 - 4,83 (m, 1H), 3,91 - 4,02 (m, 1H), 3,53 - 3,66 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 1,70 - 2,04 (m, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 78: 4-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación del ácido 4-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluorobenzoico (Etapa B) mediante SFC (Fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 4,70 min) proporcionó un intermedio que se elaboró al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,1 $[M+H]^+$. . ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,57 (m, 3H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,07 - 7,13 (m, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 1H), 6,65 - 6,73 (m, 1H), 6,54 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,28 - 5,34 (m, 1H), 4,72 - 4,84 (m, 1H), 3,92 - 4,02 (m, 1H), 3,52 - 3,65 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,38 - 2,48 (m, 1H), 1,84 - 2,05 (m, 2H), 1,78 (dq, *J* = 11,0, 5,6 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

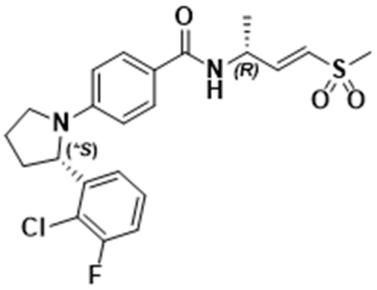
Ejemplo 79: 4-((*S)-2-(3-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-cloro-2-pirrolidin-2-il-piridina en lugar de ácido (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de ácido 4-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-

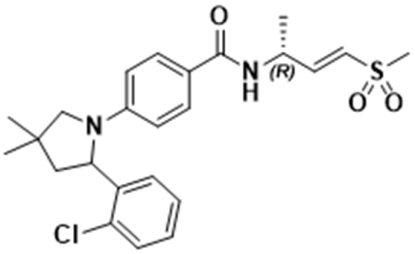
fluorobenzoico (etapa B) mediante SFC (fase estacionaria: OZ (3x25 cm); fase móvil: 35 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 8,04 min (segundo producto eluyente)) proporcionó un intermedio que se elaboró al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451,1; m/z encontrada, 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 (dd, *J* = 4,6, 1,2 Hz, 1H), 7,85 - 8,00 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 6,74 - 6,84 (m, 1H), 6,62 - 6,71 (m, 1H), 6,07 - 6,18 (m, 2H), 5,29 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 4,76 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,68 (td, *J* = 8,7, 3,9 Hz, 1H), 3,47 - 3,57 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,47 (br d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 1,90 - 1,99 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 80: 4-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



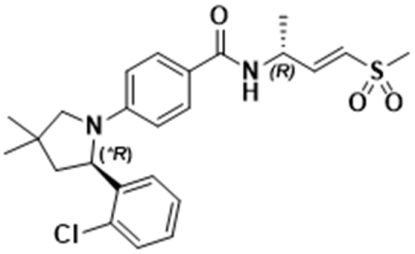
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-cloro-3-fluoro-fenil)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo (etapa A) mediante SFC (fase estacionaria: OJ (3x25 cm); fase móvil: 25 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 1,21 min (segundo producto eluyente)) proporcionó un intermedio que se elaboró al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S$, 450,1; m/z encontrada, 451,3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,20 - 7,37 (m, 2H), 6,63 - 6,91 (m, 3H), 6,36 (br d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,07 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,71 - 4,87 (m, 1H), 3,76 - 3,88 (m, 1H), 3,35 - 3,40 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,42 - 2,49 (m, 1H), 1,81 - 2,12 (m, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 81: 4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidina (Intermedio 11) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$, 460,1; m/z encontrada, 461,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,41 - 7,50 (m, 1H), 7,10 - 7,30 (m, 3H), 6,58 - 6,81 (m, 2H), 6,34 (br d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,63 - 4,87 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,40 (br d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 2,42 (br dd, *J* = 12,4, 8,0 Hz, 1H), 1,68 (br dd, *J* = 12,4, 8,0 Hz, 1H), 1,26 (dd, *J* = 7,0, 1,6 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

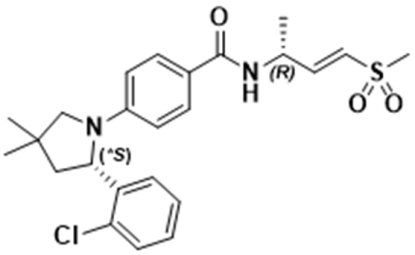
Ejemplo 82: 4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidina (Intermedio 11) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de ácido 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)benzoico (etapa B) mediante SFC (fase estacionaria: OZ (3x25 cm); fase móvil: 30 % MeOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 1,83 min) proporcionó un

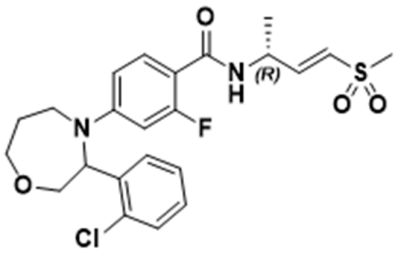
intermedio que se preparó al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$, 460,1; m/z encontrada, 461,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,40 - 7,51 (m, 1H), 7,09 - 7,30 (m, 3H), 6,59 - 6,81 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,69 - 4,87 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,42 (br dd, *J* = 12,1, 7,8 Hz, 1H), 1,68 (dd, *J* = 12,4, 7,8 Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

Ejemplo 83: 4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



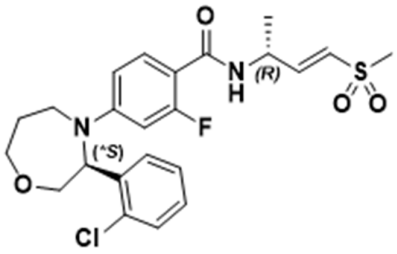
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidina (Intermedio 11) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de ácido 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)benzoico (etapa B) mediante SFC (fase estacionaria: OZ (3x25 cm); fase móvil: 30 % MeOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 2,14 min) proporcionó un intermedio que se preparó al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}ClN_2O_3S$, 460,1; m/z encontrada, 461,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,40 - 7,53 (m, 1H), 7,09 - 7,29 (m, 3H), 6,54 - 6,84 (m, 2H), 6,34 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,09 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,65 - 4,85 (m, 1H), 3,60 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,40 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,42 (dd, *J* = 12,4, 7,6 Hz, 1H), 1,68 (dd, *J* = 12,6, 7,9 Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

Ejemplo 84: 4-(3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepano (Intermedio 12) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 - 8,00 (m, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 2H), 7,31 - 7,37 (m, 3H), 6,73 - 6,82 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,96 (s, 1H),4.72 - 4,79 (m, 1H), 4,10 - 4,19 (m, 2H), 3,93 - 4,05 (m, 2H), 3,74 - 3,82 (m, 1H), 3,53 - 3,61 (m, 1H), 2,99 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,75 - 1,89 (m, 2H), 1,24 - 1,28 (m, 3H).

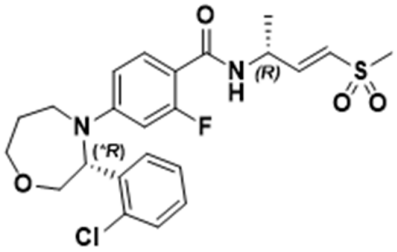
Ejemplo 85: 4-((*S)-3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepano (Intermedio 12) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de ácido 4-(3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluorobenzoico (etapa B) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2; Rt = 1,95 min) proporcionó un intermedio que se elaboró al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (dd, *J* = 3,2, 7,9 Hz, 1H), 7,45 - 7,56 (m, 2H), 7,31 - 7,37

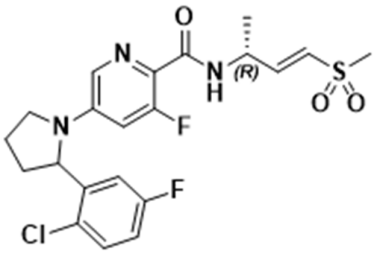
(m, 3H), 6,73 - 6,81 (m, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 1H), 6,27 -6.42 (m, 2H), 4,96 (dd, *J* = 5,0, 10,4 Hz, 1H), 4,69 - 4,82 (m, 1H), 4,09 - 4,21 (m, 2H), 3,91 - 4,07 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 10,5, 13,6 Hz, 1H), 3,50 - 3,64 (m,1H), 2,99 (s, 3H), 1,71 - 1,89 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 86: 4-((*R*)-3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



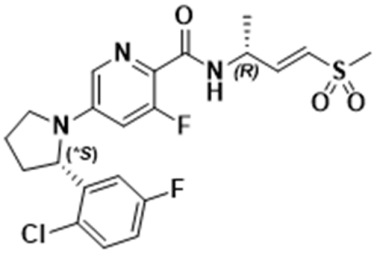
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepano (Intermedio 12) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de ácido 4-(3-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluorobenzoico (etapa B) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2; Rt = 2,19 min) proporcionó un intermedio que se elaboró al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (dd, *J* = 3,1, 8,0 Hz, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 2H), 7,31 - 7,38 (m, 3H), 6,73 - 6,81 (m, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 1H), 6,36 - 6,42 (m, 1H), 6,27 - 6,35 (m, 1H), 4,96 (dd, *J* = 5,0, 10,4 Hz, 1H), 4,70 - 4,81 (m, 1H), 4,09 - 4,21 (m, 2H), 3,92 - 4,07 (m, 2H), 3,78 (dd, *J* = 10,5, 13,5 Hz, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,82 (br s, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 87: 5-(2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$, 469,1; m/z encontrada, 470,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (dd, *J* = 8,5, 3,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 7,45 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,20 (td, *J* = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 6,62 - 6,85 (m, 3H), 5,13 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,79 (m, 1H), 3,88 - 3,97 (m, 1H), 3,41 - 3,55 (m, 1H), 2,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,82 - 2,13 (m, 4H), 1,22 - 1,33 (m, 3H).

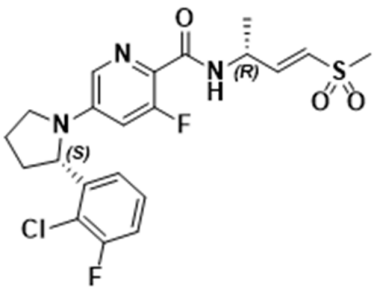
Ejemplo 88: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 87) por SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 12,9 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$, 469,1; m/z encontrada, 470,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* =8.5 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,47 (br s, 1H), 7,20 (td, *J* = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 6,74 - 6,83 (m, 1H), 6,61 - 6,72 (m, 2H), 5,13 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,69 - 4,79 (m,

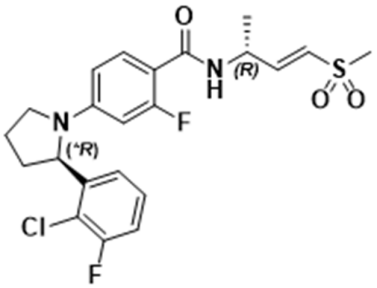
1H), 3,88 - 3,98 (m, 1H), 3,42 - 3,53 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,83 - 2,11 (m, 4H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 89: 5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



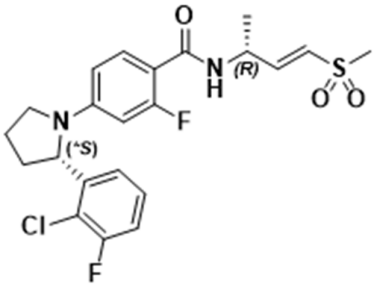
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 13,0 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$, 469,1; m/z encontrada, 470,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (br s, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,74 - 6,82 (m, 1H), 6,59 - 6,74 (m, 2H), 5,11 - 5,29 (m, 1H), 4,64 - 4,85 (m, 1H), 3,74 - 3,98 (m, 1H), 3,43 - 3,61 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,51 - 2,61 (m, 1H), 2,01 - 2,13 (m, 1H), 1,86 - 2,01 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 90: 4-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AY-H (3x25 cm); Fase móvil: 70 % EtOH/CO_2; Rt = 5,50 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (br dd, *J* = 7,9, 3,4 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 2H), 6,86 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,63 - 6,82(m, 2H), 6,10 - 6,23 (m, 2H), 5,07 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,69 - 4,83 (m, 1H), 3,73 - 3,85 (m, 1H), 3,38 - 3,52 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,50-2.42 (m, 1H), 1,81 - 2,11 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

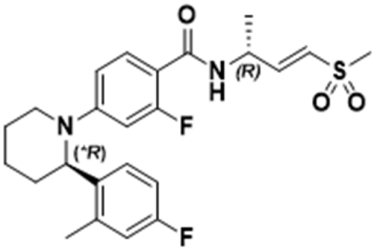
Ejemplo 91: 4-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-

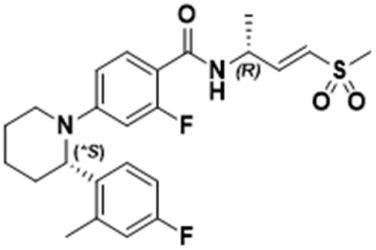
(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AY-H (3x25 cm); Fase móvil: 70 % EtOH/CO_2; Rt = 13,8 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (dd, *J* = 8,0, 3,5 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 2H), 6,86 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 1H), 6,63 - 6,72 (m, 1H), 6,09 - 6,24 (m, 2H), 5,07 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,70 - 4,82 (m, 1H), 3,74 - 3,84 (m, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,98 - 2,11 (m, 1H), 1,82 - 1,97 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 92: 2-Fluoro-4-((**R*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



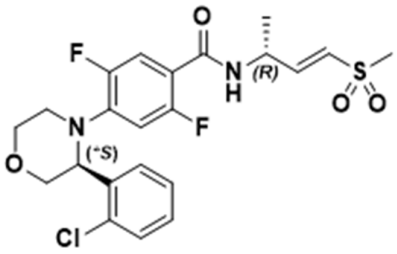
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 2-fluoro-4-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 1,50 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3S$, 462,2; m/z encontrada 463,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,01 - 8,09 (m, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 6,85 (dt, *J* = 2,8, 8,6 Hz, 1H), 6,72 - 6,80 (m, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 1H), 6,46 - 6,59 (m, 2H), 4,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,69 - 4,79 (m, 1H), 3,50 - 3,58 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,93 - 2,04 (m, 1H), 1,80 - 1,91 (m, 1H), 1,64 - 1,79 (m, 2H), 1,47 - 1,59 (m, 2H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 93: 2-Fluoro-4-((*S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 2-fluoro-4-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 2,03 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}F_2N_2O_3S$, 462,2; m/z encontrada 463,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (dd, *J* = 2,8, 7,9 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 6,85 (dt, *J* = 2,7, 8,6 Hz, 1H), 6,79 - 6,72 (m,1H), 6,70 - 6,64 (m, 1H), 6,59 - 6,54 (m, 1H), 6,49 (dd, *J* = 2,0, 15,1 Hz, 1H), 4,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,79 - 4,69 (m, 1H), 3,60 - 3,46 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,98 (br dd, *J* = 7,4, 12,9 Hz, 1H), 1,85 (br dd, *J* = 6,1, 12,1 Hz, 1H), 1,72 (dt, *J* = 6,9, 13,9 Hz, 2H), 1,57 - 1,48 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

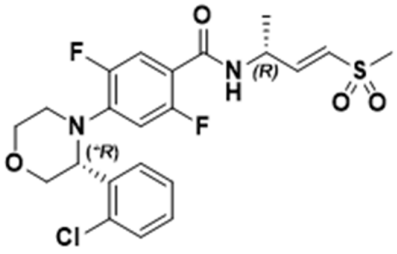
Ejemplo 94: 4-((*S)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2,5-difluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-(2-clorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de

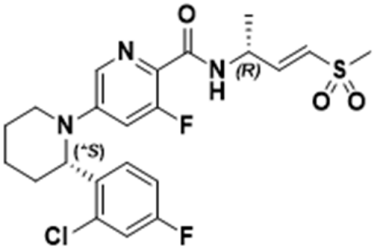
metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y $Pd_2(dba)_3$/XantPhos en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(3-(2-clorofenil)morfolino)-2,5-difluoro-*N* -((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 23 % MeOH/CO_2; Rt = 5,20 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$, 484,1; m/z encontrada, 485,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38 - 7,47 (m, 3H), 7,20 - 7,26 (m, 2H), 6,64 - 6,76 (m, 3H), 4,68 - 4,81 (m, 2H), 3,81 - 3,97 (m, 3H), 3,37 - 3,44 (m, 2H), 2,99 (s, 4H), 1,23 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 95: 4-((**R*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2,5-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



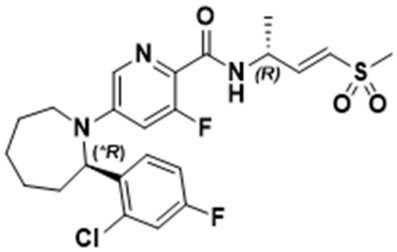
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-(2-clorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y $Pd_2(dba)_3$/XantPhos en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(3-(2-clorofenil)morfolino)-2,5-difluoro-*N* -((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 23 % MeOH/CO_2; Rt = 6,20 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_4S$, 484,1; m/z encontrada, 485,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,49 (m, 3H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 6,59 - 6,80 (m, 3H), 4,67 - 4,83 (m, 2H), 3,78 - 3,99 (m, 3H), 3,35 - 3,47 (m, 2H), 2,99 (s, 4H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 96: 5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WK (3 x 25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 11,8 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3S$, 483,1; m/z encontrada, 484,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1H), 7,00 - 7,17 (m, 2H), 6,72 - 6,81 (m, 1H), 6,59 - 6,70 (m, 1H), 5,14 (br t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,73 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,70 - 3,79 (m, 1H), 3,58 - 3,68 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,04 - 2,15 (m, 1H), 1,88 - 1,97 (m, 1H), 1,71 - 1,87 (m, 2H), 1,55 (br d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 1,26 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

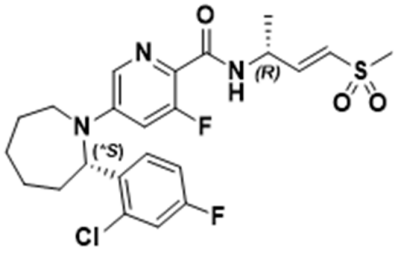
Ejemplo 97: 5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)azepano (Intermedio 13) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-

fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 25 % EtOH/CO_2; Rt = 5,71 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClF_2N_3O_3S$, 497,0; m/z encontrada, 498,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,64 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 1H), 7,17 - 7,23 (m, 1H), 6,87 (br d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 6,74 - 6,82 (m, 1H), 6,60 - 6,70 (m, 1H), 4,68 - 4,85 (m, 2H), 4,01 (br dd, *J* = 15,3, 3,2 Hz, 1H), 3,79 (br dd, *J* = 15,6, 10,2 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,22 - 2,36 (m, 1H), 1,71 - 2,12 (m, 4H), 1,30 - 1,57 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

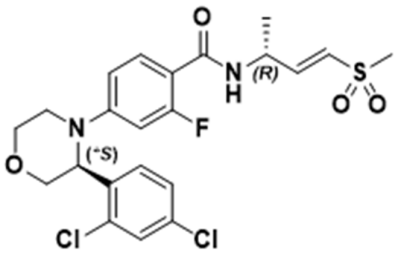
Ejemplo 98: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)azepano (Intermedio 13) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 25 % EtOH/CO_2; Rt = 9,20 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClF_2N_3O_3S$, 497,0; m/z encontrada, 498,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (br s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 1H), 7,20 (td, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,87 (br d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,73 - 6,79 (m, 1H), 6,61 - 6,68 (m, 1H), 4,69 - 4,85 (m, 2H), 4,00 (br

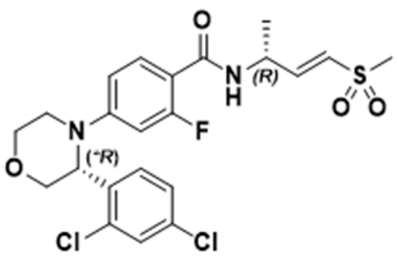
dd, J = 15,3, 3,9 Hz, 1H), 3,79 (br dd, J = 15,4, 10,1 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,24 - 2,35 (m, 1H), 1,72 - 2,04 (m, 4H), 1,31 - 1,55 (m, 3H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 99: 4-((*S)-3-(2,4-diclorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



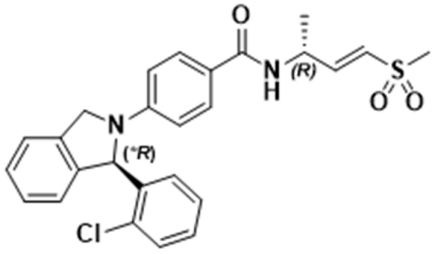
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-(2,4-diclorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(3-(2,4-diclorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % MeOH/CO_2; Rt = 6,92 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}Cl_2FN_2O_4S$, 500,1; m/z encontrada, 501,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,18 (dd, *J* = 7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,43 - 7,52 (m, 1H), 7,23 - 7,36 (m, 2H), 6,65 - 6,82 (m, 2H), 6,55 - 6,65 (m, 2H), 4,95 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,68 - 4,81 (m, 1H), 3,95 - 4,07 (m, 2H), 3,64 - 3,89 (m, 3H), 3,45 (dt, *J* = 12,8, 4,3 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 100: 4-((*R)-3-(2,4-diclorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-(2,4-diclorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(3-(2,4-diclorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % MeOH/CO_2; Rt = 10,1 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}Cl_2FN_2O_4S$, 500,1; m/z encontrada, 501,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,48 (br t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 2H), 6,66 - 6,81 (m, 2H), 6,55 - 6,64 (m, 2H), 4,94 (br s, 1H), 4,74 (br dd, *J* = 11,2, 6,1 Hz, 1H), 3,96 - 4,11 (m, 2H), 3,64 - 3,90 (m, 3H), 3,40 - 3,51 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,26 (br d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

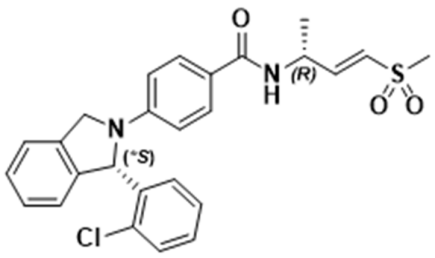
Ejemplo 101: 4-((**R*)-1-(2-Clorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 1-(2-clorofenil)isoindolina (Intermedio 16) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(1-(2-clorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) a través de SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 48 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 2,98 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}ClN_2O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,47 - 7,60 (m, 2H), 7,10 - 7,41 (m, 6H), 6,65 - 6,85 (m, 2H), 6,55 (br d, *J* = 8,4 Hz,

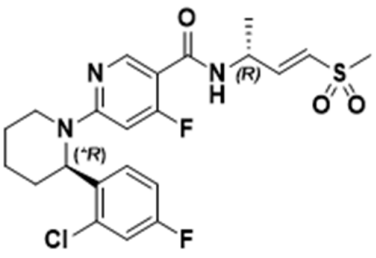
2H), 6,47 (br s, 1H), 5,17 (br d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,72 - 4,90 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,26 (br d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 102: 4-((**S*)-1-(2-Clorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



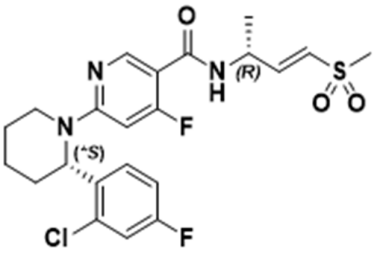
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 1-(2-clorofenil)isoindolina (Intermedio 16) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(1-(2-clorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) a través de SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 48 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 4,60 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{25}ClN_2O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (br d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,13 - 7,39 (m, 6H), 6,63 - 6,82 (m, 2H), 6,55 (br d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,47 (br s, 1H), 5,11 - 5,23 (m, 1H), 4,74 - 4,88 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 103: 6-((**R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 6-bromo-4-fluoronicotinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 6-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 8,10 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3S$, 483,1; m/z encontrada, 484,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 8,27 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 7,10 (td, *J* = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 6,67 - 6,82 (m, 2H), 6,43 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,67 (br t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,67 - 4,81 (m, 1H), 4,21 (br dd, *J* = 13,2, 3,8 Hz, 1H), 3,52 (td, *J* = 12,3, 4,8 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,83 - 2,09 (m, 3H), 1,52 - 1,77 (m, 2H), 1,36 - 1,49 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

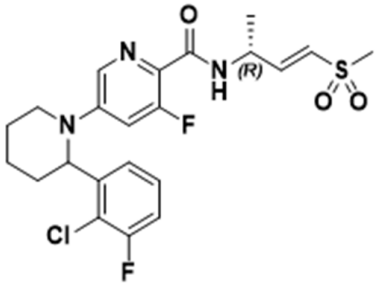
Ejemplo 104: 6-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 6-bromo-4-fluoronicotinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 6-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 12,0 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3S$, 483,1; m/z encontrada, 484,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 8,25 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* =

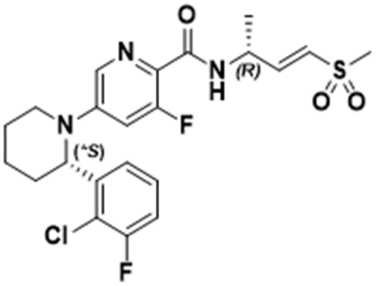
8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,7, 6,2 Hz, 1H), 7,10 (td, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,66 - 6,82 (m, 2H), 6,41 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,64 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,67 - 4,80 (m, 1H), 4,16 - 4,29 (m, 1H), 3,52 (td, *J* = 12,5, 4,8 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,84 - 2,12 (m, 3H), 1,52 - 1,76 (m, 2H), 1,37 - 1,51 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 105: 5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



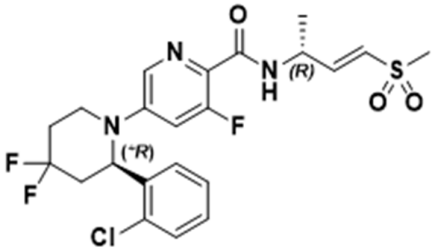
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3S$, 483,1; m/z encontrada, 484,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (dd, *J* = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 7,73 (br d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 2H), 7,03 - 7,13 (m, 2H), 6,71 - 6,80 (m, 1H), 6,62 - 6,69 (m, 1H), 5,23 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,73 (ddt, *J* = 8,4, 7,1, 3,5, 3,5 Hz, 1H), 3,77 (dt, *J* = 12,7, 5,1 Hz, 1H), 3,57 - 3,68 (m, 1H), 2,98 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 2,13 (dddd, *J* = 13,7, 9,7, 5,5, 4,3 Hz, 1H), 1,72 - 1,99 (m, 3H), 1,43 - 1,64 (m, 2H), 1,20 - 1,31 (m, 3H).

Ejemplo 106: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 105) por SFC (Fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 46 % EtOH/CO_2; Rt = 9,94 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClF_2N_3O_3S$, 483,1; m/z encontrada, 484,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 2H), 7,01 - 7,15 (m, 2H), 6,72 - 6,81 (m, 1H), 6,59 - 6,71 (m, 1H), 5,23 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,79 (m, 1H), 3,77 (dt, *J* = 12,7, 5,0 Hz, 1H), 3,57 - 3,69 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,06 - 2,20 (m, 1H), 1,72 - 2,00 (m, 3H), 1,43 - 1,65 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

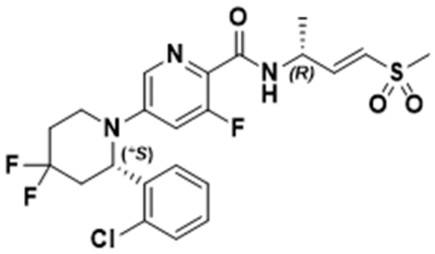
Ejemplo 107: 5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidina (Intermedio 9) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 38 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 7,50 min)

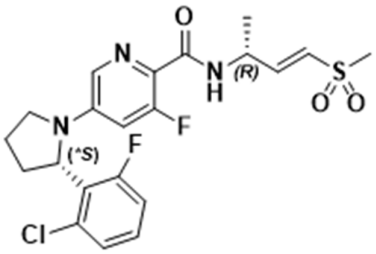
proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_3S$, 501,1; m/z encontrada, 502,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,56 (m, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 2,2, 14,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 5,23 - 5,14 (m, 1H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 2H), 3,01 - 2,96 (m, 3H), 2,68 - 2,57 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 3H), 1,29 - 1,22 (m, 3H).

Ejemplo 108: 5-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



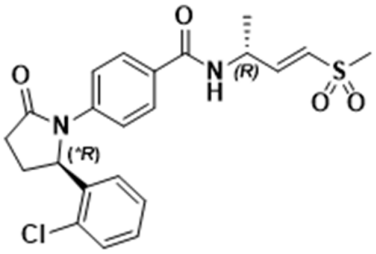
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidina (Intermedio 9) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 38 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 10,8 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_3S$, 501,1; m/z encontrada, 502,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,55 (m, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 4H), 6,79 - 6,71 (m, 1H), 6,70 - 6,62 (m,1H), 5,25 - 5,15 (m, 1H), 4,79 - 4,65 (m, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 2H), 3,00 - 2,94 (m, 3H), 2,68 - 2,56 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 109: 5-((*S)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 7,82 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$, 469,1; m/z encontrada, 470,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 7,14 - 7,25 (m, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 1H), 6,61 - 6,70 (m, 2H), 5,38 (t, *J* = 6,75 Hz, 1H), 4,65 - 4,80 (m, 1H), 3,52 - 3,66 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,53 - 2,62 (m, 1H), 1,95 - 2,22 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

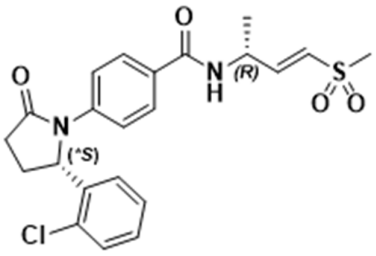
Ejemplo 110: 4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-ona (Intermedio 19) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y XantPhos/$Pd_2(dba)_3$ en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt =

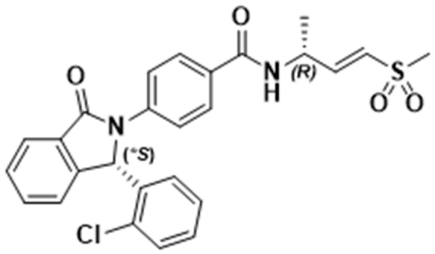
6,67 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClN_2O_4S$, 446,1; m/z encontrada, 447,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,44 - 7,57 (m, 3H), 7,15 - 7,30 (m, 3H), 6,68 - 6,82 (m, 2H), 5,76 - 5,86 (m, 1H), 4,79 (td, *J* = 6,8, 3,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,59 - 2,75 (m, 3H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 111: 4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



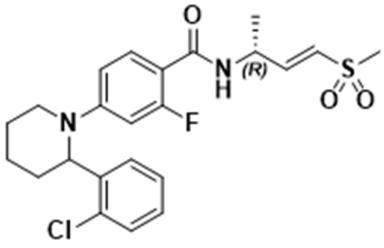
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-(2-clorofenil)pirrolidin-2-ona (Intermedio 19) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y XantPhos/$Pd_2(dba)_3$ en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 8,96 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClN_2O_4S$, 446,1; m/z encontrada, 447,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,44 - 7,57 (m, 3H), 7,13 - 7,31 (m, 3H), 6,66 - 6,82 (m, 2H), 5,82 (dd, *J* = 7,3, 4,8 Hz, 1H), 4,79 (td, *J* = 7,3, 3,8 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,58 - 2,72 (m, 3H), 1,82 - 1,92 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 112: 4-((**S*)-1-(2-Clorofenil)-3-oxoisoindolin-2-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 3-(2-clorofenil)isoindolin-1-ona (Intermedio 20) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y XantPhos/$Pd_2(dba)_3$ en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de ácido 4-(1-(2-clorofenil)-3-oxoisoindolin-2-il)benzoico (Etapa B) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); fase móvil: 45 % MeOH/CO_2; Rt = 8,17 min (segundo producto de elución))) proporcionó un intermedio que se preparó al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{26}H_{23}ClN_2O_4S$, 494,1; m/z encontrada, 495,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,82 - 8,02 (m, 3H), 7,70 - 7,81 (m, 2H), 7,54 - 7,69 (m, 3H), 7,37 - 7,52 (m, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 1H), 7,04 - 7,35 (m, 2H), 6,68 - 6,97 (m, 3H), 4,80 (td, *J* = 7,2, 3,7 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

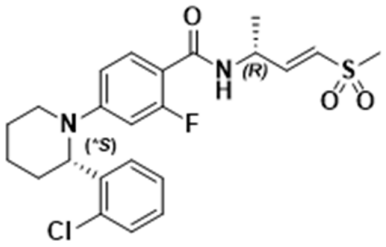
Ejemplo 113: 4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2-clorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 – 7,72 (m, 1H), 7,39 (ddt, *J* = 7,4, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 7,24 – 7,08 (m, 3H), 6,93 (ddd, *J* = 15,1, 4,6, 1,4 Hz, 1H), 6,62 – 6,44 (m, 3H), 6,38 (ddd, *J* = 16,7, 6,2, 2,4 Hz, 1H), 5,09 (td, *J* = 5,8,

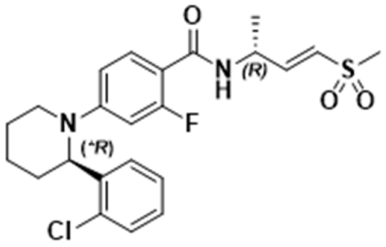
3,8 Hz, 1H), 5,05 – 4,92 (m, 1H), 3,74 – 3,57 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,18 (dq, *J* = 12,7, 6,0 Hz, 1H), 2,06 – 1,80 (m, 3H), 1,72 – 1,52 (m, 3H), 1,40 (dd, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 3H).

Ejemplo 114: 4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación 4-(2-(2-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 113) mediante SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 18 % MeOH/CO_2; Rt = 3,31 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,40 (dt, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 3H), 6,93 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,62 – 6,42 (m, 3H), 6,37 (dd, *J* = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,09 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,05 – 4,93 (m, 1H), 3,72 – 3,58 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 2,02 – 1,81 (m, 3H), 1,67 – 1,61 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

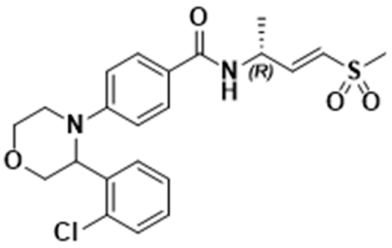
Ejemplo 115: 4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 113) mediante SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 18 % MeOH/CO_2; Rt = 3,95 min). MS (ESI): masa

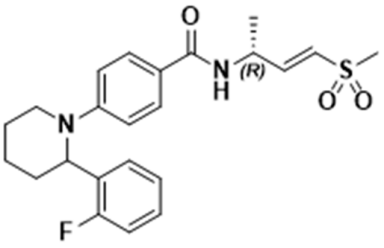
calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 (dd, *J* = 9,7, 8,9 Hz, 1H), 7,39 (dt, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 3H), 6,93 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,61 – 6,43 (m, 3H), 6,38 (dd, *J* = 16,7, 2,5 Hz, 1H), 5,10 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,04 – 1,83 (m, 4H), 1,64 (dt, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 2H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 116: 4-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2-clorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_2O_4S$, 448,1; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 – 7,51 (m, 2H), 7,37 (dt, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,19 – 7,05 (m, 2H), 6,96 – 6,80 (m, 3H), 6,47 (ddd, *J* = 15,2, 5,7, 1,7 Hz, 1H), 6,03 (dd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 5,09 – 4,84 (m, 2H), 4,16 – 3,92 (m, 3H), 3,78 – 3,60 (m, 2H), 3,35 (ddd, *J* = 12,0, 8,0, 3,8 Hz, 1H), 2,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,40 (dd, *J* = 7,1, 2,4 Hz, 3H).

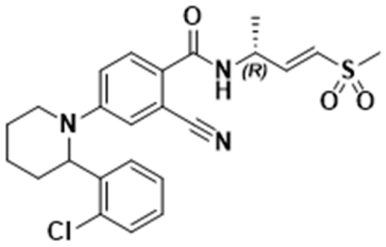
Ejemplo 117: 4-(2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI):

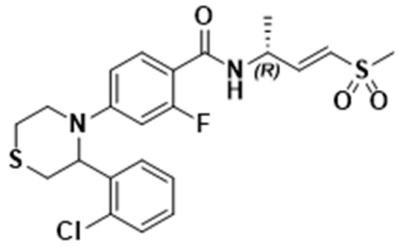
masa calculada para $C_{23}H_{27}FN_2O_3S$, 430,2; m/z encontrada, 431,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,23 – 6,88 (m, 5H), 6,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,48 (ddd, *J* = 15,1, 4,0, 1,7 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,10 – 4,90 (m, 2H), 3,58 (dd, *J* = 6,6, 5,4 Hz, 2H), 2,94 (d, *J* = 1,0 Hz, 3H), 2,19 – 1,81 (m, 4H), 1,66 – 1,59 (m, 2H), 1,41 (dd, *J* = 7,1, 2,2 Hz, 3H).

Ejemplo 118: 4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-ciano-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



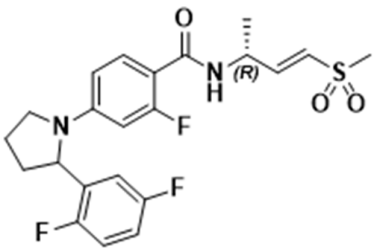
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2-clorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-cianobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{26}ClN_3O_3S$, 471,1; m/z encontrada, 472,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (dd, *J* = 8,9, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dt, *J* = 7,2, 1,1 Hz, 1H), 7,18 – 7,06 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 2H), 6,56 (ddd, *J* = 15,1, 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,25 – 6,13 (m, 1H), 5,04 (td, *J* = 5,8, 1,5 Hz, 1H), 4,95 (tdd, *J* = 7,1, 4,8, 1,8 Hz, 1H), 3,70 – 3,49 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,25 – 2,07 (m, 1H), 2,06 – 1,80 (m, 3H), 1,72 – 1,50 (m, 2H), 1,41 (dd, *J* = 7,1, 1,4 Hz, 3H).

Ejemplo 119: 4-(3-(2-Clorofenil)tiomorfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



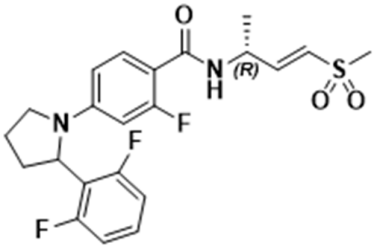
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 3-(2-clorofenil)tiomorfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_3S_2$, 482,1; m/z encontrada, 483,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (td, *J* = 9,2, 1,7 Hz, 1H), 7,40 (dt, *J* = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 7,1, 2,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 6,90 (ddd, *J* = 15,1, 4,6, 1,7 Hz, 1H), 6,60 – 6,49 (m, 2H), 6,45 (ddd, *J* = 15,1, 2,6, 1,7 Hz, 1H), 6,31 (ddd, *J* = 16,3, 7,6, 2,5 Hz, 1H), 5,22 – 5,14 (m, 1H), 5,02 – 4,91 (m, 1H), 4,11 – 3,80 (m, 2H), 3,20 – 2,92 (m, 4H), 2,90 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,38 (dd, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 3H).

Ejemplo 120: 4-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



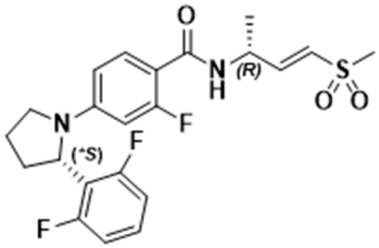
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2,5-difluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,11 – 6,99 (m, 1H), 6,97 – 6,83 (m, 2H), 6,67 – 6,51 (m, 2H), 6,47 (dt, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 6,30 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,15 – 6,04 (m, 1H), 5,06 – 4,89 (m, 2H), 3,70 (td, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 3,52 – 3,35 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,54 – 2,34 (m, 1H), 2,16 – 1,90 (m, 3H), 1,38 (dd, *J* = 7,1, 2,2 Hz, 3H).

Ejemplo 121: 4-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



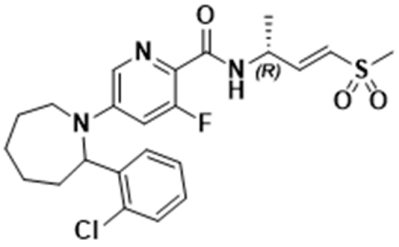
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2,6-difluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 – 7,72 (m, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 1H), 6,95 – 6,77 (m, 3H), 6,58 – 6,41 (m, 2H), 6,29 (dt, *J* = 8,9, 2,7 Hz, 1H), 6,10 (ddd, *J* = 16,3, 3,9, 2,3 Hz, 1H), 5,28 – 5,11 (m, 1H), 5,06 – 4,87 (m, 1H), 3,67 – 3,44 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,29 – 2,01 (m, 3H), 1,37 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 3H).

Ejemplo 122: 4-((**S*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



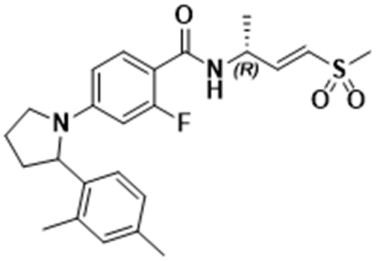
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2,6-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 121) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 30 % EtOH/CO_2; Rt = 5,26 min (primer producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,87 – 7,75 (m, 1H), 7,19 (tt, *J* = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 3H), 6,57 – 6,40 (m, 2H), 6,29 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 16,2, 2,4 Hz, 1H), 5,22 (dd, *J* = 7,9, 4,3 Hz, 1H), 5,03 – 4,94 (m, 1H), 3,70 – 3,57 (m, 1H), 3,57 – 3,45 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,60 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,02 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 123: 5-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)azepano en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_3O_3S$, 479,1; m/z encontrada, 480,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 – 7,56 (m, 2H), 7,42 (dt, *J* = 7,0, 1,9 Hz, 1H), 7,25 – 7,16 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 6,9, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (dt, *J* = 15,1, 4,7 Hz, 1H), 6,63 – 6,39 (m, 2H), 4,98 – 4,81 (m, 2H), 3,93 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 15,5, 11,2 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,19 – 1,86 (m, 3H), 1,79 – 1,32 (m, 7H).

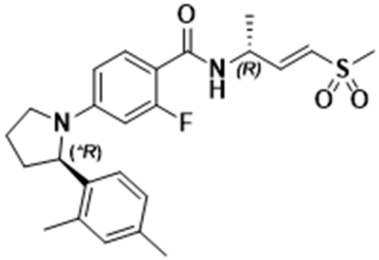
Ejemplo 124: 4-(2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2,4-dimetilfenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$, 444,2; m/z encontrada, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,98 – 6,81 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,60 – 6,41 (m, 2H),

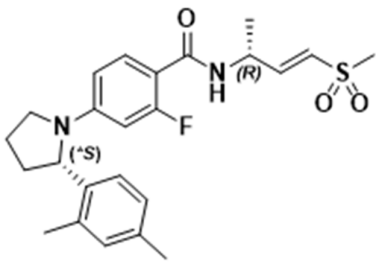
6,23 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,03 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,05 – 4,93 (m, 1H), 4,88 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,72 (td, *J* = 8,5, 3,6 Hz, 1H), 3,56 – 3,40 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,39 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,88 (ddd, *J* = 11,5, 5,6, 2,5 Hz, 1H), 1,38 (dd, *J* = 7,1, 2,5 Hz, 3H).

Ejemplo 125: 4-((**R*)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



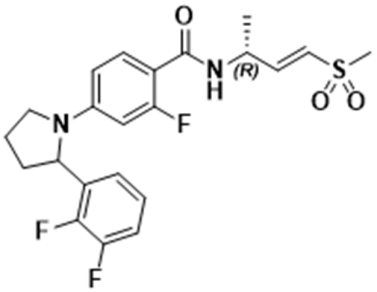
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2,4-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 124) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 30 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 2,94 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$, 444,2; m/z encontrada, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,82 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,59 – 6,40 (m, 2H), 6,29 – 6,16 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,04 – 4,94 (m, 1H), 4,89 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 3,73 (ddd, *J* = 10,0, 7,2, 3,7 Hz, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,39 (s, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,15 – 1,99 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 126: 4-((**S*)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



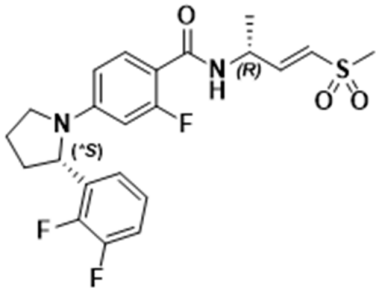
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2,4-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 124) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 30 % iPrOH/CO_2; Rt = 3,60 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{29}FN_2O_3S$, 444,2; m/z encontrada, 445,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,82 (m, 2H), 6,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,62 – 6,42 (m, 2H), 6,30 – 6,15 (m, 1H), 6,03 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,04 – 4,94 (m, 1H), 4,88 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 3,77 – 3,66 (m, 1H), 3,53 – 3,42 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,39 (s, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,14 – 2,00 (m, 2H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 127: 4-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



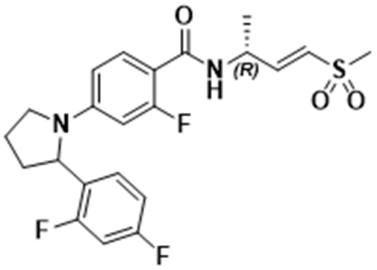
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2,3-difluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 (td, *J* = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 7,13 – 7,00 (m, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 2H), 6,76 – 6,67 (m, 1H), 6,62 – 6,40 (m, 2H), 6,35 – 6,24 (m, 1H), 6,16 – 6,05 (m, 1H), 5,08 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,04 – 4,94 (m, 1H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 3,54 – 3,41 (m, 1H), 2,92 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2,55 – 2,39 (m, 1H), 2,17 – 1,95 (m, 3H), 1,39 (dd, *J* = 7,1, 2,0 Hz, 3H).

Ejemplo 128: 4-((**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 127) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 30 % de *i*PrOH/CO_2; Rt = 3,34 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,06 (dtd, *J* = 9,7, 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,00 – 6,84 (m, 2H), 6,69 (ddt, *J* = 7,9, 6,3, 1,6 Hz, 1H), 6,61 – 6,41 (m, 2H), 6,30 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 16,0, 2,3 Hz, 1H), 5,07 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,04 – 4,90 (m, 1H), 3,76 – 3,61 (m, 1H), 3,48 (td, *J* = 9,1, 6,7 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,56 – 2,37 (m, 1H), 2,17 – 1,92 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

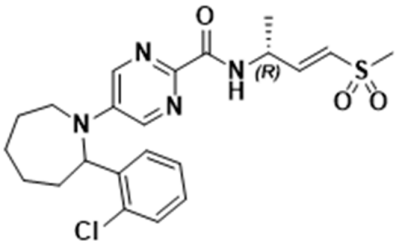
Ejemplo 129: 4-(2-(2,4-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 2-(2,4-difluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 – 7,76 (m, 1H), 7,00 – 6,80 (m, 3H), 6,79 – 6,67 (m, 1H), 6,61 – 6,41 (m, 2H), 6,30 (dt, *J* = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,10 (dt, *J* = 16,0, 2,7 Hz, 1H), 5,07 – 4,89 (m, 2H), 3,77 –

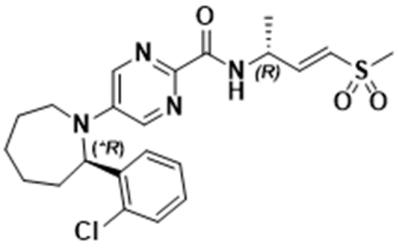
3,61 (m, 1H), 3,47 (td, *J* = 9,4, 6,9 Hz, 1H), 2,92 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2,43 (dq, *J* = 14,4, 7,8 Hz, 1H), 2,16 – 1,90 (m, 3H), 1,39 (dd, *J* = 7,1, 2,1 Hz, 3H).

Ejemplo 130: 5-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)azepano en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$, 462,2; m/z encontrada, 463,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,47 - 7,57 (m, 1H), 7,23 - 7,38 (m, 3H), 6,72 - 6,83 (m, 1H), 6,62 - 6,70 (m, 1H), 4,68 - 4,92 (m, 2H), 4,13 (br dd, *J* = 15,4, 3,8 Hz, 1H), 3,81 (br dd, *J* = 15,6, 10,4 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 2,26 - 2,33 (m, 1H), 1,92 - 2,05 (m, 2H), 1,74 - 1,90 (m, 2H), 1,36 - 1,58 (m, 3H), 1,28 (dd, *J* = 7,0, 4,8 Hz, 3H).

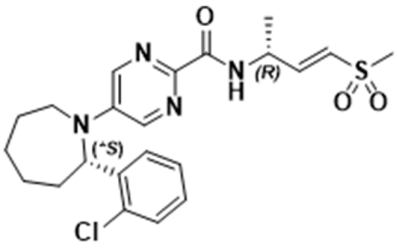
Ejemplo 131: 5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación 5-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (Ejemplo 130) mediante SFC

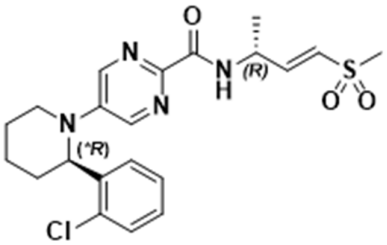
(Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2; Rt = 4,74 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$, 462,2; m/z encontrada, 463,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,47 - 7,60 (m, 1H), 7,23 - 7,38 (m, 3H), 6,74 - 6,84 (m, 1H), 6,60 - 6,72 (m, 1H) 4,71 - 4,87 (m, 2H), 4,13 (br dd, *J* = 15,5, 3,8 Hz, 1H), 3,81 (br dd, *J* = 15,4, 10,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,26 - 2,34 (m, 1H), 1,91 - 2,06 (m, 2H), 1,72 - 1,91 (m, 2H), 1,35 - 1,60 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 132: 5-((**S*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



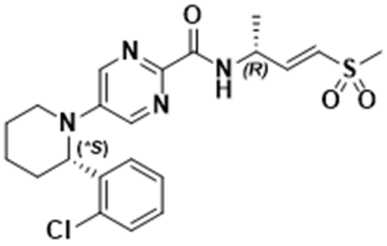
El compuesto del título se preparó mediante la separación 5-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (Ejemplo 130) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2; Rt = 7,62 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$, 462,2; m/z encontrada, 463,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,46 - 7,58 (m, 1H), 7,20 - 7,41 (m, 3H), 6,73 - 6,80 (m, 1H), 6,62 - 6,69 (m, 1H) 4,68 - 4,89 (m, 2H), 4,13 (br dd, *J* = 15,7, 4,1 Hz, 1H), 3,81 (br dd, *J* = 15,6, 10,5 Hz, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,29 - 2,38 (m, 1H), 1,91 - 2,06 (m, 2H), 1,74 - 1,90 (m, 2H), 1,35 - 1,59 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 133: 5-((**R*)-2-(2-Clorofenil) piperidin-1-il)-*N*-((*R*, *E*)-4-(metilsulfonil) pero-3-en-2-il) pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil) piperidin-1-il)-*N*-((*R, E)*-4-(metilsulfonil) pero-3-en-2-il) pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 9,92 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,46 - 7,53 (m, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 3H), 6,74 - 6,82 (m, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 1H), 5,12 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,70 - 4,81 (m, 1H), 3,69 - 3,78 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,04 - 2,17 (m, 1H), 1,89 - 2,00 (m, 1H), 1,76 - 1,87 (m, 2H), 1,54 - 1,63 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

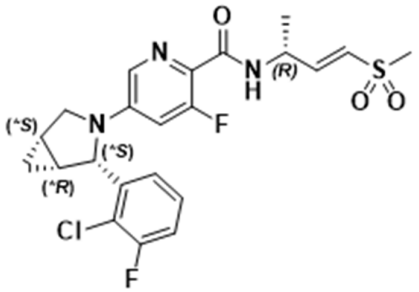
Ejemplo 134: 5-((**S*)-2-(2-Clorofenil) piperidin-1-il)-*N*-((*R*, *E*)-4-(metilsulfonil) but-3-en-2-il) pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 2-(2-clorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil) piperidin-1-il)-*N*-((*R, E)*-4-(metilsulfonil) pero-3-en-2-il) pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25

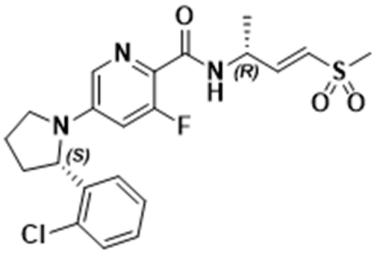
cm); Fase móvil: 50 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 13,2 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 2H), 7,47 - 7,51 (m, 1H), 7,18 - 7,29 (m, 3H), 6,73 - 6,81 (m, 1H), 6,61 - 6,71 (m, 1H), 5,12 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,68 - 4,80 (m, 1H), 3,67 - 3,78 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,06 - 2,16 (m, 1H), 1,89 - 2,01 (m, 1H), 1,74 - 1,87 (m, 2H), 1,51 - 1,64 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 135: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



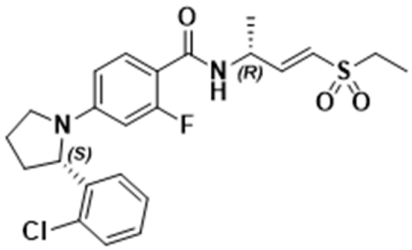
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 25) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 8,44 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}ClF_2N_3O_3S$, 481,1; m/z encontrada, 482,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 3H), 6,87 - 6,81 (m, 1H), 6,78 - 6,62 (m, 3H), 5,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,79 - 4,65 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 5,1, 9,6 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,32 - 2,26 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.67 - 0.57 (m, 1H), 0.39 - 0.29 (m, 1H).

Ejemplo 136: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451,1; m/z encontrada, 452,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,40 - 7,57 (m, 2H), 7,21 - 7,36 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 1H), 6,60 - 6,72 (m, 2H), 5,12 - 5,25 (m, 1H), 4,67 - 4,80 (m, 1H), 3,82 - 3,90 (m, 1H), 3,45 - 3,58 (m, 1H), 3,34 - 3,41 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,81 - 2,08 (m, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

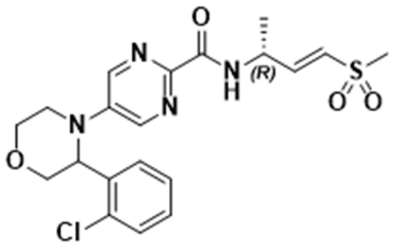
Ejemplo 137: 4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(etilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fluorobenzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo en la Etapa A y clorhidrato de (*R*,*E*)-4-(etilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 2) en lugar de (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1) en la Etapa C. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,20 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 15,2, 4,6 Hz, 1H),

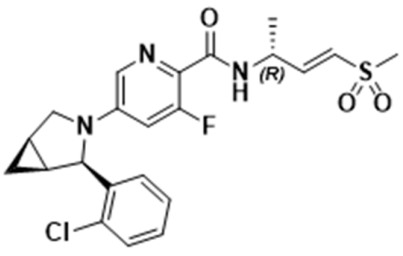
6,54 (dd, *J* = 14,7, 7,5 Hz, 1H), 6,36 (dd, *J* = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 6,25 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,06 (dd, *J* = 16,0, 2,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, *J* = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 5,03 – 4,92 (m, 1H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 3,55 – 3,46 (m, 1H), 2,97 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,13 – 1,95 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,30 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 138: 5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



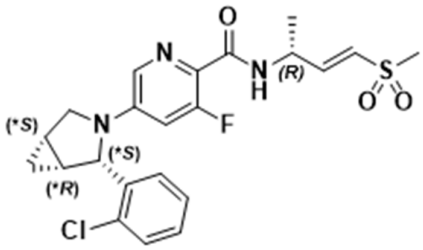
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando clorhidrato de 3-(2-clorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$, 450,1; m/z encontrada, 451,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (s, 2H), 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (ddd, *J* = 7,9, 4,4, 1,4 Hz, 1H), 7,31 – 7,10 (m, 3H), 6,90 (ddd, *J* = 15,1, 4,5, 1,1 Hz, 1H), 6,48 (dt, *J* = 15,1, 1,5 Hz, 1H), 5,10 – 4,88 (m, 2H), 4,26 – 3,95 (m, 3H), 3,89 – 3,72 (m, 2H), 3,54 – 3,41 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 1,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 139: 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



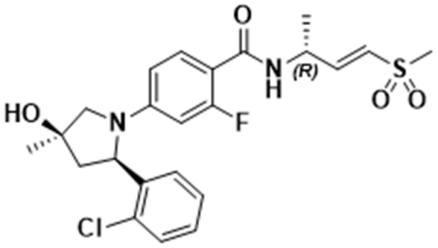
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 27) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClFN_3O_3S$, 463,1; m/z encontrada, 464,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,18 - 7,41 (m, 3H), 6,98 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,50 - 6,83 (m, 3H), 5,30 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,64 - 4,84 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H), 2,17 - 2,38 (m, 1H), 1,86 - 2,04 (m, 1H), 1,25 (dd, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 3H), 0.60 (td, *J* = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 0.35 (q, *J* = 4,1 Hz, 1H).

Ejemplo 140: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



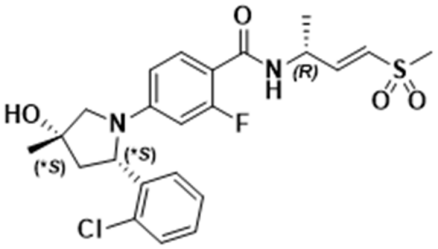
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 139) mediante SFC (Fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 36 % MeOH/CO_2; Rt = 10,5 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClFN_3O_3S$, 463,1; m/z encontrada, 464,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,20 - 7,39 (m, 3H), 6,98 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,56 - 6,83 (m, 3H), 5,30 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,63 - 4,80 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,21 - 2,35 (m, 1H), 1,87 - 2,02 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.53 - 0.65 (m, 1H), 0.26 - 0.40 (m, 1H).

Ejemplo 141: 4-(*rac*-(2**R*,4**R*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-(2-clorofenil)-3-metil-pirrolidin-3-ol (Intermedio 18) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa A) mediante RP-HPLC (35-65 % de ACN en 10 mM de NH_4HCO_3 acuoso (segundo producto de elución)) proporcionó el racemato *cis* que se elaboró al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (br t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,53 (m, 2H), 7,13 - 7,29 (m, 3H), 6,62 - 6,85 (m, 2H), 6,00 - 6,20 (m, 2H), 5,00 (dd, *J* = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 4,61 - 4,84 (m, 2H), 3,71 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,53 - 2,60 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

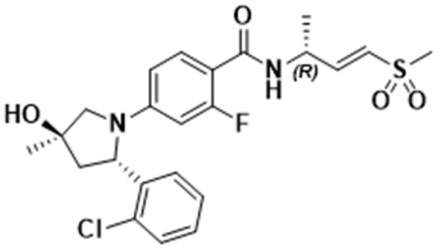
Ejemplo 142: 4-((2**S*,4**S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(*rac*-(2**R*,4**R*)-2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida

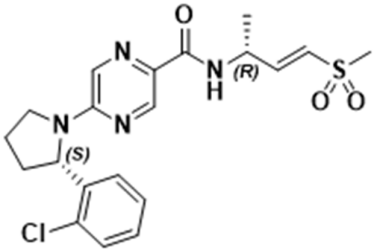
(Ejemplo 141) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 40 % MeOH/CO_2; Rt = 6,95 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (dd, *J* = 8,0, 3,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,18 - 7,29 (m, 3H), 6,63 - 6,83 (m, 2H), 6,02 - 6,20 (m, 2H), 5,00 (dd, *J* = 9,1, 3,2 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,72 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,42 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,53 - 2,62 (m, 1H), 1,99 (dd, *J* = 12,8, 3,1 Hz, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 143: 4-(*rac*-(2**S*,4**R*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-(2-clorofenil)-3-metil-pirrolidin-3-ol (Intermedio 18) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa A) mediante RP-HPLC (35-65 % de ACN en 10 mM de NH_4HCO_3 acuoso (primer producto de elución)) proporcionó el racemato *trans* que se elaboró al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,88 - 7,98 (m, 1H), 7,36 - 7,51 (m, 2H), 7,19 - 7,31 (m, 3H), 6,72 - 6,80 (m, 1H), 6,64 - 6,70 (m, 1H), 6,16 (br t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,05 (br dd, *J* = 14,4, 7,6 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 9,1, 7,4 Hz, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,70 - 4,81 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,50 (br d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,55 (br s, 1H), 1,71 - 1,80 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,25 (dd, *J* = 7,0, 3,0 Hz, 3H).

Ejemplo 144: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



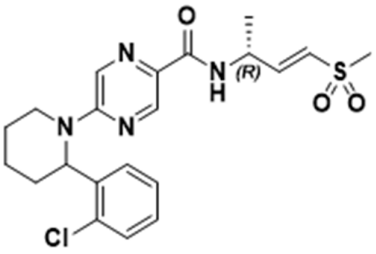
Etapa A: (*S*)-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina (150 mg, 0,653 mmol, 1,0 eq) y 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (115 mg, 0,653 mmol, 1,0 eq) se recogieron en 1,4-dioxano (2,2 ml, 0,30 M). A esto se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,37 mmol, 2,1 eq) y la reacción se calentó hasta 100 °C durante 12 h. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con agua y salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en heptanos) proporcionó (*S*)-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (213 mg, rendimiento cuantificado). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{16}ClN_3O_2$, 317,1; m/z encontrada, 318,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: Ácido (*S*)-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxílico. Se recogió (*S*)-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (213 mg, 0,670 mmol, 1,0 eq) en metanol (2,7 ml, 0,25 M). A esto se añadió hidróxido de litio (2,7 ml, 5,36 mmol, 8,0 eq., 2M en agua) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se ajustó a pH ~2 con 1N HCl. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar ácido (*S*)-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxílico (188 mg, 92 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{14}ClN_3O_2$, 303,1; m/z encontrada, 304,0 $[M+H]^+$.

Etapa C: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida. El ácido (*S*)-5-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxílico (188 mg,

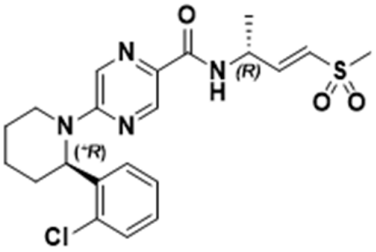
0,619 mmol, 1,0 eq) y la HATU (272 mg, 0,681 mmol, 1,1 eq) se tomaron en DMF (2,1 ml, 0,30 M). A esto se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,24 ml, 1,36 mmol, 2,2 eq) y la reacción se agitó a rt durante 10 min. Luego, se añadió (*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 209 mg, 0,650 mmol, 1,05 eq) y la reacción se agitó a rt durante 2 h. El material crudo se purificó por RP-HPLC (5-95 % de ACN en 0,1 % HCOOH agua) para proporcionar 5-((*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (224 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O_3S$, 434,1; m/z encontrada, 435,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 7,53 – 7,35 (m, 3H), 7,19 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,13 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 2H), 6,44 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,46 – 5,29 (m, 1H), 4,97 – 4,83 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,13 – 1,98 (m, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 145: 5-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



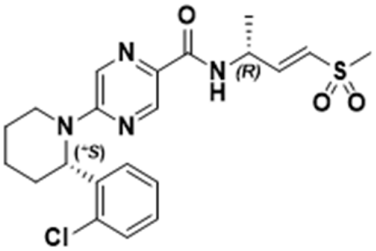
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando clorhidrato de 2-(2-clorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (dd, *J* = 5,9, 1,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,37 (m, 2H), 7,23 – 7,10 (m, 3H), 6,91 (ddd, *J* = 15,2, 8,0, 4,5 Hz, 1H), 6,44 (ddd, *J* = 15,1, 8,6, 1,7 Hz, 1H), 5,43 (q, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,99 – 4,88 (m, 1H), 4,76 – 4,65 (m, 1H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 2,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 3H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,92 – 1,76 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,43 – 1,34 (m, 3H).

Ejemplo 146: 5-((*R)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 145) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (2x25 cm); Fase móvil: 35 % MeOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 4,97 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 3H), 6,92 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,44 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,97 – 4,88 (m, 1H), 4,69 (ddd, *J* = 13,7, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 3,60 (ddd, *J* = 13,7, 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,27 – 2,14 (m, 1H), 2,12 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,76 (m, 1H), 1,70 – 1,62 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

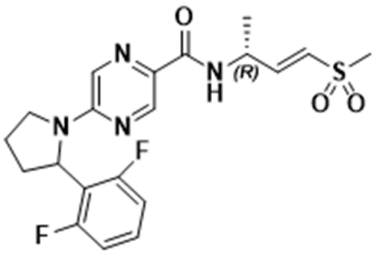
Ejemplo 147: 5-((*S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 145) por SFC (Fase estacionaria: AD-H (2x25 cm); Fase móvil: 35 % MeOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 5,77 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR

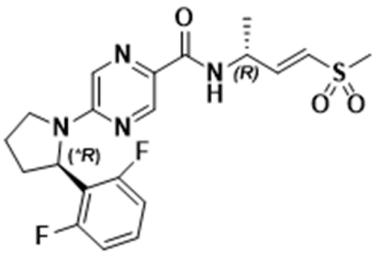
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,24 – 7,13 (m, 3H), 6,90 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,42 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,70 (ddd, *J* = 13,7, 6,1, 3,0 Hz, 1H), 3,60 (ddd, *J* = 13,7, 11,5, 5,0 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,26 – 2,15 (m, 1H), 2,12 – 1,94 (m, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 148: 5-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



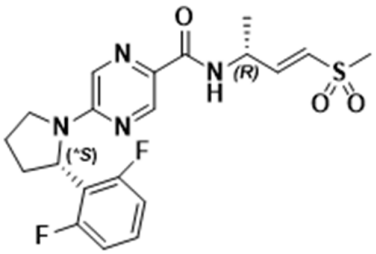
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando clorhidrato de 2-(2,6-difluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3S$, 436,1; m/z encontrada, 437,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 1H), 6,89 (ddd, *J* = 15,2, 4,6, 0.8 Hz, 1H), 6,86 – 6,75 (m, 2H), 6,44 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,97 – 4,85 (m, 1H), 3,79 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,28 – 2,00 (m, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 149: 5-((**R*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



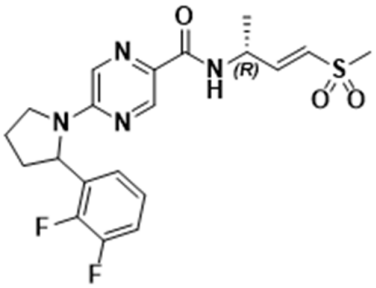
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2,6-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 148) mediante SFC (Fase estacionaria: IC (2x25 cm); Fase móvil: 30 % EtOH/CO_2; Rt = 5,73 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3S$, 436,1; m/z encontrada, 437,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (tt, *J* = 8,4, 6,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 15,2, 4,5 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,45 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,99 – 4,88 (m, 1H), 3,81 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,61 – 2,49 (m, 1H), 2,31 – 2,03 (m, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 150: 5-((**S*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



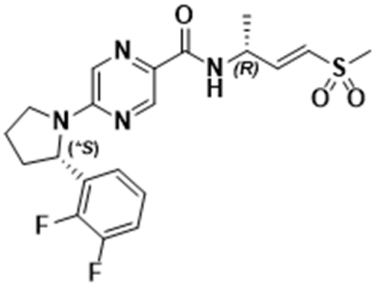
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2,6-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 148) mediante SFC (Fase estacionaria: IC (2x25 cm); Fase móvil: 30 % EtOH/CO_2; Rt = 6,53 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3S$, 436,1; m/z encontrada, 437,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,72 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,18 (tt, *J* = 8,2, 6,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,83 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,44 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,50 – 5,36 (m, 1H), 4,98 – 4,87 (m, 1H), 3,89 – 3,75 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,61 – 2,48 (m, 1H), 2,31 – 2,02 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 151: 5-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



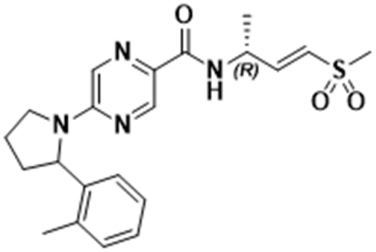
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2,3-difluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3S$, 436,1; m/z encontrada, 437,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 1H), 7,00 – 6,85 (m, 2H), 6,73 – 6,64 (m, 1H), 6,45 (dt, *J* = 15,2, 2,0 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 1H), 3,91 (dt, *J* = 10,8, 5,6 Hz, 1H), 3,74 (q, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 2,51 (td, *J* = 11,9, 6,3 Hz, 1H), 2,16 – 1,99 (m, 3H), 1,39 (dd, *J* = 7,1, 2,0 Hz, 3H).

Ejemplo 152: 5-((**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



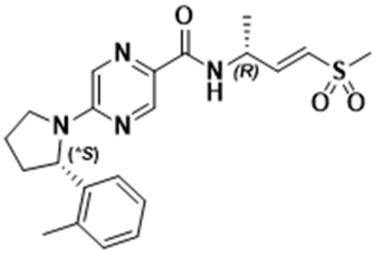
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2,3-difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 151) mediante SFC (fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 30 % EtOH/CO_2; Rt = 2,79 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_3S$, 436,1; m/z encontrada, 437,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 – 8,76 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 1H), 6,99 – 6,87 (m, 2H), 6,70 (ddt, *J* = 7,8, 6,2, 1,6 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,46 – 5,33 (m, 1H), 4,99 – 4,88 (m, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,18 – 2,00 (m, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 153: *N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(*o*-tolil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_3S$, 414,2; m/z encontrada, 415,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 – 8,75 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,14 (tdd, *J* = 7,5, 3,6, 1,4 Hz, 1H), 7,06 (tdd, *J* = 7,5, 5,4, 1,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 2H), 6,43 (ddd, *J* = 15,1, 8,0, 1,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,96 – 4,84 (m, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,78 (dt, *J* = 11,3, 8,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,49 (ddd, *J* = 11,8, 8,8, 3,2 Hz, 1H), 2,43 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,14 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,35 (dd, *J* = 7,1, 5,2 Hz, 3H).

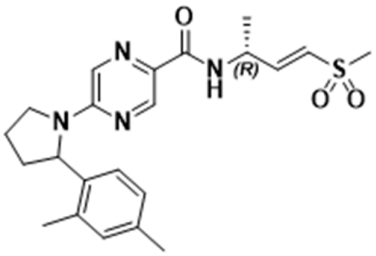
Ejemplo 154: *N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((**S*)-2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de *N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 153) por SFC (Fase estacionaria: A6 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % MeOH/CO_2; Rt = 5,95 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{26}N_4O_3S$, 414,2; m/z encontrada, 415,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 7,48 – 7,30 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz,

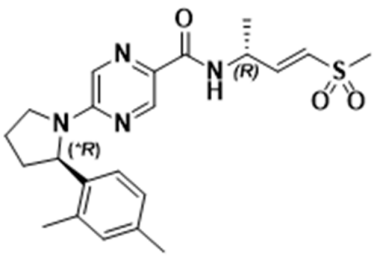
1H), 7,16 (td, *J* = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 6,45 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,98 – 4,87 (m, 1H), 4,01 (ddd, *J* = 11,3, 6,4, 4,4 Hz, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 155: 5-(2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



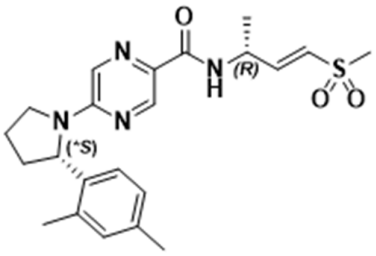
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2,4-dimetilfenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{28}N_4O_3S$, 428,2; m/z encontrada, 429,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 – 8,74 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,82 (m, 2H), 6,75 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,44 (ddd, *J* = 15,2, 8,1, 1,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,97 – 4,85 (m, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,83 – 3,71 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 3H), 2,54 – 2,40 (m, 1H), 2,39 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 2,26 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 2,13 – 2,01 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,36 (dd, *J* = 7,1, 5,6 Hz, 3H).

Ejemplo 156: 5-((**R*)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



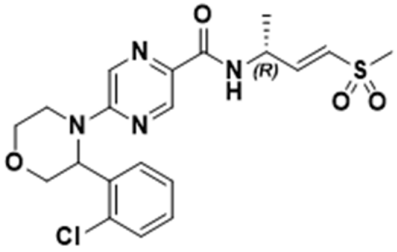
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2,4-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 155) mediante SFC (fase estacionaria: A2S (2x25 cm); Fase móvil: 15 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 4,87 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{28}N_4O_3S$, 428,2; m/z encontrada, 429,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,00 (ddd, *J* = 11,2, 7,4, 3,8 Hz, 1H), 3,84 – 3,73 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,49 (p, *J* = 9,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,14 – 2,04 (m, 2H), 1,95 (ddt, *J* = 12,5, 6,4, 3,2 Hz, 1H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 157: 5-((**S*)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



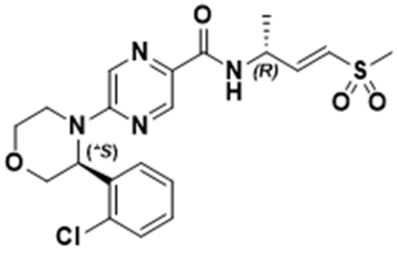
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2,4-dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 155) mediante SFC (fase estacionaria: A2S (2x25 cm); Fase móvil: 15 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 5,50 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{28}N_4O_3S$, 428,2; m/z encontrada, 429,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 6,77 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,97 – 4,88 (m, 1H), 4,00 (ddd, *J* = 11,1, 7,2, 3,6 Hz, 1H), 3,79 (q, *J* = 9,1 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,48 (p, *J* = 9,3 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,13 – 2,02 (m, 2H), 1,95 (ddt, *J* = 12,4, 6,3, 3,2 Hz, 1H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 158: 5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando clorhidrato de 3-(2-clorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$, 450,1; m/z encontrada, 451,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 6,2, 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (ddd, *J* = 7,6, 3,3, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 3H), 6,91 (ddd, *J* = 15,1, 6,8, 4,5 Hz, 1H), 6,45 (ddd, *J* = 15,1, 7,9, 1,8 Hz, 1H), 5,48 – 5,40 (m, 1H), 5,00 – 4,88 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 2H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 3,91 – 3,77 (m, 2H), 2,91 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,40 (dd, *J* = 7,1, 5,2 Hz, 3H).

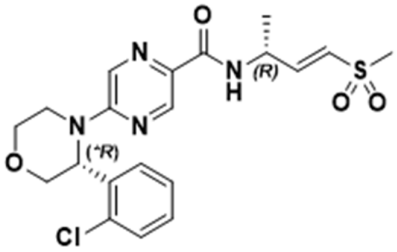
Ejemplo 159: 5-((**S*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(3-(2-clorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 158) mediante SFC (Fase estacionaria: AD-H (2x25 cm); Fase móvil: 20 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 4,21 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$, 450,1; m/z encontrada, 451,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,32 (dd, *J* = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 6,92 (dd, *J* =

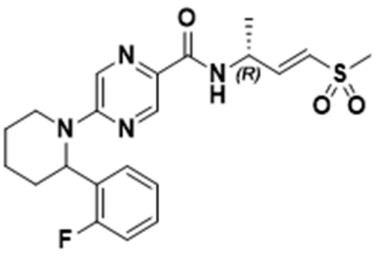
15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,45 (dd, *J* = 4,7, 2,6 Hz, 1H), 5,00 – 4,89 (m, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 4,27 – 4,18 (m, 2H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 3,90 – 3,77 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 160: 5-((**R*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



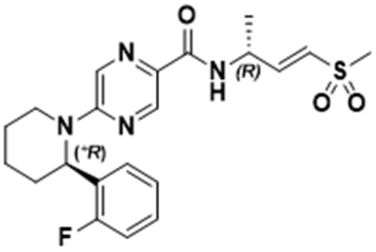
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(3-(2-clorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 158) mediante SFC (Fase estacionaria: AD-H (2x25 cm); Fase móvil: 20 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 5,19 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$, 450,1; m/z encontrada, 451,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,31 (dd, *J* = 7,4, 2,1 Hz, 1H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 4,6, 2,7 Hz, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 4,24 – 4,16 (m, 2H), 4,09 (dd, *J* = 12,1, 4,6 Hz, 1H), 3,90 – 3,77 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 161: 5-(2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



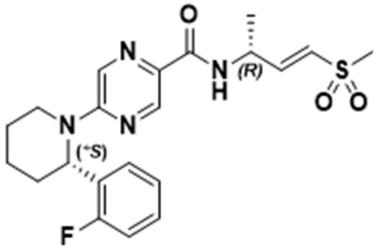
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$, 432,2; m/z encontrada, 433,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (dd, *J* = 1,4, 0.7 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 4,7, 1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 1H), 7,13 – 6,98 (m, 3H), 6,91 (dt, *J* = 15,1, 4,8 Hz, 1H), 6,45 (ddd, *J* = 15,1, 5,0, 1,8 Hz, 1H), 5,61 (td, *J* = 6,4, 4,2 Hz, 1H), 4,99 – 4,89 (m, 1H), 4,63 – 4,54 (m, 1H), 3,53 – 3,40 (m, 1H), 2,91 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,26 – 2,07 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,84 – 1,54 (m, 3H), 1,40 (dd, *J* = 7,1, 4,2 Hz, 3H).

Ejemplo 162: 5-((**R*)-2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



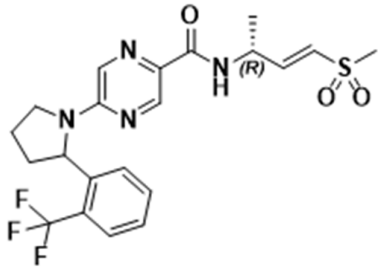
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 161) por SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 20 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 3,38 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$, 432,2; m/z encontrada, 433,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (ddd, *J* = 8,7, 4,5, 2,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,01 (m, 3H), 6,93 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,62 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,98 – 4,90 (m, 1H), 4,60 (ddd, *J* = 13,6, 5,7, 2,9 Hz, 1H), 3,47 (ddd, *J* = 13,6, 11,8, 4,5 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,27 – 2,17 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,66 – 1,59 (m, 1H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 163: 5-((*S)-2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 161) por SFC (Fase estacionaria: AS-H (2x25 cm); Fase móvil: 20 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 4,92 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$, 432,2; m/z encontrada, 433,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,12 – 7,01 (m, 3H), 6,92 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,63 – 5,58 (m, 1H), 4,99 – 4,90 (m, 1H), 4,61 (ddd, *J* = 13,6, 5,7, 2,9 Hz, 1H), 3,47 (ddd, *J* = 13,6, 11,7, 4,5 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,26 – 2,17 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,66 – 1,59 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

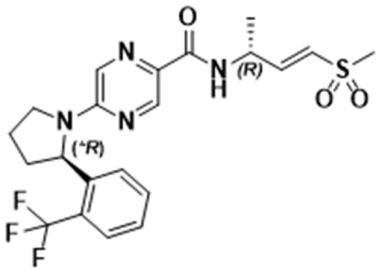
Ejemplo 164: *N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando clorhidrato de 2-(2-trifluorometilfenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR

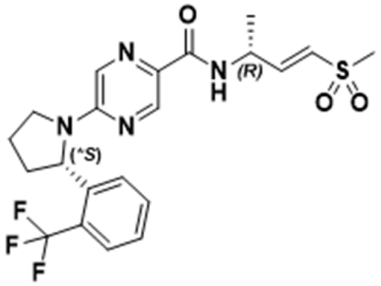
(499 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 1H), 7,50 – 7,35 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (ddd, *J* = 14,9, 10,2, 4,5 Hz, 1H), 6,43 (ddd, *J* = 15,3, 13,6, 1,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 1H), 3,87 (q, *J* = 9,5 Hz, 1H), 2,91 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,38 (dd, *J* = 8,9, 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 165: *N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((**R*)-2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida.



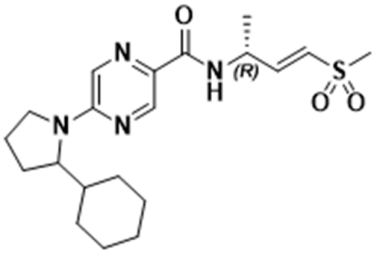
El compuesto de título se preparó mediante la separación de *N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 164) mediante SFC (Fase estacionaria: AD-H (2x25 cm); Fase móvil: 30 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 3,06 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8,86 – 8,81 (m, 1H), 7,74 (dt, *J* = 7,9, 0.9 Hz, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,97 – 4,88 (m, 1H), 4,06 (ddd, *J* = 11,5, 7,5, 4,1 Hz, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 166: *N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((**S*)-2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de *N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 164) mediante SFC (Fase estacionaria: AD-H (2x25 cm); Fase móvil: 30 % EtOH/CO_2 con 0,1 % DEA; Rt = 3,34 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 – 8,81 (m, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 4H), 7,18 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,98 – 4,89 (m, 1H), 4,06 (ddd, *J* = 11,6, 7,5, 4,1 Hz, 1H), 3,87 (dt, J = 11,4, 7,8 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 2,19 – 2,06 (m, 2H), 2,06 – 2,00 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

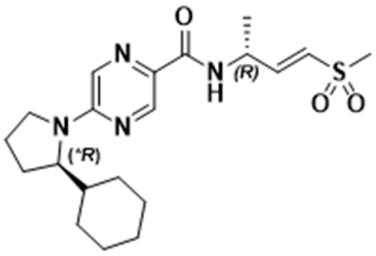
Ejemplo 167: 5-(2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-ciclohexilpirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{30}N_4O_3S$, 406,2; m/z encontrada, 407,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (ddd, *J* = 15,1, 4,5, 1,0 Hz, 1H), 6,49 (ddd, *J* = 15,1, 4,5, 1,8 Hz, 1H), 5,03 – 4,93 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,12 – 1,97 (m, 3H), 1,97 – 1,79 (m, 2H), 1,79

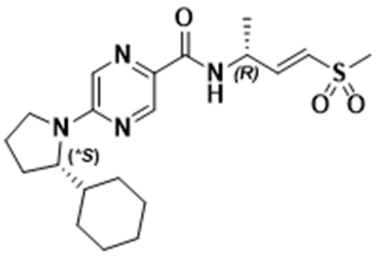
– 1,70 (m, 2H), 1,70 - 1,61 (m, 2H), 1,54 (d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 1,44 (dd, *J* = 7,1, 0.7 Hz, 3H), 1,29 – 1,18 (m, 1H), 1,19 – 0.99 (m, 4H).

Ejemplo 168: 5-((**R*)-2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 167) por SFC (Fase estacionaria: ID-H (2x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 2,08 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{30}N_4O_3S$, 406,2; m/z encontrada, 407,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,02 – 4,91 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,61 – 3,48 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,12 – 1,57 (m, 10H), 1,53 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,15 – 0.97 (m, 4H).

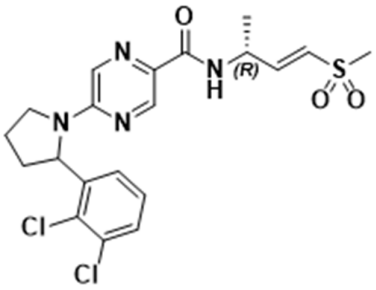
Ejemplo 169: 5-((**S*)-2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 167) por SFC (Fase estacionaria: ID-H (2x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 2,93 min). MS (ESI): masa

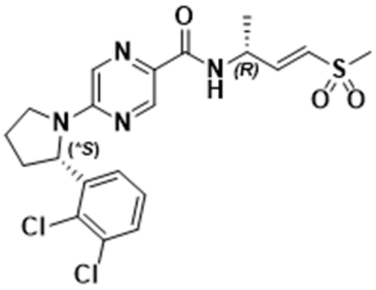
calculada para $C_{20}H_{30}N_4O_3S$, 406,2; m/z encontrada, 407,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 15,1, 4,4 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 15,0, 1,8 Hz, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,62 – 3,49 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,13 – 1,57 (m, 10H), 1,53 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 1,43 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,18 – 0.96 (m, 4H).

Ejemplo 170: 5-(2-(2,3-Diclorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



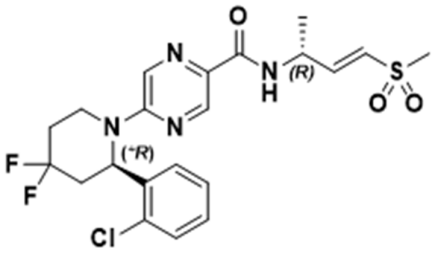
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando clorhidrato de 2-(2,3-diclorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 468,8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 2H), 7,40 (ddd, *J* = 8,0, 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,92 (ddd, *J* = 15,1, 5,5, 4,5 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,45 (ddd, *J* = 15,1, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,99 – 4,90 (m, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 2,92 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 2,61 – 2,50 (m, 1H), 2,15 – 1,96 (m, 3H), 1,40 (dd, *J* = 7,1, 3,9 Hz, 3H).

Ejemplo 171: 5-((**S*)-2-(2,3-diclorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2,3-diclorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 170) mediante SFC (fase estacionaria: AD-H (3x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 8,86 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 468,8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,95 – 6,81 (m, 2H), 6,45 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,00 – 4,87 (m, 1H), 4,05 – 3,94 (m, 1H), 3,84 – 3,72 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,63 – 2,47 (m, 1H), 2,19 – 1,95 (m, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

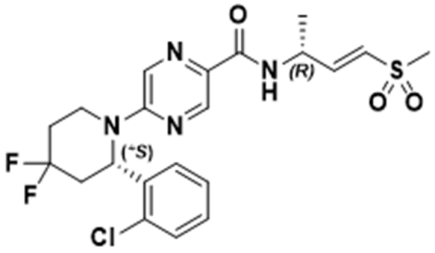
Ejemplo 172: 5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidina (Intermedio 9) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMF en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % MeOH/CO_2; Rt = 5,65 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O_3S$, 484,1; m/z encontrada, 485,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,30 (br

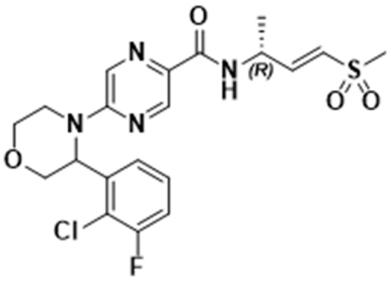
d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 5,13 Hz, 1H), 7,12 (td, *J* = 8,2, 3,1 Hz, 1H), 6,64 - 6,89 (m, 3H), 6,35 - 6,52 (m, 1H), 5,29 - 5,47 (m, 1H), 4,68 - 4,93 (m, 1H), 3,89 - 4,03 (m, 1H), 3,45 - 3,62 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,31 - 2,46 (m, 1H), 1,80 - 2,11 (m, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 173: 5-((**S*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



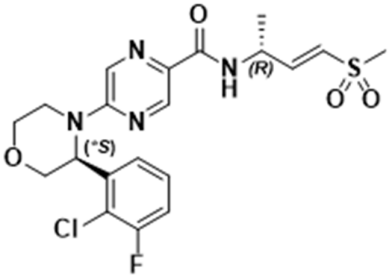
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidina (Intermedio 9) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMF en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % MeOH/CO_2; Rt = 8,13 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClF_2N_4O_3S$, 484,1; m/z encontrada, 485,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 - 8,69 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 1H), 7,22 - 7,37 (m, 3H), 6,72 - 6,85 (m, 1H), 6,62 - 6,70 (m, 1H), 5,74 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,86 (m, 2H), 3,90 - 4,01 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,58 - 2,77 (m, 2H), 2,29 - 2,44 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 174: 5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



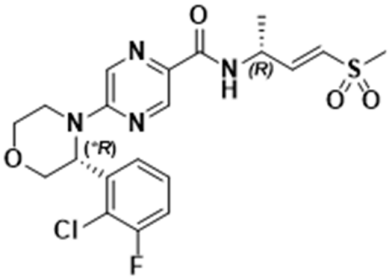
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 3-(2-cloro-3-fluorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$ 468,1; m/z encontrada, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 - 8,68 (m, 2H), 8,12 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 3H), 6,74 - 6,85 (m, 1H), 6,64 - 6,72 (m, 1H), 5,67 (br s, 1H), 4,75 - 4,86 (m, 1H), 4,18 - 4,27 (m, 1H), 4,10 - 4,17 (m, 2H), 4,02 - 4,08 (m, 1H), 3,70 - 3,81 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 175: 5-((**S*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



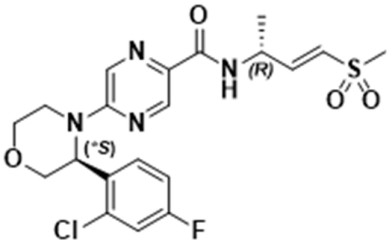
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(3-(2-cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 174) por SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 30 % de MeOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 6,17 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$ 468,1; m/z encontrada, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,68 (m, 2H), 8,13 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 3H), 6,75 - 6,84 (m, 1H), 6,63 - 6,73 (m, 1H), 5,67 (br d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,80 (td, *J* = 6,9, 5,5 Hz, 1H), 4,18 - 4,26 (m, 1H), 4,10 - 4,17 (m, 2H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 3,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 176: 5-((*R)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(3-(2-cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 174) por SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 30 % de MeOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 8,12 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$ 468,1; m/z encontrada, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 - 8,69 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,21 - 7,39 (m, 3H), 6,75 - 6,83 (m, 1H), 6,66 - 6,73 (m, 1H), 5,66 (br d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 4,74 - 4,85 (m, 1H), 4,19 - 4,28 (m, 1H), 4,09 - 4,17 (m, 2H), 4,01 - 4,08 (m, 1H), 3,70 - 3,82 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

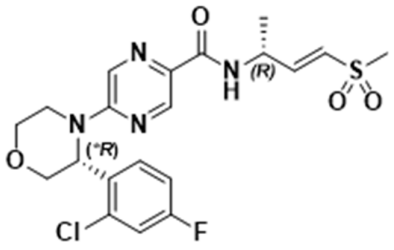
Ejemplo 177: 5-((*S)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 3-(2-cloro-4-fluorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(3-(2-cloro-4-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria:

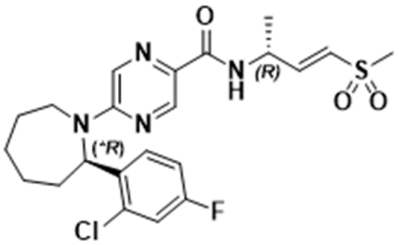
IH (3x25 cm); fase móvil: 30 % MeOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 5,38 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$, 468,1; m/z encontrada, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,73 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,41 - 7,60 (m, 2H), 7,15 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,76 - 6,83 (m, 1H), 6,64 - 6,74 (m, 1H), 5,61 (br s, 1H), 4,68 - 4,91 (m, 1H), 4,22 (br d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,96 - 4,14 (m, 3H), 3,74 (br d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,30 (br d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 178: 5-((**R*)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



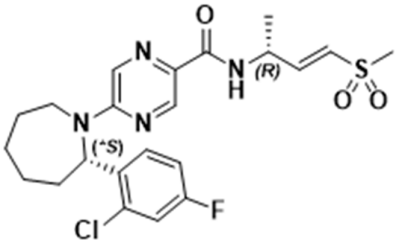
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 3-(2-cloro-4-fluorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(3-(2-cloro-4-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 30 % MeOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 7,14 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$, 468,1; m/z encontrada, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 - 8,70 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,41 - 7,58 (m, 2H), 7,15 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,76 - 6,86 (m, 1H), 6,63 - 6,73 (m, 1H), 5,61 (br s, 1H), 4,72 - 4,89 (m, 1H), 4,22 (br d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,96 - 4,13 (m, 3H), 3,74 (br d, J = 8,1 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 179: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)azepano (Intermedio 13) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 8,30 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClFN_4O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 - 8,65 (m, 2H), 7,55 - 8,04 (m, 1H), 7,48 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,10 - 7,21 (m, 1H), 6,74 - 6,84 (m, 1H), 6,61 - 6,72 (m, 1H), 5,04 - 5,47 (m, 1H), 4,73 - 4,84 (m, 1H), 4,42 - 4,72 (m, 1H), 3,58 - 3,75 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,29 - 2,39 (m, 1H), 1,92 - 2,04 (m, 2H), 1,74 - 1,89 (m, 2H), 1,34 - 1,53 (m, 3H), 1,26 - 1,32 (m, 3H).

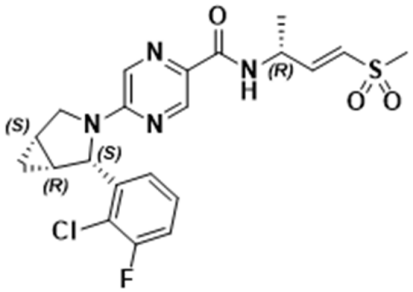
Ejemplo 180: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)azepano (Intermedio 13) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 9,97 min) proporcionó el

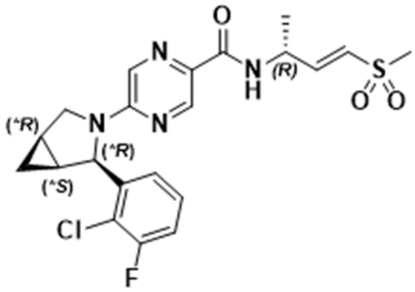
compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClFN_4O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 - 8,66 (m, 2H), 7,54 - 8,05 (m, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 1H), 7,16 (dt, *J* = 2,3, 8,4 Hz, 1H), 6,72 - 6,83 (m, 1H), 6,62 - 6,70 (m, 1H), 5,02 - 5,51 (m, 1H), 4,73 - 4,85 (m, 1H), 4,37 - 4,72 (m, 1H), 3,59 - 3,75 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 1,91 - 2,04 (m, 2H), 1,75 - 1,89 (m, 2H), 1,35 - 1,53 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 181: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



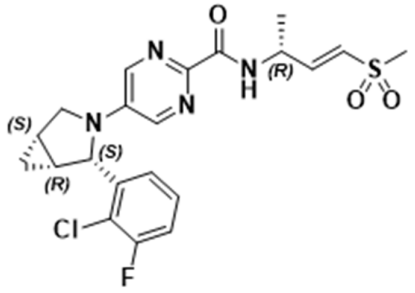
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 26) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,17 - 7,34 (m, 2H), 6,74 - 6,83 (m, 2H), 6,61 - 6,71 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,72 - 4,86 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 10,3, 5,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,27 - 2,37 (m, 1H), 1,92 - 2,06 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.65 (td, *J* = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 0.30 (br d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

Ejemplo 182: 5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 25) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % *i*PrOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 10,0 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,19 - 7,35 (m, 2H), 6,73 - 6,83 (m, 2H), 6,62 - 6,72 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,71 - 4,84 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,26 - 2,37 (m, 1H), 1,92 - 2,06 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.65 (td, *J* = 7,8, 5,4 Hz, 1H), 0.24 - 0.35 (m, 1H).

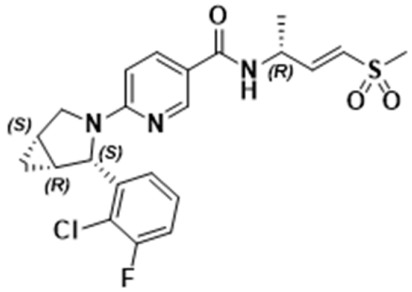
Ejemplo 183: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 26) en lugar de (*S*)-2-(2-

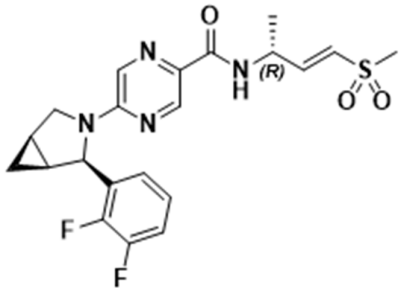
clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,22 - 7,43 (m, 2H), 6,85 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,75 - 6,81 (m, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 1H), 5,34 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,71 - 4,85 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,24 - 2,36 (m, 1H), 1,93 - 2,05 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.62 (td, *J* = 8,0, 5,2 Hz, 1H), 0.29 - 0.40 (m, 1H).

Ejemplo 184: 6-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



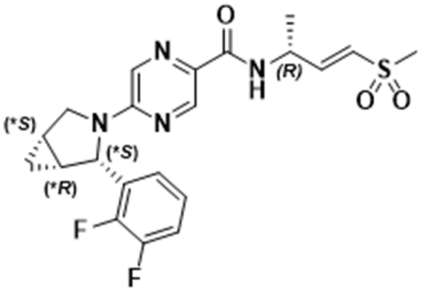
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 26) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 6-fluoronicotinato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClFN_3O_3S$, 463,1; m/z encontrada, 464,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,4, 8,9 Hz, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 2H), 6,83 - 6,64 (m, 3H), 6,40 (br d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,78 (dt, *J* = 3,5, 7,4 Hz, 1H), 3,98 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,74 (dd, *J* = 5,3, 10,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,32 - 2,19 (m, 1H), 1,99 - 1,87 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.69 - 0.55 (m, 1H), 0.28 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 185: 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 28) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_2N_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 - 8,62 (m, 2H), 7,76 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 1H), 6,99 - 7,11 (m, 1H), 6,61 - 6,84 (m, 3H), 5,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,70 - 4,86 (m, 1H), 4,04 (br d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,24 (br s, 1H), 1,93 - 2,03 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.60 - 0.72 (m, 1H), 0.26 - 0.34 (m, 1H).

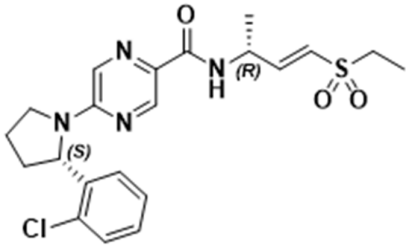
Ejemplo 186: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 185) mediante SFC (Fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 10,7 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_2N_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,19 - 7,35 (m, 2H), 6,73 - 6,83 (m, 2H), 6,62

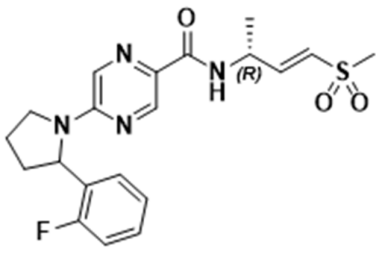
- 6,72 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,71 - 4,84 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 10,4, 5,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,26 - 2,37 (m, 1H), 1,92 - 2,06 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.65 (td, *J* = 7,8, 5,4 Hz, 1H), 0.24 - 0.35 (m, 1H).

Ejemplo 187: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(etilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



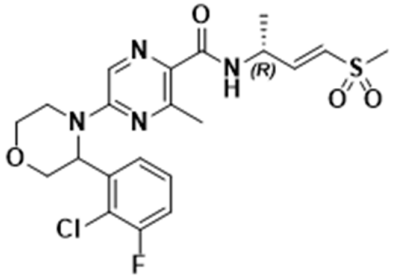
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando clorhidrato de (*R*,*E*)-4-(etilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 2) en lugar de (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1) en la Etapa C. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 3H), 7,21 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,47 – 5,33 (m, 1H), 4,97 – 4,85 (m, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,85 – 3,73 (m, 1H), 2,96 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,61 – 2,47 (m, 1H), 2,14 – 1,99 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 188: 5-(2-(2-Fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



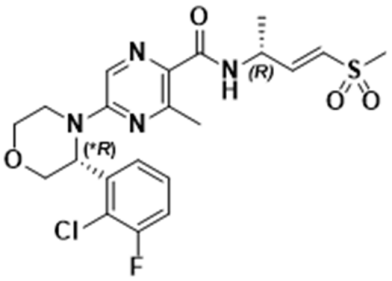
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}FN_4O_3S$, 418,1; m/z encontrada, 419,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 7,61 – 7,41 (m, 2H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 6,44 (ddd, *J* = 15,2, 4,1, 1,7 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,97 – 4,86 (m, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 1H), 2,89 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 2,55 – 2,40 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 2H), 1,38 (dd, *J* = 7,1, 3,4 Hz, 3H).

Ejemplo 189: 5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



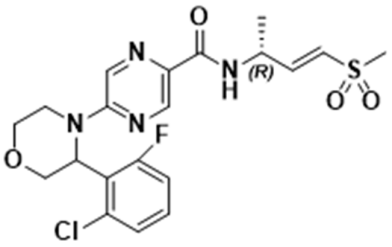
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 3-(2-cloro-3-fluorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-cloro-3-metil-pirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4S$, 482,1; m/z encontrada, 483,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 3H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 1H), 5,61 (br d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,83 (m, 1H), 4,09 - 4,24 (m, 2H), 4,04 (d, *J* = 3,1 Hz, 2H), 3,77 (br dd, *J* = 8,2, 3,8 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,57 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 190: 5-((**R*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



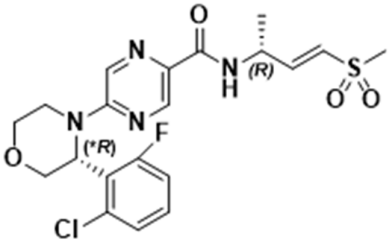
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(3-(2-cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 189) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % MeOH/CO_2; Rt = 7,96 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4S$, 482,1; m/z encontrada, 483,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,21 - 7,38 (m, 3H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,62 - 6,70 (m, 1H), 5,62 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,70 - 4,82 (m, 1H), 4,08 - 4,22 (m, 2H), 4,04 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 3,70 - 3,83 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 191: 5-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



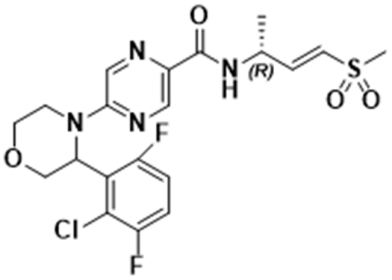
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 3-(2-cloro-6-fluorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$, 468,1; m/z encontrada, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 5,5, 1,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 14,8, 1,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,09 - 7,20 (m, 1H), 6,64 - 6,82 (m, 2H), 5,57 - 5,64 (m, 1H), 4,72 - 4,86 (m, 1H), 3,75 - 4,17 (m, 6H), 2,97 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 192: 5-((*R*)-3-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(3-(2-cloro-6-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 191) por SFC (Fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 15,8 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_4S$, 468,1; m/z encontrada, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,43 (m, 2H), 7,14 (ddd, *J* = 11,3, 8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,74 - 6,85 (m, 1H), 6,61 - 6,73 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,73 - 4,85 (m, 1H), 3,99 - 4,19 (m, 4H), 3,71 - 3,96 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

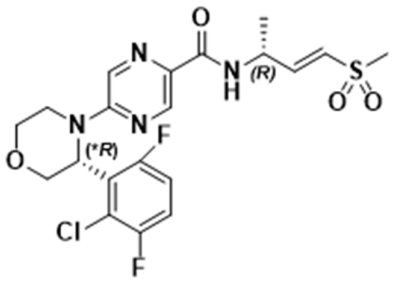
Ejemplo 193: 5-(3-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)morfolino)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 3-(2-cloro-3,6-difluorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_4S$, 486,1; m/z encontrada, 487,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,53 (dd,

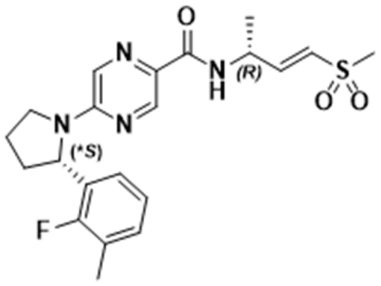
J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 13,9, 1,3 Hz, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 1H), 7,21 (tdd, *J* = 9,9, 4,7, 2,8 Hz, 1H), 6,64 - 6,83 (m, 2H), 5,61 (td, *J* = 5,0, 2,0 Hz, 1H), 4,72 - 4,86 (m, 1H), 3,96 - 4,17 (m, 4H), 3,84 - 3,95 (m, 1H), 3,72 - 3,83 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,30 (dd, *J* = 7,0, 1,1 Hz, 3H).

Ejemplo 194: 5-((**R*)-3-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



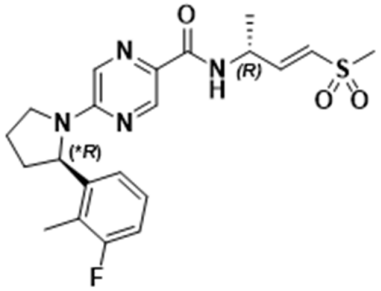
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(3-(2-cloro-3,6-difluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 193) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 8,92 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_4S$, 486,1; m/z encontrada, 487,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J* = 4,6, 8,7 Hz, 1H), 7,20 (dt, *J* = 4,6, 9,8 Hz, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,61 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 4,08 - 3,96 (m, 3H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 3,74 (m, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 195: 5-((**S*)-2-(2-Fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-fluoro-3-metilfenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 9,22 min (segundo compuesto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$, 432,2; m/z encontrada, 433,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 - 8,63 (m, 2H), 7,52 - 8,04 (m, 1H), 7,11 - 7,20 (m, 1H), 6,95 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,75 - 6,86 (m, 2H), 6,63 - 6,71 (m, 1H), 5,38 - 5,48 (m, 1H), 4,72 - 4,84 (m, 1H), 3,88 - 3,98 (m, 1H), 3,62 - 3,73 (m, 1H), 2,96 - 3,01 (m, 3H), 2,36 - 2,48 (m, 1H), 2,23 - 2,28 (m, 3H), 2,00 - 2,10 (m, 1H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 1,25 - 1,33 (m, 3H).

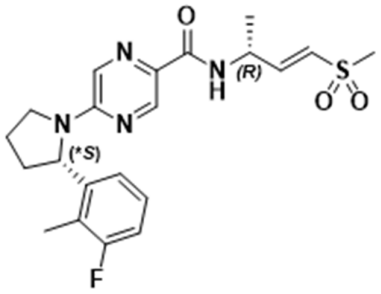
Ejemplo 196: 5-((**R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria:

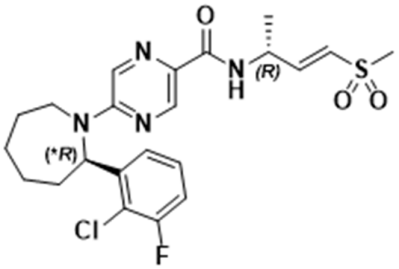
IH (3x25 cm); fase móvil: 35 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 5,80 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$, 432,2; m/z encontrada, 433,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (br s, 1H), 8,48 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,89 (m, 1H), 6,95 - 7,16 (m, 2H), 6,75 - 6,84 (m, 1H), 6,62 - 6,75(m, 2H), 5,37 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,71 - 4,85 (m, 1H), 3,92 - 4,03 (m, 1H), 3,63 - 3,80 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,45 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,78 -2.10 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 197: 5-((**S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



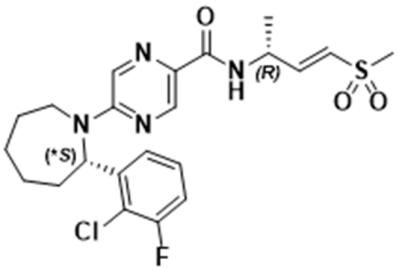
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(3-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 35 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 8,66 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}FN_4O_3S$, 432,2; m/z encontrada, 433,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (br s, 1H), 8,47 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (br s, 1H), 6,93 - 7,17 (m, 2H), 6,62 - 6,83 (m, 3H), 5,36 (br d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,84 (m, 1H), 3,89 - 4,03 (m, 1H), 3,64 - 3,78 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,46 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,79 - 2,09 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 198: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)azepano (Intermedio 14) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 6,75 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClFN_4O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 - 8,65 (m, 2H), 7,60 - 8,02 (m, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 2H), 7,05 - 7,13 (m, 1H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,62 - 6,69 (m, 1H), 5,14 - 5,51 (m, 1H), 4,72 - 4,85 (m, 1H), 4,31 - 4,71 (m, 1H), 3,61 - 3,77 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,30 - 2,44 (m, 1H), 1,91 - 2,06 (m, 2H), 1,74 - 1,90 (m, 2H), 1,34 - 1,56 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

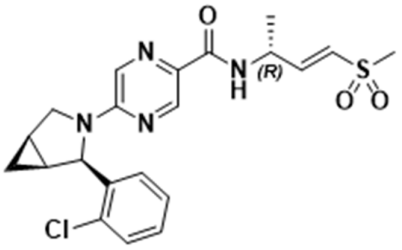
Ejemplo 199: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)azepano (Intermedio 14) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 9,57 min) proporcionó el

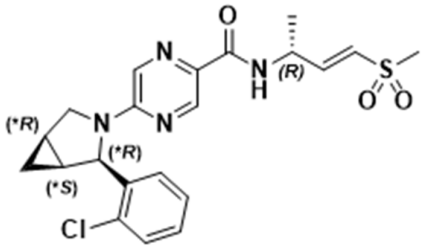
compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClFN_4O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 - 8,65 (m, 2H), 7,59 - 8,02 (m, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 2H), 7,05 - 7,16 (m, 1H), 6,72 - 6,83 (m, 1H), 6,63 - 6,71 (m, 1H), 5,13 - 5,55 (m, 1H), 4,73 - 4,85 (m, 1H), 4,40 - 4,71 (m, 1H), 3,60 - 3,78 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,31 - 2,43 (m, 1H), 1,91 - 2,06 (m, 2H), 1,74 - 1,90 (m, 2H), 1,34 - 1,56 (m, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 200: 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



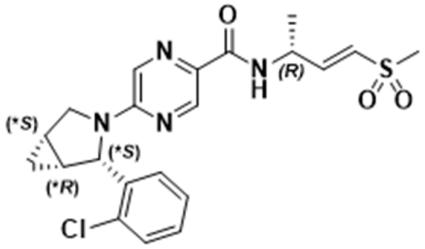
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 27) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S$, 446,1; m/z encontrada, 447,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 - 8,49 (m, 2H), 7,62 - 7,47 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,92 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,78 (td, *J* = 1,6, 3,5 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 5,3, 10,6 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 2,37 - 2,26 (m, 1H), 2,01 - 1,91 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.63 (dt, *J* = 5,3, 7,9 Hz, 1H), 0.31 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 201: 5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 200) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 3,84 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S$, 446,1; m/z encontrada, 447,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 - 8,49 (m, 2H), 7,57 (br s, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (dt, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 1H), 6,91 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,71 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 5,3, 10,6 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.63 (dt, *J* = 5,3, 7,9 Hz, 1H), 0.31 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H).

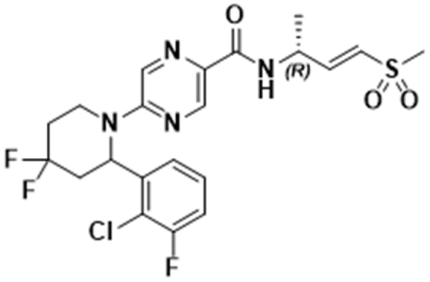
Ejemplo 202: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 200) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 5,89 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S$, 446,1; m/z encontrada, 447,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 - 8,46 (m, 2H), 7,61 - 7,46 (m, 2H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 1H),

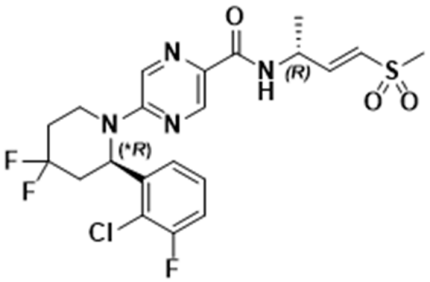
6,72 - 6,63 (m, 1H), 5,53 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 5,3, 10,6 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,37 - 2,27 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,33 - 1,25 (m, 3H), 0.63 (dt, *J* = 5,3, 7,9 Hz, 1H), 0.31 (q, *J* = 4,3 Hz, 1H).

Ejemplo 203: 5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



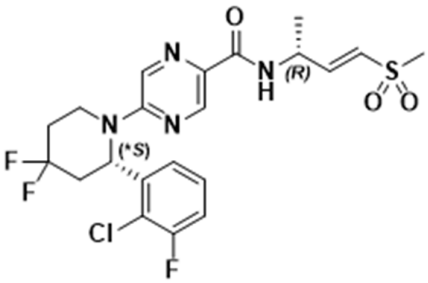
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidina (Intermedio 10) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_3S$, 502,1; m/z encontrada, 503,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 - 8,67 (m, 2H), 8,06 (dd, *J* = 9,3, 1,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,37 (m, 2H), 7,16 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,74 - 6,82 (m, 1H), 6,62 - 6,72 (m, 1H), 5,74 - 5,87 (m, 1H), 4,74 - 4,84 (m, 1H), 4,58 - 4,70 (m, 1H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,59 - 2,81 (m, 2H), 2,33 - 2,45 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 204: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



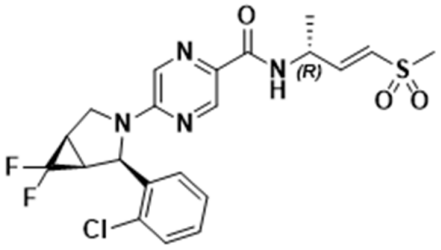
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 203) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 35 % MeOH/CO_2; Rt = 7,86 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_3S$, 502,1; m/z encontrada, 503,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 - 8,67 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 2H), 7,16 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,75 - 6,83 (m, 1H), 6,60 - 6,73 (m, 1H), 5,80 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,73 - 4,86 (m, 1H), 4,58 - 4,69 (m, 1H), 3,89 - 4,00 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,59 - 2,83 (m, 2H), 2,31 - 2,45 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 205: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



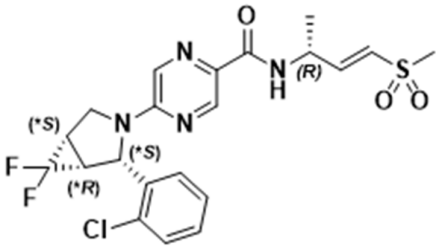
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 203) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 35 % MeOH/CO_2; Rt = 10,8 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_3S$, 502,1; m/z encontrada, 503,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,70 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,74 - 6,84 (m, 1H), 6,63 - 6,73 (m, 1H), 5,81 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,79 (ddd, *J* = 13,7, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 4,63 (dt, *J* = 13,5, 4,4 Hz, 1H), 3,89 - 4,01 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,59 - 2,82 (m, 2H), 2,30 - 2,46 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 206: 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 29) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}ClF_2N_4O_3S$, 482,1; m/z encontrada, 483,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (dd, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,62 - 7,77 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,19 (br t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,98 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,74 - 6,83 (m, 1H), 6,62 - 6,72 (m, 1H), 5,78 (dd, *J* = 6,2, 2,2 Hz, 1H), 4,71 - 4,86 (m, 1H), 4,30 (br d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,11 - 4,23 (m, 1H), 3,25 (td, *J* = 11,3, 6,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,87 (td, *J* = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

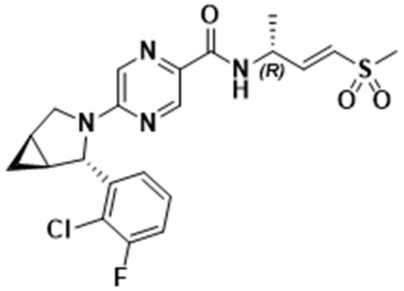
Ejemplo 207: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 206) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 10,2 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}ClF_2N_4O_3S$, 482,1; m/z encontrada, 483,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,30 (td, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,94 - 7,03 (m, 1H), 6,74 - 6,84 (m, 1H),

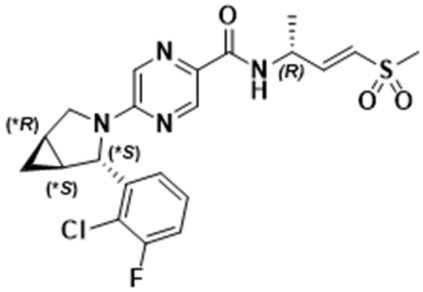
6,62 - 6,73 (m, 1H), 5,78 (dd, *J* = 6,1, 2,3 Hz, 1H), 4,74 - 4,86 (m, 1H), 4,25 - 4,34 (m, 1H), 4,11 - 4,22 (m, 1H), 3,19 - 3,29 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,79 - 2,92 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 208: 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



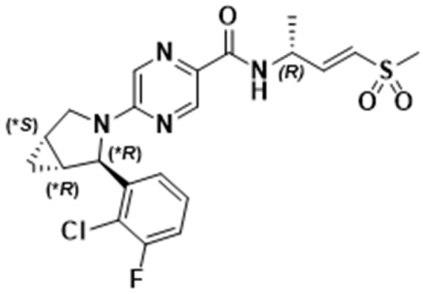
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 33) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (br d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,58 - 8,25 (m, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 2H), 6,90 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,73 - 6,84 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,70 - 4,87 (m, 1H), 4,03 (br s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,87 (br s, 1H), 1,68 (br s, 1H), 1,30 (br d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0.83 - 1,02 (m, 1H), 0.45 (br s, 1H).

Ejemplo 209: 5-((1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(rac-(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 208) mediante SFC (Fase estacionaria: OZ (2,5x25 cm); Fase móvil: 55 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 5,03 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (br d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 - 8,16 (m, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 2H), 6,91 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,72 - 6,83 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,73 - 4,83 (m, 1H), 4,03 (br s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,87 (br s, 1H), 1,59 - 1,77 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.92 (td, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 0.45 (br s, 1H).

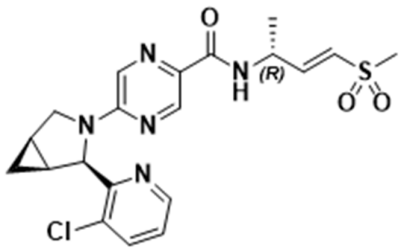
Ejemplo 210: 5-((1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 208) mediante SFC (Fase estacionaria: OZ (2,5x25 cm); Fase móvil: 55 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 9,37 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (br d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,22 - 7,37 (m, 2H), 6,90 (br d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,74 - 6,84 (m, 1H), 6,62 - 6,70 (m, 1 H), 5,51 (br s,

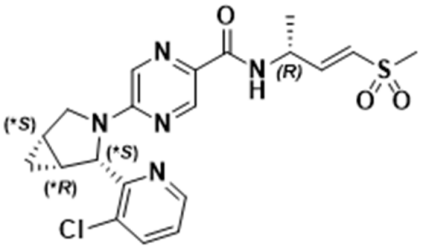
1H), 4,74 - 4,83 (m, 1H), 4,03 (br s, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,87 (br s, 1H), 1,68 (br s, 1H), 1,29 (br d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0.87 - 0.98 (m, 1H), 0.45 (br d, *J* = 3,7 Hz, 1H).

Ejemplo 211: 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 31) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClN_5O_3S$, 447,1; m/z encontrada, 448,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,31 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,75 (m, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 8,0, 4,7, 1,7 Hz, 1H), 6,73 - 6,84 (m, 1H), 6,59 - 6,71 (m, 1H), 5,72 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,70 - 4,84 (m, 1H), 3,85 - 4,02 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,34 (quin, *J* = 5,8 Hz, 1H), 1,92 - 2,02 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.59 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H).

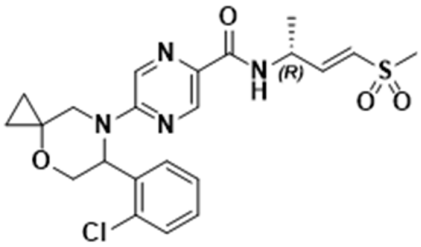
Ejemplo 212: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-

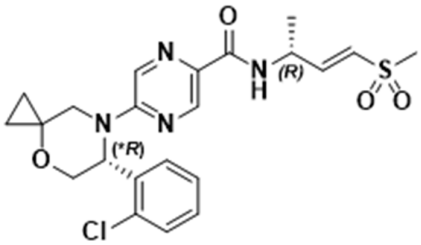
2-carboxamida (Ejemplo 211) mediante SFC (Fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 9,94 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClN_5O_3S$, 447,1; m/z encontrada, 448,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 1H), 7,50 - 7,76 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 6,73 - 6,85 (m, 1H), 6,61 - 6,69 (m, 1H), 5,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,77 (td, *J* = 6,9, 5,5 Hz, 1H), 3,94 - 4,01 (m, 1H), 3,86 - 3,93 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,28 - 2,39 (m, 1H), 1,97 (quin, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.55 - 0.64 (m, 2H).

Ejemplo 213: 5-(6-(2-Clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



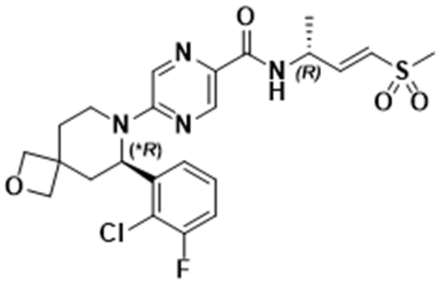
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 6-(2-clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octano (Intermedio 32) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_4O_4S$, 476,1; m/z encontrada, 477. 1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,68 (m, 2H), 8,07 (dd, *J* = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 6,75 - 6,85 (m, 1H), 6,66 - 6,73 (m, 1H), 5,73 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,73 - 4,88 (m, 1H), 4,17 - 4,29 (m, 1H), 4,04 - 4,16 (m, 2H), 3,90 (dd, *J* = 3,3, 13,6 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 3,5 Hz, 3H), 1,28 - 1,35 (m, 3H), 0.89 - 0.98 (m, 1H), 0.75 - 0.88 (m, 2H), 0.62 - 0.71 (m, 1H).

Ejemplo 214: 5-((**R*)-6-(2-Clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(6-(2-clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 213) mediante SFC (Fase estacionaria: OZ (2,5x25 cm); Fase móvil: 60 % EtOH/CO_2; Rt = 8,18 min (segundo producto eluyente)). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_4O_4S$, 476,1; m/z encontrada, 477. 1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 - 8,69 (m, 2H), 8,06 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 2H), 7,26 - 7,37 (m, 2H), 6,75 - 6,86 (m, 1H), 6,65 - 6,72 (m, 1H), 5,72 (br d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,74 - 4,89 (m, 1H), 4,17 - 4,28 (m, 1H), 4,05 - 4,16 (m, 2H), 3,87 - 3,97 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.89 - 1,01 (m, 1H), 0.76 - 0.88 (m, 2H), 0.63 - 0.72 (m, 1H).

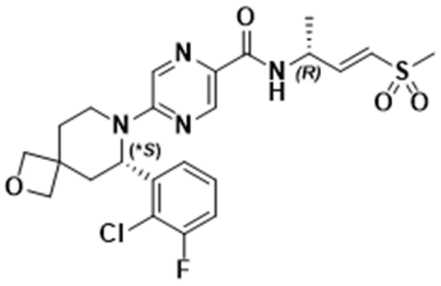
Ejemplo 215: 5-((**R*)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 6-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano (Intermedio 7) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(6-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) por SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 38

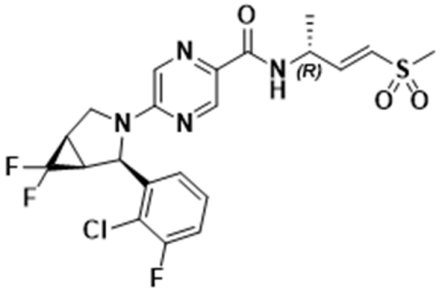
% de EtOH/CO_2; Rt = 7,14 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 - 8,67 (m, 2H), 7,97 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,36 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,72 - 6,87 (m, 1H), 6,61 - 6,70 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,79 (td, *J* = 7,0, 5,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,51 (m, 2H), 4,30 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,73 - 3,82 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,24 - 2,47 (m, 3H), 2,00 - 2,13 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 216: 5-((*S)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



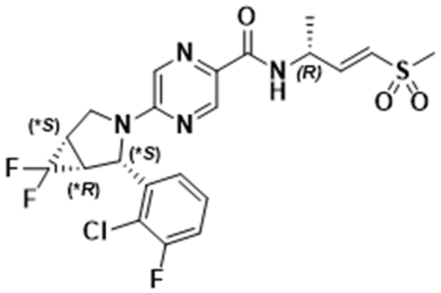
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 6-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonano (Intermedio 7) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(6-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) por SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 38 % de EtOH/CO_2; Rt = 10,4 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 - 8,64 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 1H), 6,63 - 6,71 (m, 1H), 5,63 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,78 (td, *J* = 6,9, 5,7 Hz, 1H), 4,38 - 4,51 (m, 2H), 4,29 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,76 (ddd, *J* = 13,9, 11,1, 4,4 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,23 - 2,47 (m, 3H), 2,07 (ddd, *J* = 13,5, 11,3, 5,8 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 217: 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 30) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}ClF_3N_4O_3S$, 500,1; m/z encontrada, 501,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,51 - 8,57 (m, 1H), 7,82 (br d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 6,75 - 6,88 (m, 2H), 6,62 - 6,73 (m, 1H), 5,80 (dd, *J* = 6,1, 2,0 Hz, 1H), 4,79 (sext, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,31 (br d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 4,17 (br dd, *J* = 10,1, 6,9 Hz, 1H), 3,21 - 3,30 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (td, *J* = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

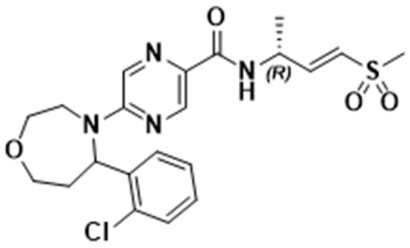
Ejemplo 218: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 217) mediante SFC (Fase estacionaria: AD (3x25 cm);

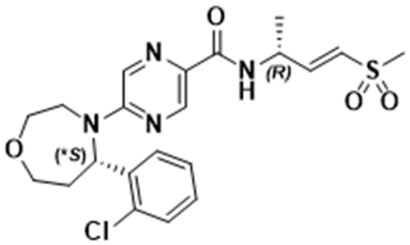
fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 8,67 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}ClF_3N_4O_3S$, 500,1; m/z encontrada, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 7,83 (br s, 1H), 7,27 - 7,37 (m, 1H), 7,22 (td, *J* = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 6,62 - 6,86 (m, 3H), 5,80 (dd, *J* = 6,1, 1,9 Hz, 1H), 4,71 - 4,86 (m, 1H), 4,31 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,23 (m, 1H), 3,20 - 3,30 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (td, *J* = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 219: 5-(5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



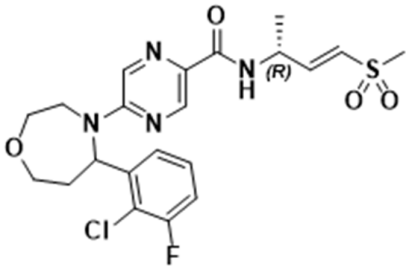
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 5-(2-clorofenil)-1,4-oxazepano (Intermedio 5) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 - 8,65 (m, 2H), 7,62 - 7,81 (m, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 7,24 - 7,37 (m, 3H), 6,72 - 6,84 (m, 1H), 6,59 - 6,70 (m, 1H), 5,26 - 5,46 (m, 1H), 4,82 - 4,98 (m, 1H), 4,70 - 4,81 (m, 1H), 4,02 - 4,15 (m, 2H), 3,80 - 3,95 (m, 1H), 3,50 - 3,62 (m, 1H), 3,37 - 3,48 (m, 1H), 2,97 (d, *J* = 8,9 Hz, 3H), 2,45 (br d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 2,10 - 2,26 (m, 1H), 1,17 - 1,34 (m, 3H).

Ejemplo 220: 5-((**S*)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(5-(2-clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 219) mediante SFC (Fase estacionaria: OZ (2,5x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 11,2 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,65 (m, 2H), 7,60 - 7,81 (m, 1H), 7,45 - 7,54 (m, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 3H), 6,72 - 6,82 (m, 1H), 6,58 - 6,70 (m, 1H), 5,28 - 5,43 (m, 1H), 4,88 (br d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 4,70 - 4,83 (m, 1H), 3,99 - 4,14 (m, 2H), 3,83 - 3,98 (m, 1H), 3,55 (dd, *J* = 12,4, 9,4 Hz, 1H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,42 - 2,48 (m, 1H), 2,09 - 2,25 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

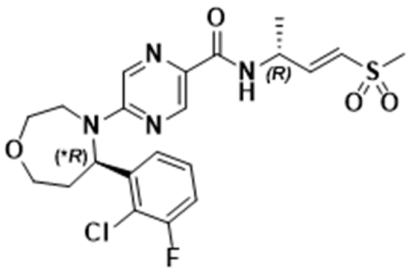
Ejemplo 221: 5-(5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepano (Intermedio 15) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4S$, 482,1; m/z encontrada, 483,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,54 - 8,64 (m, 2H), 7,79 (br s, 1H), 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,14 - 7,22 (m, 1H), 6,73 - 6,85 (m, 1H), 6,61 - 6,69 (m, 1H), 5,42 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,73 - 4,91 (m, 2H), 4,01 - 4,13 (m, 2H), 3,90 (br dd, *J* = 15,6, 9,8 Hz, 1H),

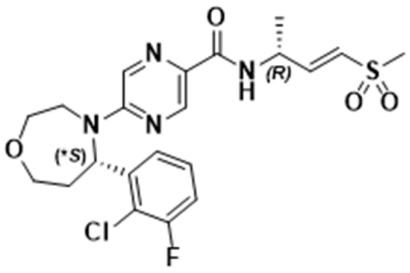
3,51 - 3,62 (m, 1H), 3,43 (br d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 2,40 - 2,49 (m, 1H), 2,10 - 2,24 (m, 1H), 1,29 (dd, *J* = 6,9, 3,9 Hz, 3H).

Ejemplo 222: 5-((**R*)-5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



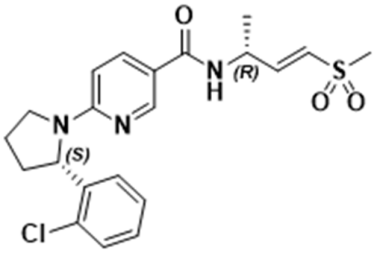
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(5-(2-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 221) por SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 30 % EtOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 6,00 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4S$, 482,1; m/z encontrada, 483,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 - 8,66 (m, 2H), 7,78 (br d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 7,28 - 7,42 (m, 2H), 7,17 (br dd, *J* = 6,1, 2,9 Hz, 1H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,62 - 6,69 (m, 1H), 5,42 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,72 - 4,88 (m, 2H), 4,03 - 4,13 (m, 2H), 3,90 (br dd, *J* = 15,7, 9,4 Hz, 1H), 3,56 (br dd, *J* = 12,4, 9,5 Hz, 1H), 3,41 - 3,49 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,41 - 2,49 (m, 1H), 2,08 - 2,25 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 223: 5-((**S*)-5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(5-(2-cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 221) por SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 30 % EtOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 9,50 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_4S$, 482,1; m/z encontrada, 483,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,53 - 8,66 (m, 2H), 7,78 (br s, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 2H), 7,17 (dd, *J* = 6,2, 2,7 Hz, 1H), 6,74 - 6,80 (m, 1H), 6,63 - 6,69 (m, 1H), 5,42 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,74 - 4,90 (m, 2H), 4,02 - 4,14 (m, 2H), 3,90 (br dd, *J* = 15,6, 9,8 Hz, 1H), 3,56 (br dd, *J* = 12,2, 9,8 Hz, 1H), 3,41 - 3,47 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,41 - 2,49 (m, 1H), 2,09 - 2,24 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 224: 6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



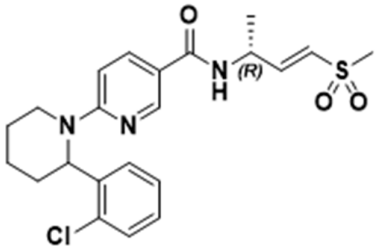
Etapa A: (*S*)-6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo. Se absorbieron 6-fluoronicotinato de metilo (107 mg, 0,676 mmol, 1,0 eq), (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina (135 mg, 0,710 mmol, 1,05 eq) y carbonato de potasio (234 mg, 1,69 mmol, 2,5 eq) en DMF (2,3 ml, 0,30 M). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 20 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC en sílice (0-15 % de EtOAc en heptanos) proporcionó (*S*)-6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (176 mg, 82 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{17}ClN_2O_2$, 316,1; m/z encontrada, 317,2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Ácido (*S*)-6-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)nicotínico. Se recogió (*S*)-6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (172 mg, 0,543 mmol, 1,0 eq) en metanol (2,2 ml,

0,25 M). A esto se añadió hidróxido de litio (2,2 ml, 4,34 mmol, 8,0 eq., 2M en agua) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se ajustó a pH ~2 con 1N HCl. El precipitado se recolectó mediante filtración para proporcionar ácido (*S*)-6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)nicotínico (136 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{15}ClN_2O_2$, 302,1; m/z encontrada, 303,0 $[M+H]^+$.

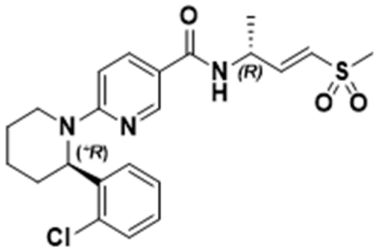
Etapa C: 6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida. El ácido (*S*)-6-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)nicotínico (136 mg, 0,449 mmol, 1,0 eq) y la HATU (198 mg, 0,494 mmol, 1,1 eq) se recogieron en DMF (1,5 ml, 0,30 M). A esto se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,988 mmol, 2,2 eq) y la reacción se agitó a rt durante 20 minutos. Finalmente, se añadió ácido (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 152 mg, 0,472 mmol, 1,05 eq) y la reacción se agitó a rt durante 1 hora. El material crudo se filtró a través de un filtro de PTFE con MeOH. La purificación por RP-HPLC (20-95 % de ACN en agua 0,1 % HCOOH) proporcionó 6-((*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (190 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$, 433,1; m/z encontrada, 434,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 6,28 – 6,07 (m, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,00 – 4,88 (m, 1H), 3,98 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,77 (t, *J* = 9,4 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,14 – 1,95 (m, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 225: 6-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



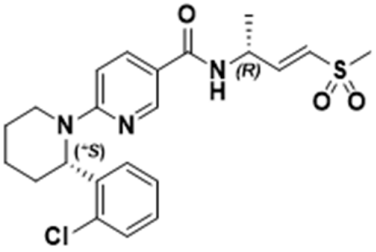
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando clorhidrato de 2-(2-clorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$, 447,1; m/z encontrada, 448,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dt, *J* = 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 3H), 6,89 (ddd, *J* = 15,1, 4,7, 2,0 Hz, 1H), 6,45 (ddd, *J* = 15,1, 3,2, 1,7 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 6,22 – 6,12 (m, 1H), 5,40 (td, *J* = 5,8, 2,0 Hz, 1H), 4,99 – 4,89 (m, 1H), 4,66 – 4,55 (m, 1H), 3,58 (ddd, *J* = 13,5, 11,4, 4,9 Hz, 1H), 2,89 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 1,99 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,89 – 1,72 (m, 1H), 1,69 – 1,50 (m, 2H), 1,38 (dd, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 3H).

Ejemplo 226: 6-((**R*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



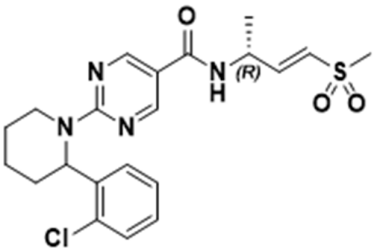
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 6-(2-(2-clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (Ejemplo 225) por SFC (Fase estacionaria: IH (2x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2; Rt = 4,69 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$, 447,1; m/z encontrada, 448,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,4, 1,2 Hz, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 3H), 6,90 (dd, *J* = 15,1, 4,7 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,40 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,88 (m, 1H), 4,64 (ddd, *J* = 13,5, 6,0, 3,1 Hz, 1H), 3,57 (ddd, *J* = 13,5, 11,4, 4,9 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,89 – 1,73 (m, 1H), 1,68 – 1,52 (m, 3H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 227: 6-((*S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 6-(2-(2-clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (Ejemplo 225) por SFC (Fase estacionaria: IH (2x25 cm); Fase móvil: 30 % MeOH/CO_2; Rt = 5,52 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$, 447,1; m/z encontrada, 448,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (dt, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,19 – 7,06 (m, 3H), 6,89 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 6,27 (dd, *J* = 9,2, 0.7 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,01 – 4,88 (m, 1H), 4,64 (ddd, *J* = 13,5, 6,0, 3,1 Hz, 1H), 3,57 (ddd, *J* = 13,4, 11,4, 4,9 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,67 – 1,51 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

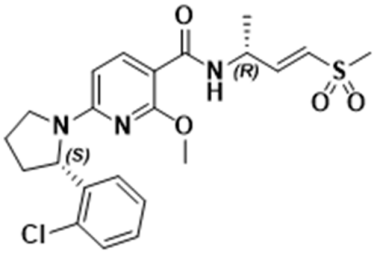
Ejemplo 228: 2-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando clorhidrato de 2-(2-clorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 2-cloropirimidina-5-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,17 – 7,07 (m, 3H), 6,88 (dt, *J* = 15,1,

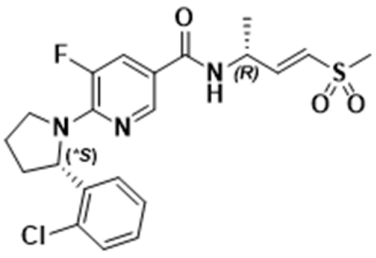
4,4 Hz, 1H), 6,44 (ddd, *J* = 15,1, 6,7, 1,7 Hz, 1H), 6,03 – 5,90 (m, 2H), 5,00 – 4,89 (m, 1H), 4,86 (ddd, *J* = 13,7, 5,9, 2,4 Hz, 1H), 3,52 (ddd, *J* = 13,8, 12,0, 4,7 Hz, 1H), 2,90 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,19 – 2,06 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,83 – 1,68 (m, 1H), 1,71 – 1,51 (m, 2H), 1,39 (dd, *J* = 7,1, 2,9 Hz, 3H).

Ejemplo 229: 6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



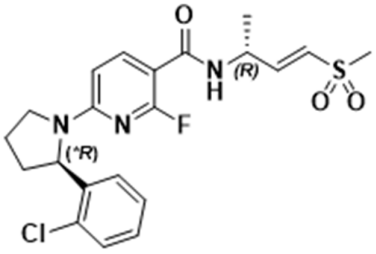
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 6-cloro-2-metoxipiridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$, 463,1; m/z encontrada, 464,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (499 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,20 – 7,08 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 15,1, 4,4 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 6,25 - 5,32 (m, 1H), 4,96 (qt, *J* = 7,2, 5,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,47 (dt, *J* = 12,4, 8,5 Hz, 1H), 2,06 (s, 2H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 230: 6-((**S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5,6-difluoronicotinato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-clorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); fase móvil: 38 % EtOH/CO_2; Rt = 1,53 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451,2; m/z encontrada, 452,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 - 8,43 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = *14,*5, 1,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,48 (m, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 2H), 7,05 - 7,11 (m, 1H), 6,70 - 6,81 (m, 2H), 5,58 - 5,66 (m, 1H), 4,78 (qd, *J* = *7,*2, 2,5 Hz, 1H), 4,06 - 4,21 (m, 1H), 3,75 - 3,88 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,36 - 2,44 (m, 1H), 1,94 - 2,04 (m, 1H), 1,75 - 1,92 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = *7,*0 Hz, 3H).

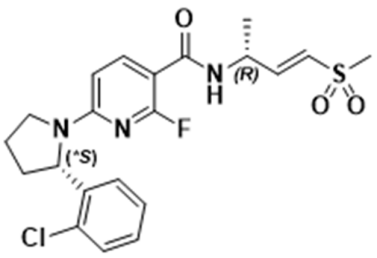
Ejemplo 231: 6-((**R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 2,6-difluoronicotinato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-clorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-(((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); fase móvil: 40 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 2,46 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451,1; m/z encontrada, 452,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (dd, *J* = 2,8, 7,9 Hz, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,2, 7,7 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 1,6, 7,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,64 (m, 2H), 5,40 - 5,22 (m, 1H), 4,81 - 4,69 (m, 1H), 3,88 (br d, *J* = 8,9 Hz, 1H),

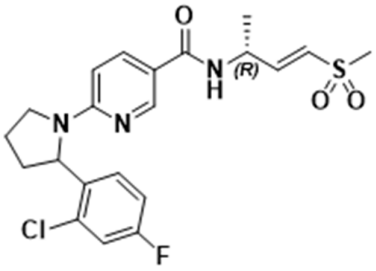
3,59 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,02 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,95 - 1,82 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 232: 6-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



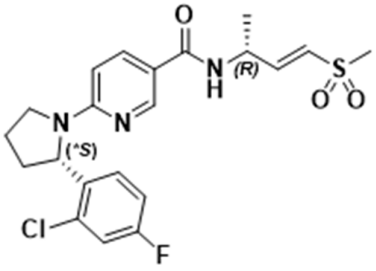
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 2,6-difluoronicotinato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-clorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-(((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); fase móvil: 40 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 2,87 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451,1; m/z encontrada, 452,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (br d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,94 - 7,82 (m, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 2H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,81 - 6,64 (m, 2H), 5,42 - 5,21 (m, 1H), 4,82 - 4,66 (m, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,66 - 3,50 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,46 - 2,39 (m, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,96 - 1,80 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 233: 6-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451; m/z encontrada, 452,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,42 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,04 - 7,15 (m, 2H), 6,70 - 6,82 (m, 2H), 6,48 (br d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,37 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,79 (td, *J* = 7,3, 3,4 Hz, 1H), 3,94 (br t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,54 - 3,68 (m, 1H), 2,99 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 2,38 - 2,47 (m, 1H), 2,01 - 2,10 (m, 1H), 1,83 - 1,96 (m, 2H), 1,28 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 3H).

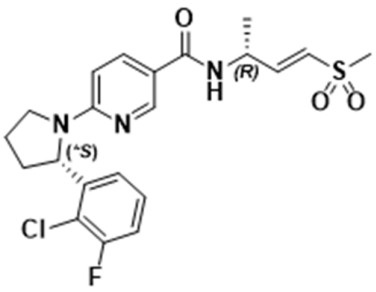
Ejemplo 234: 6-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 6-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (Ejemplo 233) por SFC (Fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 9,00 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451; m/z encontrada, 452,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (s, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,94 - 7,15 (m, 2H), 6,68 - 6,84 (m, 2H), 6,29 - 6,51 (m, 1H), 5,29 - 5,42 (m, 1H), 4,74 - 4,87 (m, 1H), 3,83 - 3,96 (m, 1H), 3,52 - 3,64

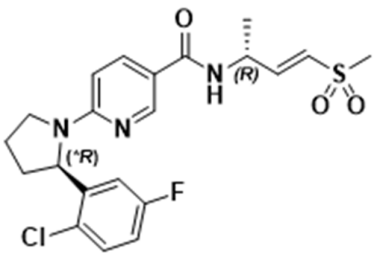
(m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,38 - 2,46 (m,1H), 1,98 - 2,11 (m, 1H), 1,80 - 1,96 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 235: 6-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



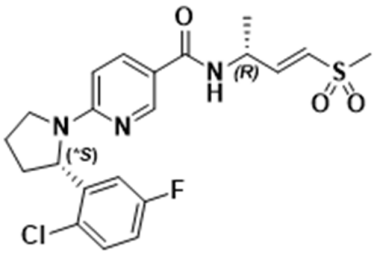
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 6-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)nicotinato de metilo (etapa A) a través de SFC (fase estacionaria: OZ (3x25 cm); fase móvil: 37 % MeOH/CO_2; Rt = 2,18 min (segundo producto de elución)) proporcionó un intermedio que se preparó al compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451,1; m/z encontrada, 452,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,37 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,36 (m, 2H), 6,87 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,70 - 6,81 (m, 2H), 6,41 - 6,56 (m, 1H), 5,42 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,72 - 4,86 (m, 1H), 3,92 (br t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,53 - 3,67 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,41-2,49 (m, 1H), 2,01 - 2,12 (m, 1H), 1,84 - 1,98 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 236: 6-((**R*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



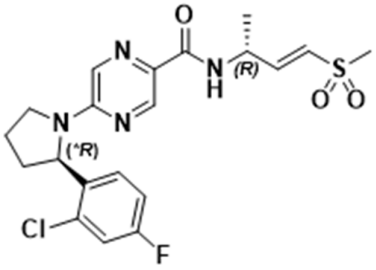
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 6-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); fase móvil: 50 % MeOH/CO_2; Rt = 6,02 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451; m/z encontrada, 452,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,30 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,94 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 5,13 Hz, 1H), 7,12 (td, *J* = 8,2, 3,1 Hz, 1H), 6,64 - 6,89 (m, 3H), 6,35 - 6,52 (m, 1H), 5,29 - 5,47 (m, 1H), 4,68 - 4,93 (m, 1H), 3,89 - 4,03 (m, 1H), 3,45 - 3,62 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,31 - 2,46 (m, 1H), 1,80 - 2,11 (m, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 237: 6-((**S*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



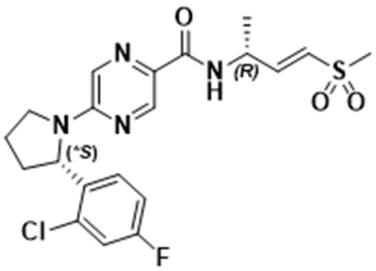
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 6-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); fase móvil: 50 % MeOH/CO_2; Rt = 9,13 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451; m/z encontrada, 452,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (br s, 1H), 8,30 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,94 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (br dd, *J* = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 7,03 - 7,21 (m, 1H), 6,66 - 6,87 (m, 3H), 6,45 (br s, 1H), 5,36 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,65 - 4,98 (m, 1H), 3,94 (br t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,48 - 3,63 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,37 - 2,48 (m, 1H), 1,81 - 2,09 (m, 3H), 1,27 (br d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 238: 5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



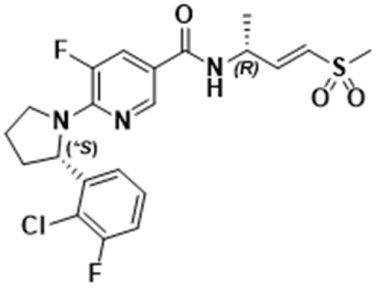
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 33 % EtOH/CO_2; Rt = 5,60 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (br d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,57 - 8,08 (m, 1H), 7,49 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,06 - 7,17 (m, 2H), 6,75 - 6,85 (m, 1H), 6,61 - 6,72 (m, 1H), 5,41 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,74 - 4,84 (m, 1H), 3,95 - 4,06 (m, 1H), 3,61 - 3,74 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,45 (br d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 1,99 - 2,11 (m, 1H), 1,83 - 1,98 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 239: 5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 33 % EtOH/CO_2; Rt = 7,20 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,58 - 7,98 (m, 1H), 7,50 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 2H), 6,76 - 6,84 (m, 1H), 6,66 - 6,72 (m, 1H), 5,41 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,73 - 4,87 (m, 1H), 3,94 - 4,08 (m, 1H), 3,69 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,45 (br d, *J* = 7,50 Hz, 1H), 2,02 - 2,12 (m, 1H), 1,85 - 1,97 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 7,00 Hz, 3H).

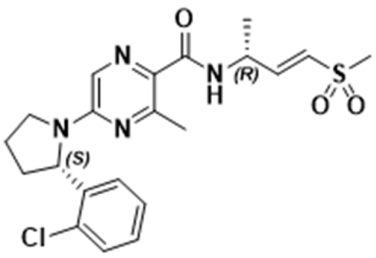
Ejemplo 240: 6-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-*N*-((*R*, *E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 224 usando 5,6-difluoronicotinato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 6-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-*N*-((*R*, *E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (etapa C) por SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 9,77 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$, 469,1; m/z encontrada, 470,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,40 (br t, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,68 - 7,85 (m, 1H), 7,19 - 7,34 (m, 2H), 6,91 - 7,01 (m, 1H), 6,64 - 6,84 (m, 2H), 5,55 - 5,70 (m, 1H),

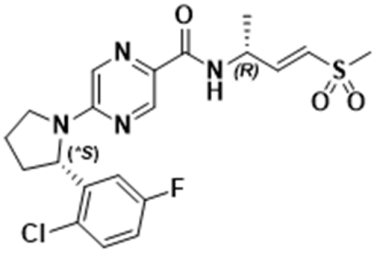
4,72 - 4,89 (m, 1H), 4,06 -4.21 (m, 1H), 3,71 - 3,91 (m, 1H), 2,94 - 3,08 (m, 3H), 2,35 - 2,46 (m, 1H), 1,75 - 2,07 (m, 3H), 1,18 - 1,35 (m, 3 H).

Ejemplo 241: 5-((*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloro-3-metil-pirazina-2-carboxilato en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,45 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (br d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,07 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,73 - 6,83 (m, 1H), 6,59 - 6,71 (m, 1H), 5,42 (br d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,69 - 4,82 (m, 1H), 3,99 (ddd, *J* = 10,5, 7,6, 3,2 Hz, 1H), 3,71 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,56 (br s, 3H), 2,41 - 2,49 (m, 1H), 1,80 - 2,11 (m, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

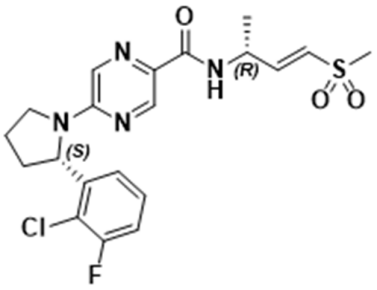
Ejemplo 242: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-

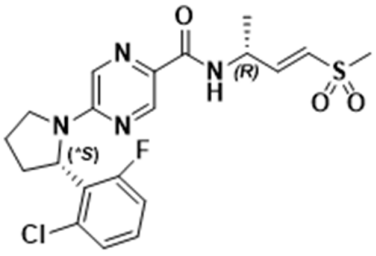
carboxamida (etapa C) por SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 17,0 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,62 (m, 2H), 7,72 - 8,04 (m, 1H), 7,55 (dd, *J* = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 8,4, 3,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 9,5, 3,0 Hz, 1H), 6,76 - 6,84 (m, 1H), 6,65 - 6,72 (m, 1H), 5,40 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,71 - 4,86 (m, 1H), 4,01 - 4,15 (m, 1H), 3,59 - 3,73 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,41 - 2,47 (m, 1H), 2,06 (br dd, *J* = 6,6, 2,4 Hz, 1H), 1,84 - 2,00 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 243: 5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



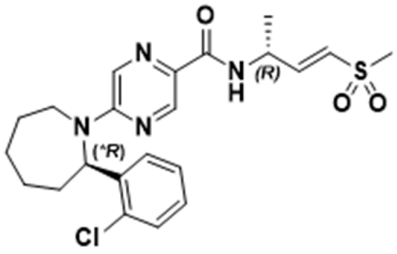
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) por SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 11,4 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (br d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51 - 8,10 (m, 1H), 7,19 - 7,39 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,75 - 6,85 (m, 1H), 6,60 - 6,74 (m, 1H), 5,46 (br d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 4,67 - 4,93 (m, 1H), 4,02 (br t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,69 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,47 (br s, 1H), 2,01 - 2,15 (m, 1H), 1,84 - 2,01 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 244: 5-((*S)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) por SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 9,73 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 - 8,63 (m, 2H), 7,60 - 7,91 (m, 1H), 7,06 - 7,40 (m, 3H), 6,74 - 6,84 (m, 1H), 6,59 - 6,72 (m, 1H), 5,53 (br t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (td, *J* = 6,9, 5,6 Hz, 1H), 3,63 - 3,92 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,53 - 2,57 (m, 1H), 1,99 - 2,20 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

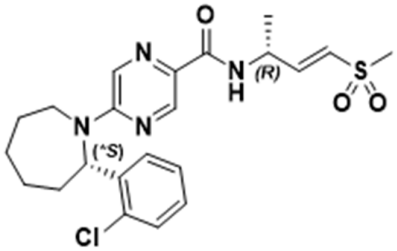
Ejemplo 245: 5-((*R)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-clorofenil)azepano en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

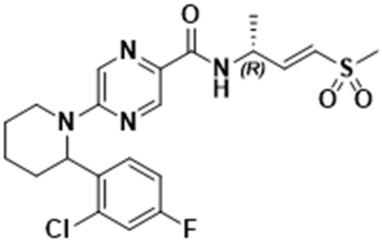
(etapa C) por SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 38 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 6,60 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$, 462,2; m/z encontrada, 463,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 - 8,67 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 1H), 7,23 - 7,34 (m, 3H), 6,74 - 6,84 (m, 1H), 6,58 - 6,71 (m, 1H), 5,12 - 5,40 (m, 1H), 4,73 - 4,87 (m, 1H), 4,52 - 4,71 (m, 1H), 3,60 - 3,77 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,31 - 2,40 (m, 1H), 1,92 - 2,06 (m, 2H), 1,75 - 1,89 (m, 2H), 1,35 - 1,55 (m, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 246: 5-((**S*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



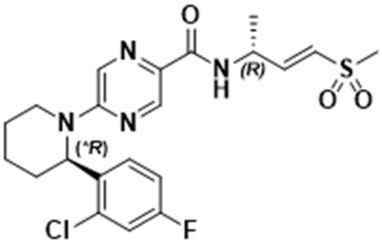
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-clorofenil)azepano en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) por SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 38 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 12,6 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{27}ClN_4O_3S$, 462,2; m/z encontrada, 463,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,46 - 8,66 (m, 2H), 7,57 - 7,99 (m, 1H), 7,42 - 7,55 (m, 1H), 7,20 - 7,32 (m, 3H), 6,72 - 6,82 (m, 1H), 6,60 - 6,69 (m, 1H), 5,07 - 5,42 (m, 1H), 4,78 (td, *J* = 6,8, 5,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,71 (m, 1H), 3,59 - 3,75 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,30 - 2,41 (m, 1H), 1,92 - 2,05 (m, 2H), 1,76 -1.89 (m, 2H), 1,37 - 1,57 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 247: 5-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 - 8,67 (m, 2H), 7,88 (dd, *J* = 8,4, 0.8 Hz, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,30 (ddd, *J* = 8,5, 6,3, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (br t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 1H), 6,63 - 6,71 (m, 1H), 5,58 (q, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,72 - 4,84 (m, 1H), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 3,56 - 3,68 (m, 1H), 2,97 (d, *J* = 3,1 Hz, 3H), 2,03 - 2,15 (m, 1H), 1,86 - 2,01 (m, 2H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 1,43 - 1,66 (m, 2H), 1,29 (dd, *J* = 7,0, 1,8 Hz, 3H).

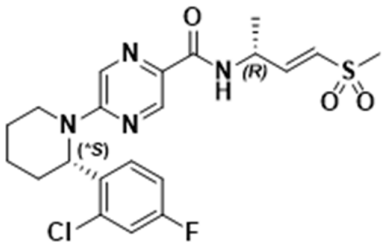
Ejemplo 248: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 247) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % EtOH/CO_2; Rt = 4,08 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,52 - 8,68 (m, 2H), 7,90 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,48

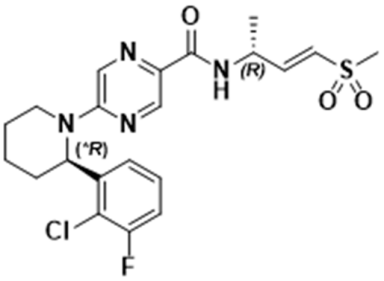
(dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,11 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,73 - 6,83 (m, 1H), 6,62 - 6,72 (m, 1H), 5,58 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,79 (td, *J* = 6,9, 5,6 Hz, 1H), 4,38 - 4,49 (m, 1H), 3,54 - 3,69 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,03 - 2,15 (m, 1H), 1,84 - 2,00 (m, 2H), 1,47 - 1,79 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 249: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



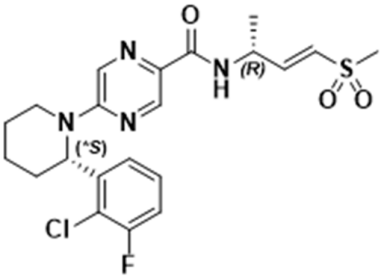
El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 247) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % EtOH/CO_2; Rt = 5,82 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,65 (m, 2H), 7,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,8, 6,1 Hz, 1H), 7,12 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,72 - 6,81 (m, 1H), 6,61 - 6,71 (m, 1H), 5,57 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,78 (td, *J* = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 4,40 - 4,53 (m, 1H), 3,53 - 3,69 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,03 - 2,18 (m, 1H), 1,85 - 2,01 (m, 2H), 1,43 - 1,80 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 250: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 8,29 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,62 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 6,74 - 6,82 (m, 1H), 6,62 - 6,72 (m, 1H), 5,65 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,73 - 4,83 (m, 1H), 4,45 (dt, *J* = 10,7, 3,0 Hz, 1H), 3,56 - 3,71 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,06 - 2,19 (m, 1H), 1,89 - 2,03 (m, 2H), 1,68 - 1,80 (m, 1H), 1,45 - 1,65 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

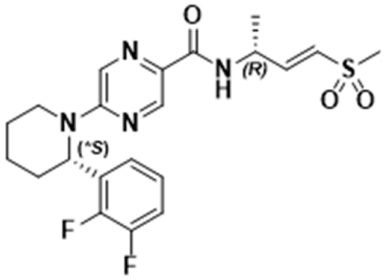
Ejemplo 251: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-

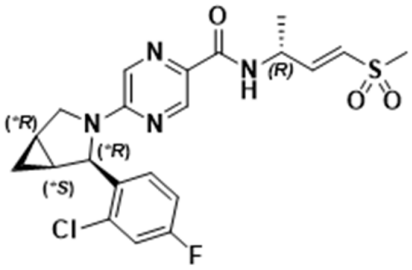
carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 10,6 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,51 - 8,61 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,07 - 7,16 (m, 1H), 6,74 - 6,82 (m, 1H), 6,63 - 6,71 (m, 1H), 5,67 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,78 (td, *J* = 6,9, 5,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,50 (m, 1H), 3,51 - 3,71 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,06 - 2,19 (m, 1H), 1,87 - 2,03 (m, 2H), 1,69 - 1,82 (m, 1H), 1,44 - 1,66 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 252: 5-((*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



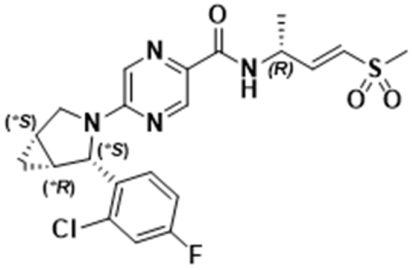
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2,3-difluorofenil)piperidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) por SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 12,3 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}F_2N_4O_3S$, 450,2; m/z encontrada, 451,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 - 8,63 (m, 2H), 8,19 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,38 (m, 1H), 7,07 - 7,17 (m, 1H), 6,95 - 7,03 (m, 1H), 6,75 - 6,85 (m, 1H), 6,63 - 6,72 (m, 1H), 5,87 - 5,94 (m, 1H), 4,75 - 4,85 (m, 1H), 4,43 (br d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,00 - 2,17 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 1,60 - 1,74 (m, 2H), 1,41 - 1,53 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 253: 5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



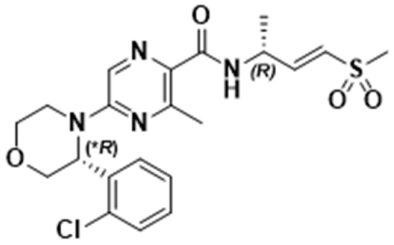
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y rac-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 24) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) por SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 2,90 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,07 (td, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,89 - 7,00 (m, 1H), 6,73 - 6,84 (m, 1H), 6,58 - 6,71 (m, 1H), 5,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,69 - 4,86 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 10,5, 5,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,19 - 2,36 (m, 1H), 1,86 - 2,05 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.56 - 0.71 (m, 1H), 0.29 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H).

Ejemplo 254: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 24) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) por SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 4,09 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,62 (br s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (td, *J* = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 1H), 6,74 - 6,81 (m, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,71 - 4,83 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,86 (dd, *J* = 10,5, 5,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,30 (td, *J* = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 1,91 - 2,00 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.64 (td, *J* = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 0.26 - 0.33 (m, 1H).

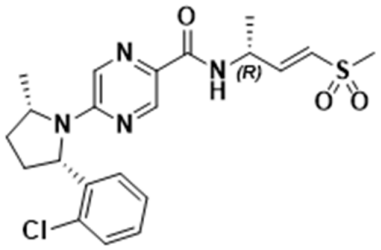
Ejemplo 255: 5-((**R*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloro-3-metil-pirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 3-(2-clorofenil)morfolina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(3-(2-clorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % MeOH/CO_2; Rt = 8,47 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR

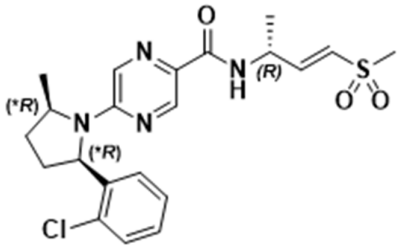
(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,33 (m, 2H), 6,73 - 6,83 (m, 1H), 6,63 - 6,71 (m, 1H), 5,57 (br s, 1H), 4,69 - 4,82 (m, 1H), 4,09 - 4,26 (m, 2H), 4,00 - 4,07 (m, 2H), 3,71 - 3,84 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 256: 5-(*rac*-(2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



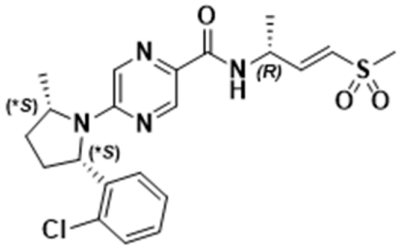
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-clorofenil)-5-metilpirrolidina (Intermedio 6) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. Solo el racemato *cis* de 2-(2-clorofenil)-5-metilpirrolidina (Intermedio 6) reaccionó en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (dd, *J* = 4,5, 1,0 Hz, 1H), 8,52 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,13 - 7,22 (m, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 1H), 6,63 - 6,70 (m, 1H), 5,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,72 - 4,84 (m, 1H), 4,50 (td, *J* = 6,6, 3,1 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,54 - 2,64 (m, 1H), 2,14 - 2,26 (m, 1H), 1,83 - 1,96 (m, 1H), 1,66 - 1,79 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,28 (dd, *J* = 7,0, 2,0 Hz, 3H).

Ejemplo 257: 5-((2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(2**S*,5**S*)-2-(2-clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 256) mediante SFC (Fase estacionaria: OZ (2,5x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 6,15 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 - 7,55 (m, 2H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,15 - 7,22 (m, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 1H), 6,61 - 6,68 (m, 1H), 5,29 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,73 - 4,82 (m, 1H), 4,47 - 4,54 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,60 (dtd, *J* = 12,2, 7,4, 4,5 Hz, 1H), 2,15 - 2,24 (m, 1H), 1,84 - 1,95 (m, 1H), 1,69 - 1,77 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

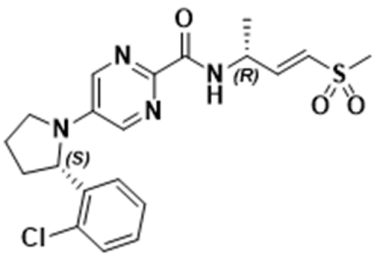
Ejemplo 258: 5-((2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(2**S*,5**S*)-2-(2-clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 256) por SFC (Fase estacionaria: OZ (2,5x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 9,55 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,57 (m, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,61 - 6,70 (m, 1H), 5,29 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,78 (ddd, *J* = 13,8, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 4,44 - 4,56 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,59

(dtd, *J* = 12,2, 7,3, 4,5 Hz, 1H), 2,20 (ddt, *J* = 12,1, 9,7, 7,3 Hz, 1H), 1,83 - 1,96 (m, 1H), 1,68 - 1,78 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

Ejemplo 259: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.

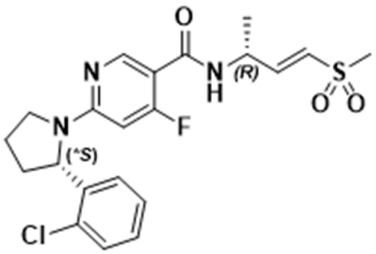


Etapa A: Ácido (*S*)-5-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)pirimidina-2-carboxílico. Se recogió 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo (51 mg, 0,229 mmol, 1,05 eq) en tolueno (1,1 ml, 0,20 M) y se colocó en N_2. A esto se añadió (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina (50 mg, 0,218 mmol, 1,0 eq), carbonato de cesio (217 mg, 0,653 mmol, 3,0 eq) y SPhos Pd G4 (17 mg, 0,022 mmol, 0,1 eq). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 24 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con 20 % *i*PrOH en $CHCl_3$. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por RP-HPLC (5-95 % de ACN en agua con 0,1 % de HCOOH) proporcionó ácido (*S*)-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)pirimidina-2-carboxílico (4,0 mg, 6 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{14}ClN_3O_2$, 303,1; m/z encontrada, 304,0 $[M+H]^+$.

Etapa B: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida. El ácido 5(*S*)-5-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)pirimidina-2-carboxílico (4,0 mg, 0,013 mmol, 1,0 eq), (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 4,4 mg, 0,014 mmol, 1,05 eq) y HATU (5,8 mg, 0,014 mmol, 1,1 eq) se recogieron en DMF (0,13 ml, 0,10 M). A esto se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (5,0 ml, 0,029 mmol, 2,2 eq) y la reacción se agitó a rt durante 30 minutos. El material crudo se filtró a través de un filtro de PTFE con MeOH. La purificación por RP-HPLC (20-95 % de ACN en

agua 0,1 % de HCOOH) proporcionó 5-((*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (5,7 mg, rendimiento cuantificado) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O_3S$, 434,1; m/z encontrada, 435,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,95 (s, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,22 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,16 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,96 – 6,87 (m, 2H), 6,47 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,21 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,05 – 4,92 (m, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,60 (q, *J* = 8,6 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,63 – 2,50 (m, 1H), 2,20 – 2,02 (m, 3H), 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 260: 6-((**S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.

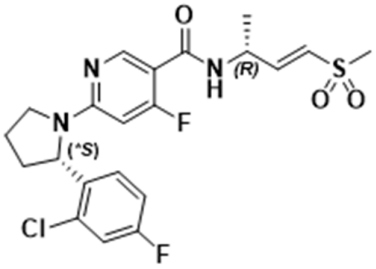


Etapa A: 2-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-5-yodopiridina. A una mezcla de 2,4-difluoro-5-yodopiridina (1,0 g, 4,15 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml, 0,42 M) se añadió carbonato de potasio (1,7 g, 12,4 mmol, 3,0 eq) y 2-(2-clorofenil)pirrolidina (754 mg, 4,15 mmol, 1,0 eq). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (55-85 % de ACN en 10 mM de agua NH_4HCO_3) para dar 2-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-5-yodopiridina (400 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 1H), 7,07 - 7,25 (m, 2 H), 7,00 (dd, *J* = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 5,86 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,18 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,79 - 3,97 (m, 1H), 3,57 - 3,72 (m, 1H), 2,37 - 2,58 (m, 1H), 1,90 - 2,03 (m, 3H).

Etapa B: Ácido 6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoronicotinico. A una mezcla de 2-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-5-yodopiridina (400 mg, 0,990 mmol, 1,0 eq) en THF (5,0 ml, 0,20 M) se añadió *i*PrMgCl (0,50 ml, 0,990 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C en N_2 antes de verterla sobre dióxido de carbono recién triturado. El pH de la reacción se ajustó a ~4 mediante la adición lenta de HCl diluido. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoronicotinico (200 mg, 63 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,15 - 13,16 (m, 1H), 8,47 (br s, 1H), 7,48 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 - 7,35 (m, 2H), 7,00 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,75 - 6,82 (m, 1H), 5,02 - 5,73 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,56 (br dd, *J* = 4,7, 2,4 Hz, 1H), 2,42 (br s, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 1,87 (br d, *J* = 7,9 Hz, 2H).

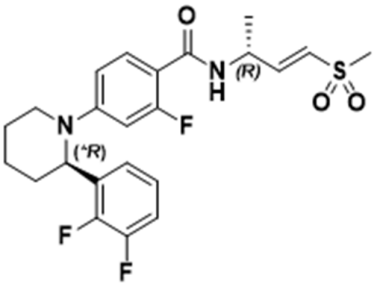
Etapa C: 6-((**S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida. A una mezcla de ácido 6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoronicotinico (120 mg, 0,370 mmol, 1,0 eq) en DMF (3,0 ml, 0,12 M) se añadió HATU (213 mg, 0,560 mmol, 1,5 eq), DIPEA (0,20 ml, 1,12 mmol, 3,0 eq) y (*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 132 mg, 0,410 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h antes de purificarse por RP-HPLC (45-75 % de ACN en 10 mM de agua NH_4HCO_3) para dar 6-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (160 mg, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco. La separación a través de SFC (fase estacionaria: OX (3x25 cm); fase móvil: 65 % EtOH/CO_2; Rt = 2,24 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_3O_3S$, 451,1; m/z encontrada, 452,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (br d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 8,21 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,47 (dd, *J* = 7,6, 1,1 Hz, 1H), 7,12 - 7,34 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 6,64 - 6,86 (m, 2H), 5,84 - 6,54 (m, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,65 - 4,85 (m, 1H), 3,87 (br t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,56 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,33 - 2,48 (m, 1H), 1,97 - 2,12 (m, 1H), 1,77 - 1,96 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 261: 6-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 260 usando 2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidina en lugar de 2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 6-(2-(2-cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: OX (3x25 cm); fase móvil: 60 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 4,60 min (segundo producto de elución))) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClF_2N_3O_3S$, 469,1; m/z encontrada, 470,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 - 8,35 (m, 1H), 8,23 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,98 - 7,17 (m, 2H), 6,68 - 6,82 (m, 2H), 5,98 - 6,51 (m, 1H), 5,28 - 5,44 (m, 1H), 4,69 - 4,81 (m, 1H), 3,86 (br t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,61 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,36 - 2,46 (m, 1H), 1,97 - 2,08 (m, 1H), 1,78 - 1,95 (m, 2H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 262: 4-((*R)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



Etapa A: 2-fluoro-4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoato de metilo. A una solución de piperidina-2-ona (2,0 g, 20,6 mmol, 1,2 eq) y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (4,0 g, 17,2 mmol, 1,0 eq) en tolueno (40 ml, 0,43 M) se añadió 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2,0 g, 3,40

mmol, 0,2 eq), carbonato de cesio (11,2 g, 34,3 mmol, 2,0 eq) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (1,6 g, 1,70 mmol, 0,1 eq) en N_2. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en PE) para proporcionar 2-fluoro-4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoato de metilo (4,3 g, rendimiento cuantificado) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 - 7,22 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,69 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,89 - 2,03 (m, 4H).

Etapa B: 2-fluoro-4-(6-((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,4-dihidropiridin-1(2*H*)-il)benzoato de metilo. A una solución de 2-fluoro-4-(2-oxopiperidin-1-il)benzoato de metilo (200 mg, 0,800 mmol, 1,0 eq) en DCM (5,0 ml, 0,16 M) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,28 ml, 1,59 mmol, 2,0 eq) y anhídrido trifluorometanosulfónico (292 mg, 1,03 mmol, 1,3 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h antes de verterse en H_2O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-fluoro-4-(6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,4-dihidropiridin-1(2*H*)-il)benzoato de metilo (300 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido marrón. MS (ESI): masa calculada para $C_{14}H_{13}F_4NO_5S$, 383,3; m/z encontrada, 384,0 $[M+H]^+$.

Etapa C: 4-(6-(2,3-difluorofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-fluorobenzoato de metilo. A una solución de 2-fluoro-4-(6-((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,4-dihidropiridin-1(2*H*)-il)benzoato de metilo (1,2 g, 3,13 mmol, 1,0 eq), ácido (2,3-difluorofenil)borónico (544 mg, 3,44 mmol, 1,1 eq) y carbonato de potasio (865 mg, 6,26 mmol, 2,0 eq) en 1,4-dioxano/H_2O (10:1, 16,5 ml, 0,19 M) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (181 mg, 0,160 mmol, 0,05 eq). La reacción se agitó en N_2 a 90 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-10 % de EtOAc en PE) para dar 4-(6-(2,3-difluorofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1,0 g, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400

MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,89 - 7,04 (m, 3H) 6,43 - 6,59 (m, 2H), 5,60 (br s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,76 - 3,81 (m, 2H), 2,37 (br t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,85 - 1,91 (m, 2H).

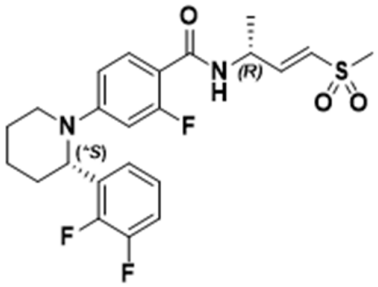
Etapa D: 4-(2-(2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo. A una solución de 4-(6-(2,3-difluorofenil)-3,4-dihidropiridin-1(2*H*)-il)-2-fluorobenzoato de metilo (560 mg, 1,60 mmol, 1,0 eq) en metanol (40 ml, 0,04 M) se añadió Pd/C (50 % en peso, 600 mg). La reacción se agitó en H_2 (15 psi) durante 3 h. La solución se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4-(2-(2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (500 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,89 - 7,09 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,38 - 6,55 (m, 2H), 5,15 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3 H), 3,71 (dt, *J* = 12,7, 5,0 Hz, 1H), 3,44 - 3,54 (m, 1H), 2,06 - 2,20 (m, 2H), 1,77 - 1,98 (m, 2H), 1,56 - 1,73 (m, 2H).

Etapa E: Ácido 4-(2-(2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluorobenzoico. A una solución de 4-(2-(2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (500 mg, 1,43 mmol, 1,0 eq) en THF (4,0 ml, 0,18 M) y metanol (2,0 ml, 0,18 M) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (180 mg, 4,29 mmol, 3,0 eq) en H_2O (2,0 ml, 0,18 M). La reacción se agitó a 40 °C durante 12 h. La mezcla bruta se concentró y luego se acidificó con HCl 3M a pH ~4. La mezcla se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(2-(2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluorobenzoico (440 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,62 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,30 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,03 - 7,15 (m, 1H), 6,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,54 - 6,66 (m, 2H), 5,30 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 3,80 (dt, *J* = 12,9, 4,5 Hz, 1H), 3,41 (ddd, *J* = 12,9, 11,0, 4,5 Hz, 1H), 1,96 - 2,13 (m, 2H), 1,83 (dt, *J* = 8,8, 4,3 Hz, 1H), 1,65 - 1,76 (m, 1H), 1,54 - 1,61 (m, 1H), 1,35 - 1,45 (m, 1H).

Etapa F: 4-((**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida. Se agitó una solución de ácido (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 173 mg, 0,540 mmol, 1,2 eq), ácido 4-(2-(2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluorobenzoico (150 mg, 0,450 mmol, 1,0 eq), HATU (255 mg, 0,670 mmol, 1,5 eq) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,34 mmol, 3,0 eq) en DCM (2,0 ml,

0,22 M) se agitó a rt durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (40-70 % de ACN en 0,1 % agua TFA) para proporcionar 4-(2-(2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (170 mg, 81 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. La separación a través de SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 1,62 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, *J* = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,08 (br d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,93 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,73 - 6,80 (m, 1H), 6,59 - 6,72 (m, 3H), 5,22 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,75 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,59 - 3,73 (m, 1H), 3,38 - 3,48 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 1,96 (br s, 1H), 1,84 (br d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,72 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 1,43 (br dd, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

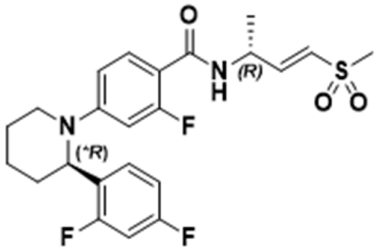
Ejemplo 263: 4-((**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2,3-difluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 262, Etapa F) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 1,77 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, *J* = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (br d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,08 (br d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,93 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,73 - 6,80 (m, 1H), 6,59 - 6,72 (m, 3H),

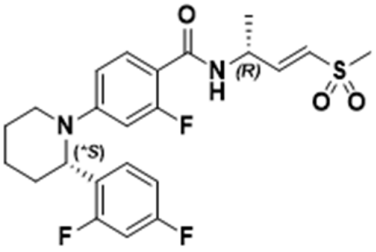
5,22 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,75 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,59 - 3,73 (m, 1H), 3,38 - 3,48 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 1,96 (br s, 1 H), 1,84 (br d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 1,72 (br d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 1,53 - 1,63 (m, 1H), 1,43 (br dd, *J* = 9,6, 4,1 Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 264: 4-((**R*)-2-(2,4-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



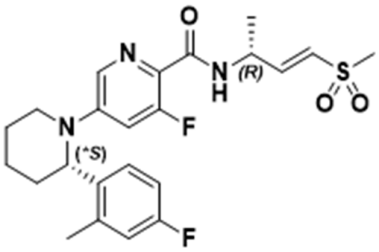
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 262 usando ácido (2,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (2,3-difluorofenil)borónico en la Etapa C. La separación de 4-(2-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa F) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); fase móvil: 26 % MeOH/CO_2; Rt = 1,19 min) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (dd, *J* = 7,8, 2,9 Hz, 1H), 7,40 - 7,52 (m, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 11,3, 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* = 8,7, 6,7 Hz, 1H), 6,95 (td, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,56 - 6,83 (m, 4H), 5,11 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,68 - 4,81 (m, 1H), 3,64 (dt, *J* = 12,7, 4,9 Hz, 1H), 3,37 - 3,49 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 1,96 - 2,10 (m, 1H), 1,78 - 1,95 (m, 2H), 1,71 (ddt, *J* = 13,6, 9,1, 4,8, 4,8 Hz, 1H), 1,38 - 1,61 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 265: 4-((**S*)-2-(2,4-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 262 usando ácido (2,4-difluorofenil)borónico en lugar de ácido (2,3-difluorofenil)borónico en la Etapa C. La separación de 4-(2-(2,4-difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa F) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); fase móvil: 26 % MeOH/CO_2; Rt = 1,33 min) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}F_3N_2O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, *J* = 7,9, 2,9 Hz, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,24 (ddd, *J* = 11,2, 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,09 - 7,18 (m, 1H), 6,95 (td, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,56 - 6,80 (m, 4H), 5,12 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,70 - 4,81 (m, 1H), 3,65 (dt, *J* = 12,6, 4,7 Hz, 1H), 3,38 - 3,49 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,97 - 2,08 (m, 1H), 1,79 - 1,95 (m, 2H), 1,71 (dtt, *J* = 13,7, 9,2, 4,8 Hz, 1H), 1,36 - 1,61 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

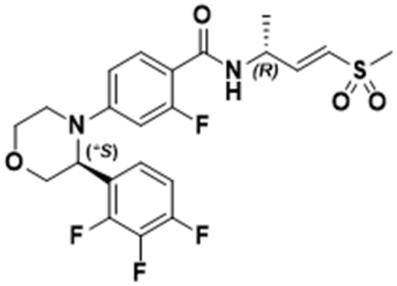
Ejemplo 266: 3-Fluoro-5-((**S*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 262 usando 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en la Etapa A y ácido (4-fluoro-2-metilfenil)borónico en lugar de ácido (2,3-difluorofenil)borónico en la Etapa C. La separación de 3-fluoro-5-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (etapa F) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25

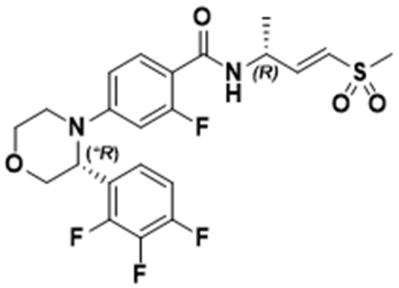
cm); Fase móvil: 25 % MeOH/CO_2; Rt = 4,65 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}F_2N_3O_3S$, 463,1; m/z encontrada, 464,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 6,97 - 7,13 (m, 3H), 6,88 (td, *J* = 8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 1H), 6,62 - 6,70 (m, 1H), 5,02 (br t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,68 - 4,79 (m, 1H), 3,72 (dt, *J* = 12,7, 5,0 Hz, 1H), 3,54 - 3,64 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,97 - 2,10 (m, 1H), 1,85 - 1,95 (m, 1H), 1,69 - 1,84 (m, 2H), 1,48 - 1,61 (m, 2H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 267: 2-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**S*)-3-(2,3,4-trifluorofenil)morfolino)benzamida.



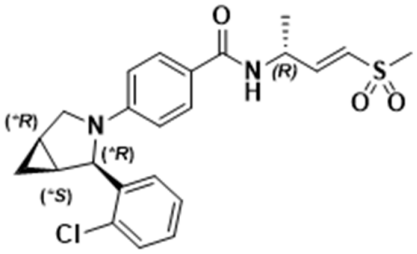
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 262 usando morfolina-3-ona en lugar de piperidina-2-ona en la Etapa A y ácido (2,3,4-trifluorofenil)borónico en lugar de ácido (2,3-difluorofenil)borónico en la Etapa C. La separación de 2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(3-(2,3,4-trifluorofenil)morfolino)benzamida (etapa F) mediante SFC (fase estacionaria: IF (3x25 cm); fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 5,94 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_2O_4S$, 486,1; m/z encontrada 487,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (dd, *J* = 7,8, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,05 - 7,31 (m, 2H), 6,62 - 6,88 (m, 4H), 5,16 (br s, 1H), 4,77 (br d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,92 - 4,12 (m, 3H), 3,76 (ddd, *J* = 11,4, 8,4, 5,4 Hz, 1H), 3,44 - 3,61 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 268: 2-Fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**R*)-3-(2,3,4-trifluorofenil)morfolino)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 262 usando morfolina-3-ona en lugar de piperidina-2-ona en la Etapa A y ácido (2,3,4-trifluorofenil)borónico en lugar de ácido (2,3-difluorofenil)borónico en la Etapa C. La separación de 2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(3-(2,3,4-trifluorofenil)morfolino)benzamida (etapa F) mediante SFC (fase estacionaria: IF (3x25 cm); fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 8,20 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_2O_4S$, 486,1; m/z encontrada 487,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,13 (dd, *J* = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 1H), 6,62 - 6,84 (m, 4H), 5,16 (br s, 1H), 4,67 - 4,85 (m, 1H), 3,92 - 4,13 (m, 3H), 3,67 - 3,82 (m, 1H), 3,44 - 3,60 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 269: 4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



Etapa A: *rac*-4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoato de metilo. A una solución de *rac*-(1**R*,4**R*,5**S*)-4-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 21, 48 mg, 0,230 mmol, 1,2 eq) y 4-yodobenzoato de metilo (50 mg, 0,190 mmol, 1,0 eq) en tolueno (2,0 ml, 0,10 M) se agregó 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (22 mg, 0,400 mmol, 0,2 eq), carbonato de calcio (124 mg, 0,380 mmol, 2,0 eq) y

tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (17,5 mg, 0,020 mmol, 0,1 eq) en N_2. La reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc = 3:1) para dar *rac*-4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoato de metilo (40 mg, 61 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,16 - 7,21 (m, 1H), 7,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,60 - 2,68 (m, 1H), 2,24 - 2,34 (m, 1H), 0.99 (td, *J* = 8,2, 5,4 Hz, 1H), 0.87 - 0.92 (m, 1H).

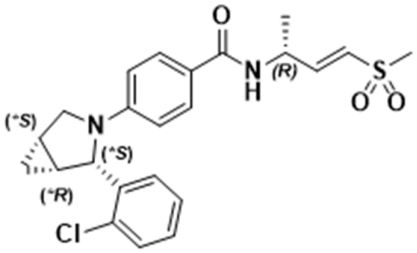
Etapa B: *rac*-4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoato de metilo. A una solución de *rac*-4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoato de metilo (170 mg, 0,500 mmol, 1,0 eq) en THF (3,0 ml, 0,17 M) se añadió $BH_3 \cdot Me_2S$ (0,30 ml, 2,49 mmol, 5,0 eq) a 0 °C en N_2. La reacción se agitó a rt durante 16 h antes de inactivarse con MeOH y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc = 4:1) para dar *rac*-4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoato de metilo (80 mg, 0,240 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,20 (td, *J* = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,12 (td, *J* = 7,5, 0.8 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,27 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,65 (dd, *J* = 9,4, 5,1 Hz, 1H), 2,33 - 2,43 (m, 1H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 0.58 (td, *J* = 7,9, 5,4 Hz, 1H), 0.36 (q, *J* = 4,3 Hz, 1H).

Etapa C: ácido *rac*-4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoico. A una solución de *rac*-4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoato de metilo (80 mg, 0,240 mmol, 1,0 eq) en THF/MeOH/agua (3:1:1, 2,5 ml, 0,10 M) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (31 mg, 0,730 mmol, 3,0 eq) en N_2. La reacción se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla se concentró, luego se diluyó con H_2O y se neutralizó por 1M HCl a pH ~4. Después de la extracción con EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se

secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar ácido *rac*-4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoico (75 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,28 (m, 1H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 6,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,24 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 2,33 - 2,43 (m, 1H), 1,84 - 1,97 (m, 1H), 0.52 - 0.63 (m, 1H), 0.33 - 0.41 (m, 1H).

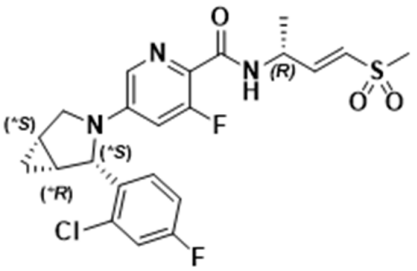
Etapa D: 4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida. A una solución de ácido *rac*-4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoico (90 mg, 0,290 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,0 ml, 0,14 M) se añadió DIPEA (0,10 ml, 0,860 mmol, 3,0 eq) y HATU (164 mg, 0,430 mmol, 1,5 eq) en N_2. Después de 5 min, se añadió (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 92 mg, 0,290 mmol, 1,0 eq) y la reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (30-65 % de ACN en 10 mM agua NH_4HCO_3) para dar 4-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (90 mg, 71 % de rendimiento) como un sólido blanco. La separación a través de SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); fase móvil: 55 % MeOH/CO_2; Rt = 1,55 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}ClN_2O_3S$, 444,1; encontrado 445,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,20 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,31 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 7,7, 1,1 Hz, 1H), 6,72 - 6,79 (m, 1H), 6,64 - 6,70 (m, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,72 - 4,83 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,20 - 2,30 (m, 1H), 1,85 - 1,94 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.55 (td, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 0.31 (q, *J* = 4,1 Hz, 1H).

Ejemplo 270: 4-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 269, Etapa D) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 55 % MeOH/CO_2; Rt = 1,77 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}ClN_2O_3S$, 444,1; encontrado 445,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,32 (m, 2H), 6,91 - 6,96 (m, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 1H), 6,64 - 6,72 (m, 1H), 6,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,13 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,72 - 4,83 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 9,2, 4,9 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,17 - 2,29 (m, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0.55 (td, *J* = 8,0, 5,0 Hz, 1H), 0.31 (q, *J* = 4,0 Hz, 1H).

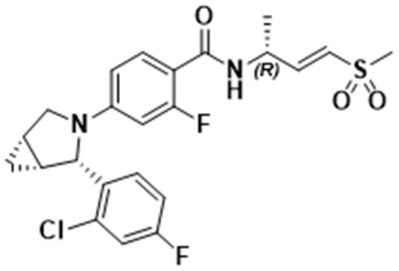
Ejemplo 271: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 269 mediante el uso de *rac*-(1**R*,4**R*,5**S*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 22) en lugar de *rac*-(1**R*,4**R*,5**S*)-4-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 16) y 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-yodobenzoato de metilo en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (etapa D) mediante SFC (fase

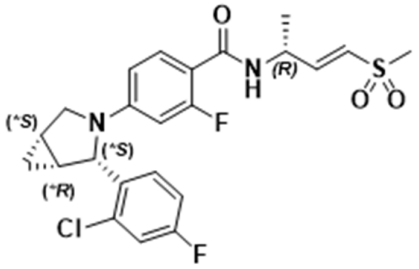
estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % EtOH/CO_2; Rt = 8,97 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}ClF_2N_3O_3S$, 481,1; m/z encontrada, 482,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,14 (td, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,98 - 7,06 (m, 1H), 6,73 - 6,79 (m, 1H), 6,70 (dd, *J* = 14,1, 2,0 Hz, 1H), 6,62 - 6,67 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,66 - 4,79 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,19 - 2,31 (m, 1H), 1,91 - 1,99 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.61 (td, *J* = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 0.33 (br d, *J* = 3,9 Hz, 1H).

Ejemplo 272: 4-(*rac*-(1***R*,2***S*,5***S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



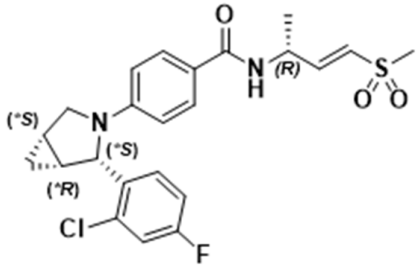
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 269 usando *rac*-(1***R*,4***R*,5***S*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 22) en lugar de *rac*-(1***R*,4***R*,5***S*)-4-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 16) y 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-yodobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (td, *J* = 7,6, 2,7 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 6,61 - 6,84 (m, 2H), 6,03 - 6,21 (m, 2H), 5,11 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,65 - 4,88 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2,17 - 2,30 (m, 1H), 1,91 (td, *J* = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 1,25 (dd, *J* = 7,1, 2,4 Hz, 3H), 0.57 (td, *J* = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 0.27 (br d, *J* = 4,0 Hz, 1H).

Ejemplo 273: 4-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 4-(*rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 272) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 6,63 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,07 (dd, *J* = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (td, *J* = 8,5, 2,63 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 6,60 - 6,83 (m, 2H), 6,11 (br d, *J* = 11,3 Hz, 2H), 5,12 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,66 - 4,82 (m, 1H), 3,97 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,16 - 2,32 (m, 1H), 1,91 (td, *J* = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 1,24 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.57 (td, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 0.27 (q, *J* = 4,1 Hz, 1H).

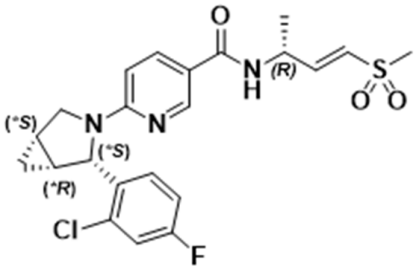
Ejemplo 274: 4-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 269 usando *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 22) en lugar de *rac*-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-(2-clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 16) en

la Etapa A. La separación de 4-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa D) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % MeOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 8,19 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}ClFN_2O_3S$, 462,1; m/z encontrada, 463,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,71 (m, 3H), 7,10 (td, *J* = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 8,6, 6,4 Hz, 1H), 6,63 - 6,81 (m, 2H), 6,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,10 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,69 - 4,85 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,19 - 2,28 (m, 1H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.56 (td, *J* = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 0.29 (q, *J* = 4,1 Hz, 1H).

Ejemplo 275: 6-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*E*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil)piridina-3-carboxamida.

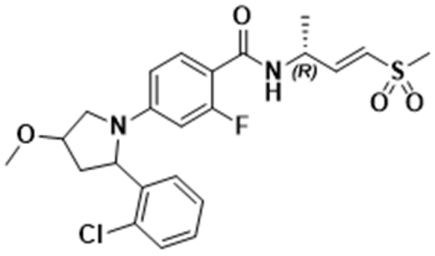


Etapa A: *rac*-6-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)nicotinato de metilo. A una solución de *rac*-(1**R*,4**R*,5**S*)-4-(2-cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 22, 600 mg, 2,66 mmol, 1,0 eq) en DMF (8,0 ml, 0,33 M) se añadió carbonato de potasio (1,1 g, 7,98 mmol, 3,0 eq) y 6-fluoronicotinato de metilo (536 mg, 3,46 mmol, 1,3 eq). La reacción se agitó a 120 °C durante 8 h. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc = 1:2) para dar *rac*-6-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)nicotinato de metilo (500 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ

8,73 (dd, *J* = 2,3, 0.8 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,8, 0.8 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,73 (td, *J* = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 8,6, 5,9 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,87 - 3,88 (m, 3H), 2,61 - 2,71 (m, 1H), 2,30 (ddd, *J* = 9,0, 6,0, 3,3 Hz, 1H), 1,03 (ddd, *J* = 8,8, 7,8, 5,4 Hz, 1H), 0.80 - 0.91 (m, 1H).

El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 290, Etapas B-D usando *rac*-6-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-4-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)nicotinato de metilo en lugar de *rac*-4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)benzoato de metilo en la Etapa B. La separación de 6-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-4-fluoro-fenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*E*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil)piridina-3-carboxamida (etapa D) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 36 % MeOH/CO_2; Rt = 7,80 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClFN_3O_3S$, 463,1; m/z encontrada, 464,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,05 (td, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,5, 6,4 Hz, 1H), 6,65 - 6,81 (m, 2H), 6,36 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,78 (td, *J* = 7,3, 3,5 Hz,1H), 3,98 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,73 (dd, *J* = 10,2, 5,2 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,21 - 2,29 (m, 1H), 1,84 - 1,97 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.60 (td, *J* = 7,9, 5,1 Hz, 1H), 0.25 (q, *J* = 4,3 Hz, 1H).

Ejemplo 276: 4-(2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



Etapa A: 4-(4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo. A una solución de acetato de 5-(2-clorofenil)pirrolidin-3-il (intermedio 17, 2,0 g, 8,34 mmol, 1,0 eq) en tolueno

(15 ml, 0,55 M) se añadió 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2,3 g, 10,0 mmol, 1,2 eq), RuPhos Pd G4 (354 mg, 0,410 mmol, 0,05 eq) y carbonato de cesio (5,4 g, 16,7 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en N_2. Después del enfriamiento a rt, la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por FCC en sílice (15-25 % de EtOAc en PE) para proporcionar 4-(4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1,3 g, 39 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 - 7,85 (m, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,04 - 6,30 (m, 2H), 5,37 - 5,49 (m, 1H), 5,14 - 5,33 (m, 1H), 4,09 - 4,13 (m, 1H), 3,82 - 3,89 (m, 3H), 3,54 - 3,68 (m, 1H), 2,68 - 2,91 (m, 1H), 2,17 - 2,36 (m, 1H), 2,09 - 1,78 (m, 3H).

Etapa B: 4-(2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato. A una solución de 4-(4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1,3 g, 3,32 mmol, 1,0 eq) en metanol (15 ml, 0,22 M) se añadió carbonato de potasio (458 mg, 3,32 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a rt durante 1 h antes de filtrarse y se concentró al vacío para dar 4-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1,0 g, 86 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,61 - 7,75 (m, 1H), 7,38 - 7,51 (m, 1H), 7,07 - 7,29 (m, 3H), 5,98 - 6,26 (m, 2H), 5,10 - 5,36 (m, 1H), 4,50 - 4,68 (m, 1H), 4,01 (dd, *J* = 10,5, 5,0 Hz, 1H), 3,65 - 3,86 (m, 3H), 3,48 - 3,57 (m, 1H), 2,54 - 2,82 (m, 1H), 1,99 - 2,14 (m, 1H).

Etapa C: 4-(2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo. A una solución de 4-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (1,0 g, 2,85 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml, 0,28 M) se añadió NaH (228 mg, 5,71 mmol, 2,0 eq) a 0 °C en N_2. Se añadió yodometano (0,53 ml, 8,57 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se agitó a rt durante 16 h en N_2. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por FCC en sílice (PE:EtOAc = 9:1) para proporcionar 4-(2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (800 mg, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,64 - 7,80 (m, 1H), 7,33 - 7,43 (m, 1H), 7,11 - 7,23 (m, 2H), 6,93 - 7,03 (m, 1H), 6,06 - 6,22 (m, 2H), 5,06 - 5,27 (m, 1H),

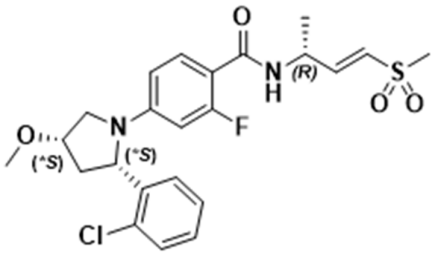
4,13 - 4,19 (m, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,3, 5,6 Hz, 1H), 3,79 - 3,87 (m, 3H), 3,54 - 3,75 (m, 1H), 3,07 - 3,45 (m, 3H), 2,53 - 2,74 (m, 1H), 2,12 - 2,35 (m, 1H).

Etapa D: Ácido 4-(2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoico. A una solución de 4-(2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (550 mg, 1,51 mmol, 1,0 eq) en THF/MeOH/agua (2:2:1, 7,5 ml, 0,20 M) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (317 mg, 7,55 mmol, 5,0 eq). La mezcla se agitó a rt durante 24 h. El pH de la reacción se ajustó a ~5 con 2M HCl y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar ácido 4-(2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoico (520 mg, rendimiento cuantificado) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 7,52 - 7,61 (m, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 1H), 7,08 - 7,25 (m, 3H), 5,98 - 6,19 (m, 2H), 5,03 - 5,22 (m, 1H), 4,12 - 4,20 (m, 1H), 3,94 - 4,03 (m, 1H), 3,52 - 3,87 (m, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,11 - 3,17 (m, 1H), 2,58 - 2,72 (m, 1H), 2,03 - 2,26 (m, 1H).

Etapa E: 4-(2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida. A una solución de ácido 4-(2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoico (80 mg, 0,229 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,0 ml, 0,22 M) se añadió DIPEA (59 mg, 0,457 mmol, 2,0 eq) y HATU (130 mg, 0,343 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a rt durante 10 minutos antes de la adición de (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 73 mg, 0,228 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a rt durante 1 h antes de inactivarse con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (25-55 % de ACN en 10 mM agua NH_4HCO_3) para proporcionar 4-(2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (39 mg, 35 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (br s, 1H), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,09 - 7,30 (m, 3H), 6,63 - 6,84 (m, 2H), 6,09 - 6,25 (m, 2H), 4,97 - 5,18 (m, 1H), 4,68 - 4,87 (m, 1H), 4,10 - 4,24 (m, 1H),

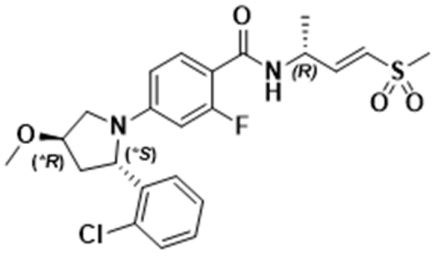
3,83 - 4,04 (m, 1H), 3,51 - 3,70 (m, 1H), 3,25 - 3,36 (m, 3H), 3,09 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 2,56 - 2,74 (m, 1H), 1,93 - 2,11 (m, 1H), 1,20 - 1,32 (m, 3H).

Ejemplo 277: 4-((2*S*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 276) por SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 25 % EtOH/CO_2; Rt = 11,0 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (dd, *J* = 7,9, 3,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 2H), 7,20 - 7,32 (m, 2H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 6,62 - 6,82 (m, 2H), 6,12 - 6,22 (m, 2H), 4,97 - 5,10 (m, 1H), 4,71 - 4,87 (m, 1H), 4,07 - 4,20 (m, 1H), 3,81 - 3,90 (m, 1H), 3,60 - 3,70 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,61 - 2,78 (m, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

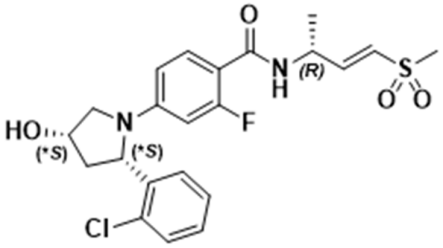
Ejemplo 278: 4-((2*S*,4*R*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 276)

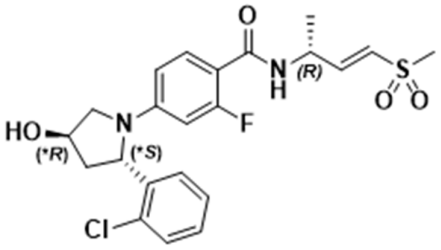
por SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 25 % EtOH/CO_2; Rt = 12,9 min (tercer producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_2O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,99 (dd, *J* = 8,0, 3,1 Hz, 1H), 7,39 - 7,53 (m, 2H), 7,23 - 7,33 (m, 2H), 7,14 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 6,64 - 6,84 (m, 2H), 6,08 - 6,20 (m, 2H), 5,04 - 5,17 (m, 1H), 4,69 - 4,82 (m, 1H), 4,10 - 4,17 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 1H), 3,56 (dd, *J* = 10,8, 2,6 Hz, 1H), 3,24 - 3,30 (m, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,54 - 2,63 (m, 1H), 1,91 - 2,05 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 279: 4-((2*S*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



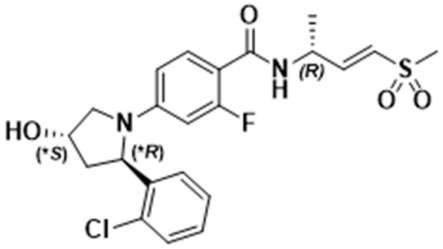
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato (Ejemplo 276, Etapa B) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 30 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 7,96 min (tercer producto de elución)). Esto se reaccionó en las condiciones descritas en el Ejemplo 276, Etapas D-E para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$, 466,1; m/z encontrada, 467,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,96 (dd, *J* = 7,9, 3,3 Hz, 1H), 7,38 - 7,56 (m, 2H), 7,17 - 7,28 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 1,5 Hz, 2H), 6,07 - 6,25 (m, 2H), 4,90 - 5,11 (m, 2H), 4,72 - 4,82 (m, 1H), 4,45 - 4,54 (m, 1H), 3,65 (d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,64 - 2,74 (m, 1H), 1,88 - 1,99 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 280: 4-((2*S*,4*R*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato (Ejemplo 276, Etapa B) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 30 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 6,37 min (segundo producto de elución)). Esto se reaccionó en las condiciones descritas en el Ejemplo 276, Etapas D-E para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$, 466,1; m/z encontrada, 467,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (dd, *J* = 7,9, 3,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,52 (m, 2H), 7,22 - 7,34 (m, 2H), 7,06 - 7,18 (m, 1H), 6,72 - 6,82 (m, 1H), 6,62 - 6,72 (m, 1H), 6,03 - 6,26 (m, 2H), 5,09 - 5,24 (m, 2H), 4,67 - 4,83 (m, 1H), 4,36 - 4,47 (m, 1H), 3,96 (dd, *J* = 10,4, 4,9 Hz, 1H), 3,39 (br dd, *J* = 10,3, 2,6 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,45 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 1,93 (dt, *J* = 12,1, 6,0 Hz, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

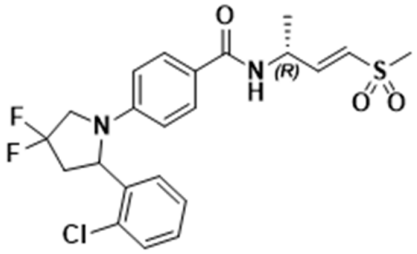
Ejemplo 281: 4-((2**R*,4**S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluorobenzoato (Ejemplo 276, Etapa B) por SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 30 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 14,3 min (cuarto producto de elución)). Esto se reaccionó en las condiciones descritas en el Ejemplo 276, Etapas D-E para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S$, 466,1; m/z encontrada, 467,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,95 (br dd, *J* = 7,9, 2,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,53

(m, 2H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,06 - 7,17 (m, 1H), 6,63 - 6,89 (m, 2H), 6,04 - 6,22 (m, 2H), 5,10 - 5,26 (m, 2H), 4,70 - 4,84 (m, 1H), 4,42 (br d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 3,95 (br dd, *J* = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 3,39 (br dd, *J* = 10,6, 2,2 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 1,86 - 2,00 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 282: 4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



Etapa A: 4-(4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo. A la solución de acetato de 5-(2-clorofenil)pirrolidin-3-il (Intermedio 17, 2,0 g, 8,34 mmol, 1,0 eq) en tolueno (40 ml, 0,21 M) se añadió 4-bromobenzoato de metilo (2,15 g, 10,0 mmol, 1,2 eq), RuPhos Pd G4 (710 mg, 0,834 mmol, 0,1 eq) y Cs_2CO_3 (5,44 g, 16,7 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en N_2. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-25 % de EtOAc en PE) para obtener 4-(4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo (1,5 g, 48 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}ClNO_4$, 373,1; m/z encontrada, 374,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 - 7,89 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,98 - 7,24 (m, 2H), 7,04 (dd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 6,35 - 6,44 (m, 2H), 5,17 - 5,51 (m, 2H), 4,07 - 4,23 (m, 1H), 3,80 - 3,85 (m, 3H), 3,65 (dd, *J* = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 2,66 - 2,88 (m, 1H), 2,18 - 2,38 (m, 1H), 2,06 - 2,11 (m, 2H), 1,79 (s, 1H).

Etapa B: 4-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)benzoato de metilo. A una solución de 4-(4-acetoxi-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)benzoato de metilo (1,5 g, 4,01 mmol, 1,0 eq) en metanol

(15 ml, 0,27 M) se añadió carbonato de potasio (555 mg, 4,01 mmol, 1,0 eq). La reacción se agitó a rt durante 1 h antes de filtrarse y concentrarse *al vacío*. El producto crudo se purificó por FCC en sílice (0-33 % de EtOAc en PE) para dar 4-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)benzoato de metilo (1,1 g, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}ClNO_3$, 331,1; m/z encontrada, 332,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 - 7,81 (m, 2H), 7,35 - 7,50 (m, 1H), 7,03 - 7,31 (m, 3H), 6,41 (br d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 5,08 - 5,38 (m, 1H), 4,51 - 4,65 (m, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 3,77 - 3,84 (m, 3H), 3,46 - 3,59 (m, 1H), 2,50 - 2,82 (m, 1H), 2,03 - 2,13 (m, 1H).

Etapa C: 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo. A una solución de cloruro de oxalilo (884 mg, 6,96 mmol, 2,1 eq) en DCM (20 ml, 0,17 M) se añadió DMSO (1,09 g, 13,9 mmol, 4,2 eq) gota a gota a -78 °C en N_2. La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h antes de añadir una solución de 4-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)benzoato de metilo (1,1 g, 3,32 mmol, 1,0 eq) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h antes de añadir TEA (1,7 g, 16,6 mmol, 5,0 eq) a -78 °C. La reacción se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 1 h antes de diluirse con H_2O y extraerse con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-25 % de EtOAc en PE) para obtener 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo (900 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{16}ClNO_3$, 329,1; m/z encontrada, 330,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,45 (dd, *J* = 7,9, 1,0 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 7,5, 0.9 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,68 (dd, *J* = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,42 (dd, *J* = 18,9, 9,9 Hz, 1H), 2,64 (dd, *J* =19,0, 3,1 Hz, 1H).

Etapa D: 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)benzoato de metilo. A una solución de 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopirrolidin-1-il)benzoato de metilo (800 mg, 2,43 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml, 0,24 M) se añadió DAST (1,17 g, 7,28 mmol, 3,0 eq) a -78 °C en N_2. La reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 h y luego rt durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

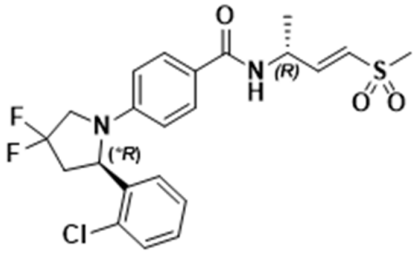
salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-25 % de EtOAc en PE) para dar 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)benzoato de metilo (500 mg, 59 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{16}ClF_2NO_2$, 351,1; m/z encontrada, 352,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,83 - 7,92 (m, 2H), 7,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,09 - 7,26 (m, 3H), 6,37 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,39 (dd, *J* = 9,1, 3,8 Hz, 1H), 4,10 - 4,20 (m, 1H), 3,97 (dt, *J* = 16,5, 11,6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,01 - 3,18 (m, 1H), 2,42 - 2,57 (m, 1H).

Etapa E: Ácido 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)benzoico. Se recogió 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)benzoato de metilo (400 mg, 1,14 mmol, 1,0 eq) en HBr (70 % en agua, 5,0 ml). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se concentró a presión reducida para dar ácido 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)benzoico (380 mg, rendimiento cuantificado) como un sólido marrón. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{14}ClF_2NO_2$, 337,1; m/z encontrada, 338,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,86 - 7,97 (m, 2H), 7,44 (br d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,06 - 7,20 (m, 2H), 6,41 (br d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,37 - 5,49 (m, 1H), 4,10 - 4,24 (m, 1H), 3,94 - 4,06 (m, 1H), 3,01 - 3,20 (m, 1H), 2,41 - 2,61 (m, 1H).

Etapa F: 4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida. A una solución de ácido 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)benzoico (300 mg, 0,888 mmol, 1,0 eq) en DCM (6,0 ml, 0,15 M) se añadió DIPEA (0,46 ml, 2,66 mmol, 3,0 eq) y HATU (507 mg, 1,33 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a rt durante 10 minutos antes de añadir (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 328 mg, 1,07 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a rt durante 3 h antes de diluirse con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc = 0:1) para obtener 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (250 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,27 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H),

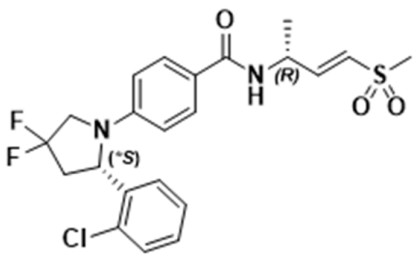
7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 - 7,39 (m, 2H), 7,16 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,64 - 6,81 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,32 (dd, *J* = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 4,74 - 4,86 (m, 1H), 4,19 - 4,41 (m, 1H), 4,00 (dt, *J* = 18,6, 11,2 Hz, 1H), 3,16 - 3,30 (m, 1H), 2,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,30 - 2,42 (m, 1H), 1,27 (br d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 283: 4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



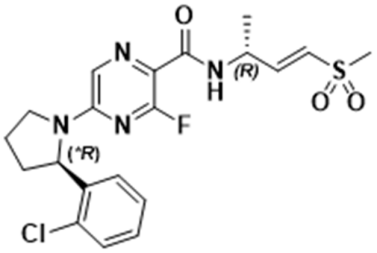
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 282) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 20 % de EtOH/CO_2; Rt = 5,65 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (dd, *J* = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,23 - 7,37 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,65 - 6,83 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,32 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,70 - 4,86 (m, 1H), 4,29 (ddd, *J* =14,0, 11,6, 7,1 Hz, 1H), 3,94 - 4,09 (m, 1H), 3,19 - 3,31 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,30 - 2,45 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,13 Hz, 3H).

Ejemplo 284: 4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 282) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 20 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,45 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_2O_3S$, 468,1; m/z encontrada, 469,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,26 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 - 7,36 (m, 2H), 7,16 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,66 - 6,85 (m, 2H), 6,42 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 5,32 (dd, *J* = 9,2, 3,2 Hz, 1H), 4,74 - 4,84 (m, 1H), 4,23 - 4,36 (m, 1H), 4,00 (dt, *J* = 18,3, 11,7 Hz, 1H), 3,15 - 3,31 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,31 - 2,45 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 285: 5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



Etapa A: 3-Cloro-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. Una solución de 2-(2-clorofenil)pirrolidina (1,0 g, 5,50 mmol, 1,0 eq), 3,5-dicloropirazina-2-carboxilato de metilo (1,3 g, 6,06 mmol, 1,1 eq) y K_2CO_3 (913 mg, 6,61 mmol, 1,2 eq) en DMF (10 ml, 0,55 M) se agitó a 70 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla de reacción se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en PE) para proporcionar 3-cloro-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (s, 1H), 7,33 - 7,39 (m, 1H), 7,07 - 7,20 (m, 3H), 5,64 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 3,87 - 3,99 (m, 4H), 3,39 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,57 - 2,67 (m, 1H), 2,06 - 2,15 (m, 1H), 1,80 - 2,03 (m, 2H).

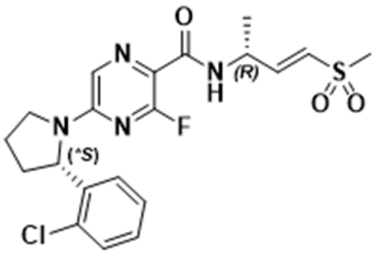
Etapa B: 5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo. A una solución de 3-cloro-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,84 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 ml, 0,28 M) se añadió CsF (1,3 g, 8,51 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se vertió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar 5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo (450 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 7,06 - 7,20 (m, 3H), 5,62 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,84 - 4,00 (m, 3H), 3,36 (br s, 1H), 2,57 - 2,72 (m, 1H), 1,77 - 2,16 (m, 4H).

Etapa C: Ácido 5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoropirazina-2-carboxílico. A una solución de 5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo (350 mg, 1,04 mmol, 1,0 eq) en DCE (2,0 ml, 0,52 M) se añadió Me_3SnOH (565 mg, 3,12 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 2 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se concentró *al vacío* para proporcionar ácido 5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoropirazina-2-carboxílico (330 mg, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{15}H_{13}ClFN_3O_2$, 321,1; m/z encontrada, 322,1 $[M+H]^+$.

Etapa D: 5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida. A una solución de ácido 5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoropirazina-2-carboxílico (330 mg, 1,03 mmol, 1,0 eq) en DMF (5,0 ml, 0,21 M) se añadió (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 330 mg, 1,03 mmol, 1,0 eq), HATU (585 mg, 1,54 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (398 mg, 3,08 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a rt durante 16 h antes de purificarse por RP-HPLC (35-65 % de ACN en 10 mM agua NH_4HCO_3) para proporcionar 5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (150 mg, 32 % de rendimiento) como un sólido amarillo. La separación a través de SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 45 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 3,30 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada

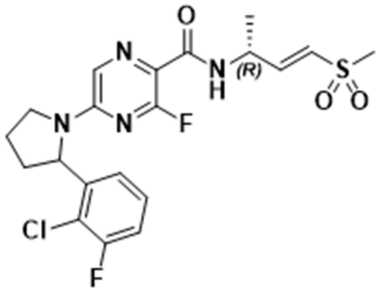
para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 - 8,56 (m, 1H), 7,76 - 8,27 (m, 1H), 7,51 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,36 (m, 2H), 7,04 - 7,15 (m, 1H), 6,61 - 6,85 (m, 2H), 5,34 - 5,47 (m, 1H), 4,66 - 4,82 (m, 1H), 3,90 - 4,12 (m, 1H), 3,61 - 3,78 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,44 (br s, 1H), 1,81 - 2,14 (m, 3H), 1,28 (br d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 286: 5-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



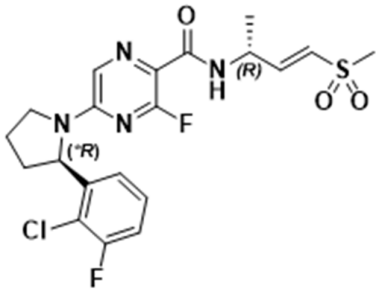
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 285, Etapa D) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 45 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 5,10 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{22}ClFN_4O_3S$, 452,1; m/z encontrada, 453,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 - 8,54 (m, 1H), 7,45 - 7,58 (m, 1H), 7,51 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 2H), 7,10 (br d, *J* = 6,75 Hz, 1H), 6,58 - 6,83 (m, 2H), 5,37 - 5,46 (m, 1H), 4,67 - 4,82 (m, 1H), 3,91 - 4,09 (m, 1H), 3,61 - 3,79 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,44 (br s, 1H), 1,88 - 2,14 (m, 3H), 1,28 (br d, *J* = 6,88 Hz, 3H).

Ejemplo 287: 5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 285 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de 2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_3S$, 470,1; m/z encontrada, 471,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,41 - 8,55 (m, 1H), 7,74 - 8,15 (m, 1H), 7,17 - 7,44 (m, 2H), 6,96 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,63 - 6,87 (m, 2H), 5,42 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,83 (m, 1H), 4,02 (br d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 3,65 - 3,77 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,42 - 2,49 (m, 1H), 2,07 (br s, 1H), 1,84 - 2,01 (m, 2H), 1,29 (br d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

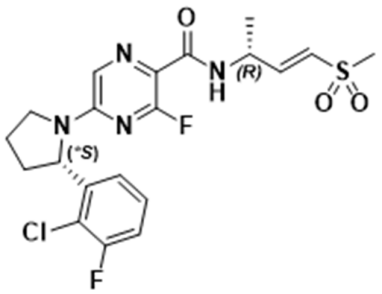
Ejemplo 288: 5-(2-((**R*)-2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 287) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 45 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 2,70 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_3S$, 470,1; m/z encontrada, 471,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,62 - 8,15 (m, 1H), 7,22 - 7,38 (m, 2H), 6,95 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,74 - 6,84 (m, 1H), 6,61 - 6,71

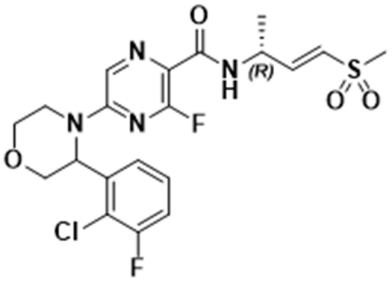
(m, 1H), 5,42 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,69 - 4,83 (m, 1H), 3,95 - 4,11 (m, 1H), 3,64 - 3,78 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,52 (br s, 1H), 1,84 - 2,16 (m, 3H), 1,24 - 1,34 (m, 3H).

Ejemplo 289: 5-(2-((**S*)-2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 287) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 45 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 4,50 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_3S$, 470,1; m/z encontrada, 471,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 - 8,57 (m, 1H), 7,75 - 8,17 (m, 1H), 7,20 - 7,40 (m, 2H), 6,96 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,63 - 6,83 (m, 2H), 5,42 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,69 - 4,82 (m, 1H), 3,92 - 4,10 (m, 1H), 3,64 - 3,79 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,57 (br s, 1H), 2,07 (br s, 1H), 1,86 - 2,01 (m, 2H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

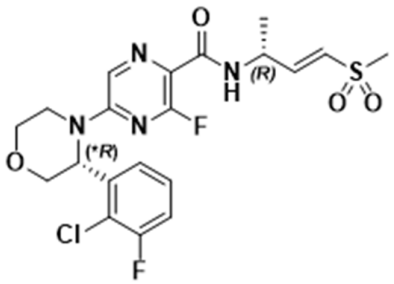
Ejemplo 290: 5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 285 usando 3-(2-cloro-3-fluorofenil)morfolina en lugar de 2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa

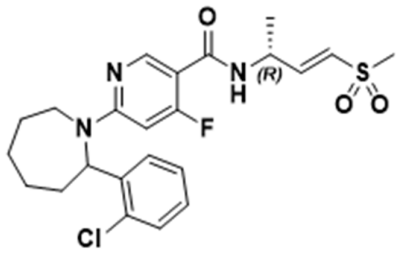
calculada para $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_4S$, 486,1; m/z encontrada, 487,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,01 - 8,11 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 3H), 6,65 - 6,83 (m, 2H), 5,59 (br d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 4,71 - 4,83 (m, 1H), 4,11 - 4,22 (m, 3H), 4,01 - 4,08 (m, 1H), 3,71 - 3,79 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,27 - 1,33 (m, 3H).

Ejemplo 291: 5-((**R*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(3-(2-cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 290) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % MeOH/CO_2; Rt = 9,13 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{21}ClF_2N_4O_4S$, 486,1; m/z encontrada, 487,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,45 (m, 3H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,66 - 6,71 (m, 1H), 5,59 (br d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,70 - 4,85 (m, 1H), 4,01 - 4,23 (m, 4H), 3,69 - 3,86 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 292: 6-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



Etapa A: 4-fluoro-6-(2-oxoazepan-1-il)piridina-3-carboxilato de metilo. A la solución de azepan-2-ona (650 mg, 5,74 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10 ml, 0,57 M) se añadió 6-bromo-4-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo (1,6 g, 6,89 mmol, 1,2 eq), RuPhos Pd G4 (488 mg, 0,570 mmol, 0,1 eq) y Cs_2CO_3 (5,6 g, 17,2 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en N_2. Después del enfriamiento a rt, la reacción se concentró y luego se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por FCC en sílice (10-17 % de EtOAc en PE) para dar 4-fluoro-6-(2-oxoazepan-1-il)piridina-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 65 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{15}FN_2O_3$, 266,1; m/z encontrada, 267,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,92 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,23 (br d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,80 (br d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 6H).

Etapa B: 6-(7-difenoxifosforiloxi-2,3,4,5-tetrahidroazepin-1-il)-4-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo. A una solución de 4-fluoro-6-(2-oxoazepan-1-il)piridina-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1,88 mmol, 1,0 eq) en THF (15 ml, 0,13 M) se añadió KHMDS (2,8 ml, 2,81 mmol, 1,5 eq) a -78 °C en N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h antes de añadir una solución de difenil fosforocloruro (757 mg, 2,82 mmol, 1,5 eq) en THF (5,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h antes de inactivarse con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por FCC en sílice (15-25 % de EtOAc en PE) para dar 6-(7-difenoxifosforiloxi-2,3,4,5-tetrahidroazepin-1-il)-4-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo (700 mg, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{24}FN_2O_6P$, 498,1; m/z encontrada, 499,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,50 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,03 (m, 5H), 6,97 - 6,91 (m, 5H), 6,12 (d, *J* = 13,1 Hz, 1H), 5,40 (dt, *J* = 3,1, 6,4 Hz, 1H), 3,90 - 3,64 (m, 5H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,63 - 1,50 (m, 2H), 1,40 - 1,27 (m, 2H).

Etapa C: 6-(7-(2-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepin-1-il)-4-fluoronicotinato de metilo. A una solución de 6-(7-difenoxifosforiloxi-2,3,4,5-tetrahidroazepin-1-il)-4-fluoro-piridina-3-

carboxilato de metilo (350 mg, 0,702 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano/agua (10:1, 5,5 ml, 0,13 M) se añadió ácido 2-clorofenilborónico (165 mg, 1,05 mmol, 1,5 eq), Na_2CO_3 (223 mg, 2,10 mmol, 3,0 eq) y Pd(dppf)Cl_2 (501 mg, 0,070 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en N_2. Después del enfriamiento a rt, la solución se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-15 % de EtOAc en PE) para proporcionar 6-(7-(2-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepin-1-il)-4-fluoronicotinato de metilo (62 mg, 24 % de rendimiento) como un aceite amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{18}ClFN_2O_2$, 360,1; m/z encontrada, 361,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 5,99 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,83 (br d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 4,41 - 3,93 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,35 - 2,26 (m, 2H), 1,85 (q, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,62 - 1,53 (m, 2H).

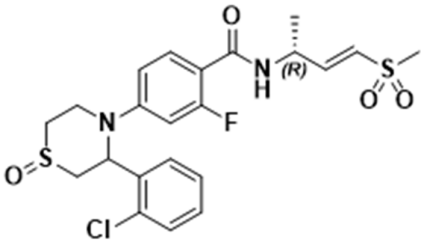
Etapa D: 6-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoronicotinato de metilo. A una solución de 6-(7-(2-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-azepin-1-il)-4-fluoronicotinato de metilo (60 mg, 0,166 mmol, 1,0 eq) en THF (5,0 ml, 0,03 M) se añadió PtO_2 (10 mg). La reacción se agitó a rt durante 12 h en H_2 (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 6-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoronicotinato de metilo (28 mg, 46 % de rendimiento). Esto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}ClFN_2O_2$, 362,1; m/z encontrada, 363,0 $[M+H]^+$.

Etapa E: Ácido 6-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoronicotínico. A una solución de 6-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoronicotinato de metilo (28 mg, 0,077 mmol, 1,0 eq) en THF/agua (3:1, 0,80 ml, 0,1 M) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (10 mg, 0,232 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a 50 °C durante 12 h. Después del enfriamiento a rt, la solución se concentró al vacío para dar ácido 6-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoronicotinico (26 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido blanco. Esto se usó en el siguiente paso directamente. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{18}ClFN_2O_2$, 348,1; m/z encontrada, 349,1 $[M+H]^+$.

Etapa F: 6-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida. A una solución de ácido 6-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoronicotínico (26 mg, 0,074 mmol, 1,0 eq) y (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-

metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 26 mg, 0,082 mmol, 1,1 eq) en DMF (2,0 ml, 0,04 M) se añadió HATU (34 mg, 0,089 mmol, 1,2 eq) y DIPEA (29 mg, 0,224 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a rt durante 3 h antes de inactivarse con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por RP-HPLC (50-80 % de ACN en 10 mM agua NH_4HCO_3) para dar 6-(2-(2-clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida (2,4 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_3O_3S$, 479,1; m/z encontrada, 480,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 - 8,31 (m, 1H), 8,25 - 8,14 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,31 - 7,14 (m, 4H), 6,86 - 6,64 (m, 2H), 4,81 - 4,69 (m, 1H), 3,72 - 3,56 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 3H), 2,45 - 2,34 (m, 2H), 2,01 - 1,88 (m, 2H), 1,82 - 1,69 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,28 - 1,20 (m, 3H).

Ejemplo 293: 4-(3-(2-Clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



Etapa A: 4-(3-(2-clorofenil)tiomorfolino)-2-fluorobenzoato de metilo. Se recogió 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,630 mmol, 1,0 eq) en tolueno (2,5 ml, 0,25 M) y se colocó en N_2. A esto se añadió 3-(2-clorofenil)tiomorfolina (142 mg, 0,660 mmol, 1,05 eq), carbonato de cesio (629 mg, 1,90 mmol, 3,0 eq) y SPhos Pd G4 (49 mg, 0,063 mmol, 0,1 eq). La reacción se calentó hasta 100 °C durante 20 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC en

sílice (0-15 % de EtOAc en heptanos) proporcionó 4-(3-(2-clorofenil)tiomorfolino)-2-fluorobenzoato de metilo (147 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido tostado. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{17}ClFNO_2S$, 365,1; m/z encontrada, 366,0 $[M+H]^+$.

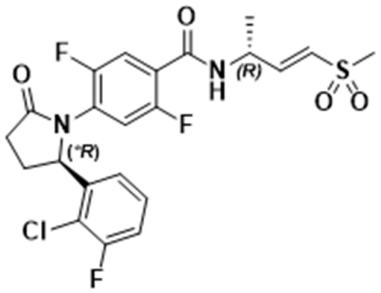
Etapa B: 4-(3-(2-clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluorobenzoato de metilo. Se recogió 4-(3-(2-clorofenil)tiomorfolino)-2-fluorobenzoato de metilo (15 mg, 0,041 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (0,20 ml, 0,20 M). A esto se añadió Selectfluor® (15 mg, 0,041 mmol, 1,0 eq) y agua (1,5 µl, 0,082 mmol, 2,0 eq). La reacción se agitó a rt durante 10 min antes de inactivarse con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{17}ClFNO_3S$, 381,1; m/z encontrada, 382,0 $[M+H]^+$.

Etapa C: Ácido 4-(3-(2-clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluorobenzoico. Se recogió 4-(3-(2-clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluorobenzoato de metilo (52 mg, 0,140 mmol, 1,0 eq) en metanol (0,54 ml, 0,25 M). A esto se añadió hidróxido de litio (0,54 ml, 1,10 mmol, 8,0 eq, 2M en agua) y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se ajustó a pH ~2 con 1N HCl. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar ácido 4-(3-(2-clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluorobenzoico (41 mg, 82 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{15}ClFNO_3S$, 367,0; m/z encontrada, 368,0 $[M+H]^+$.

Etapa D: 4-(3-(2-Clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida. El ácido 4-(3-(2-clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluorobenzoico (20 mg, 0,054 mmol, 1,0 eq) y HATU (25 mg, 0,065 mmol, 1,2 eq) se recogieron en DMF (0,35 ml, 0,16 M). Se añadió *N*,*N*-Diisopropiletilamina (28 µl, 0,160 mmol, 3,0 eq) y la reacción se agitó durante 5 minutos. Se añadió (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 17 mg, 0,054 mmol, 1,0 eq) y la reacción se agitó durante 30 min a rt. La purificación a través de RP-HPLC (20-95 % de ACN en agua 0,1 % de HCOOH) proporcionó 4-(3-(2-clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (23 mg, 86 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_2O_4S_2$,

498,1; m/z encontrada, 499,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,12 (tt, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,70 – 6,56 (m, 2H), 6,50 – 6,35 (m, 2H), 6,22 – 6,09 (m, 1H), 6,07 – 5,63 (m, 4H), 4,91 – 4,28 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 1H), 3,51 – 3,28 (m, 1H), 3,08 – 1,99 (m, 8H), 0.65 (dd, *J* = 7,1, 1,9 Hz, 3H).

Ejemplo 294: 4-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



Etapa A: 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoato de metilo. A una mezcla de 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina (500 mg, 2,50 mmol, 1,0 eq) en tolueno (10 ml, 0,25 M) se añadió 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo (754 mg, 3,00 mmol, 1,2 eq), XantPhos (87 mg, 0,150 mmol, 0,06 eq), $Pd_2(dba)_3$ (69 mg, 0,075 mmol, 0,03 eq) y carbonato de cesio (2,4 g, 7,51 mmol, 3,0 eq). La mezcla de reacción se colocó en N_2 y se agitó a 100 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla de reacción se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-15 % de EtOAc en PE) para dar 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoato de metilo (620 mg, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{15}ClF_3NO_2$, 369,1; m/z encontrada, 370,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (dd, *J* = 14,5, 6,9 Hz, 1H), 7,10 - 7,17 (m, 1H), 7,01 - 7,09 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 13,3, 7,2 Hz, 1H), 5,34 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,93 - 4,00 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 2,41 - 2,54 (m, 1H), 1,90 - 2,10 (m, 3H).

Etapa B: 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoato de metilo. A una solución de $NaIO_4$ (222 mg, 1,03 mmol, 3,8 eq) en H_2O (2,0 ml, 0,067 M) se añadió $RuCl_3$ (2,8

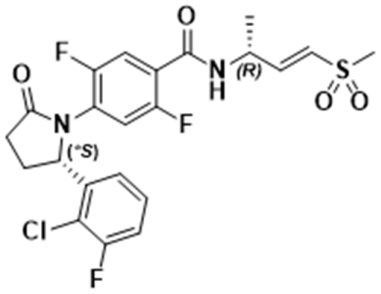
mg, 0,013 mmol, 0,05 eq). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de añadir una solución de 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoato de metilo (100 mg, 0,270 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (2,0 ml, 0,067 M). La mezcla se agitó a rt durante 16 h antes de verterse en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc = 1:1) para dar 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoato de metilo (70 mg, 67 % de rendimiento) como un aceite incoloro. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{13}ClF_3NO_3$, 383,1; m/z encontrada, 384,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62 (dd, *J* = 11,1, 6,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 10,9, 5,9 Hz, 1H), 7,19 (td, *J* = 8,0, 5,3 Hz, 1H), 7,03 - 7,10 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,84 (br t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,68 - 2,84 (m, 3H), 2,05 (s, 1H).

Etapa C: Ácido 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoico. A una solución de 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoato de metilo (360 mg, 0,938 mmol, 1,0 eq) en THF (4,0 ml, 0,16 M) y H_2O (1,6 ml, 0,16 M) se añadió $LiOH·H_2O$ (118 mg, 2,81 mmol, 3,0 eq). La reacción se agitó a rt durante 16 h antes de verterse en 1M HCl y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar ácido 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoico (280 mg, 80 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa D: 4-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida. A una solución de ácido 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluorobenzoico (200 mg, 0,541 mmol, 1,0 eq) y (*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 191 mg, 0,595 mmol, 1,1 eq) en DCM (2,0 ml, 0,27 M) se añadió DIPEA (209 mg, 1,62 mmol, 3,0 eq) y HATU (308 mg, 0,811 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a rt durante 6 h antes de diluirse con H_2O y extraerse con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc = 0:1) para dar 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (240 mg, 88 %

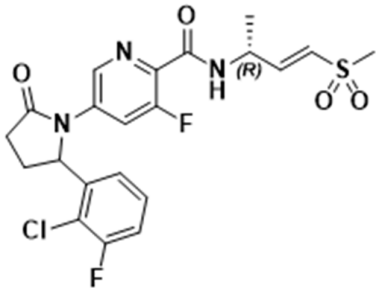
de rendimiento) como un sólido blanco. La separación a través de SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); fase móvil: 55 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 11,2 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}ClF_3N_2O_4S$, 500,1; m/z encontrada, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 10,4, 6,1 Hz, 2H), 7,19 - 7,43 (m, 3H), 6,75 (s, 2H), 5,85 (br t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,73 (br t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,62 - 2,75 (m, 3H), 1,81 - 2,03 (m, 1H), 1,25 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 295: 4-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



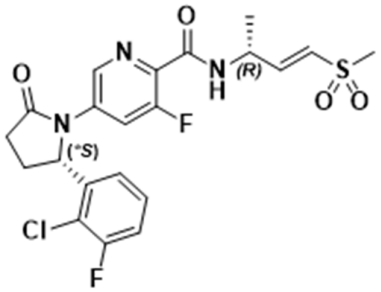
El compuesto del título se preparó mediante la separación de 4-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (Ejemplo 294, Etapa D) mediante SFC (Fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 55 % *i*PrOH/CO_2; Rt = 14,5 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}ClF_3N_2O_4S$, 500,1; m/z encontrada, 501,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 10,4, 6,1 Hz, 2H), 7,18 - 7,41 (m, 3H), 6,74 (s, 2H), 5,84 (br t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,73 (br t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,62 - 2,75 (m, 3H), 1,84 - 2,03 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 296: 5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 294 usando 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_4S$, 483,1; m/z encontrada, 484,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (dd, *J* = 8,4, 2,7 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 8,11 (td, *J* = 12,7, 1,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,11 (br d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,73 - 6,81 (m, 1H), 6,66 - 6,73 (m, 1H), 5,88 - 5,98 (m, 1H), 4,70 - 4,82 (m, 1H), 2,99 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 2,65 - 2,76 (m, 3H), 1,91 - 2,01 (m, 1H), 1,28 (dd, *J* = 7,0, 2,5 Hz, 3H).

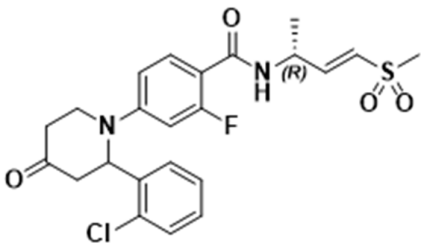
Ejemplo 297: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto del título se preparó mediante la separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (Ejemplo 296) mediante SFC (Fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 15,1 min (segundo producto de elución)). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}ClF_2N_3O_4S$, 483,1; m/z encontrada, 484,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 (dd, *J* = 12,9, 1,9 Hz, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,11 (br d, *J* = 6,8 Hz,

1H), 6,66 - 6,82 (m, 2H), 5,92 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 4,68 - 4,82 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,65 - 2,75 (m, 3H), 1,90 - 2,01 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 298: 4-(2-(2-Clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



Etapa A: 7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de 2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 8, 2,2 g, 7,10 mmol, 1,0 eq) en tolueno (30 ml, 0,24 M) se añadió etilenglicol (1,3 g, 21,3 mmol, 3,0 eq) y ácido 4-metilbencenosulfónico (61 mg, 0,355 mmol, 0,05 eq). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la solución se concentró a presión reducida. La purificación por FCC en sílice (0-25 % de EtOAc en PE) proporcionó 7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo(1,0 g, 40 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,12 - 7,24 (m, 2H), 5,38 (dd, *J* = 7,8, 6,5 Hz, 1H), 4,22 - 4,29 (m, 1H), 3,92 - 4,02 (m, 2H), 3,85 - 3,91 (m, 1H), 3,75 - 3,82 (m, 1H), 3,55 (ddd, *J* = 13,6, 11,6, 4,6 Hz, 1H), 2,19 (dd, *J* = 14,0, 6,3 Hz, 1H), 1,96 - 2,07 (m, 3H), 1,22 (s, 9H).

Etapa B: 7-(2-Clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano. Se recogió 7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,83 mmol, 1,0 eq) en DCM/TFA (5:1, 12 ml, 0,24 M). La mezcla se agitó a rt durante 1 h antes de verterla en $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (700 mg, 98 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{13}H_{16}ClNO_2$, 253,1; m/z encontrada, 254,1 $[M+H]^+$.

Etapa C: 4-(7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro de metilo[4.5]decan-8-il)-2-fluorobenzoato. 7-(2-Clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (700 mg, 2,76 mmol, 1,0 eq) se recogió en tolueno (7,0 ml, 0,39 M) y se colocó en N_2. Se añadieron 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (964 mg, 4,14 mmol, 1,5 eq), carbonato de cesio (1,8 g, 5,52 mmol, 2,0 eq) y RuPhos Pd G4 (117 mg, 0,138 mmol, 0,05 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la solución se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en PE) para dar 4-(7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2-fluorobenzoato de metilo (650 mg, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,37 (m, 1H), 7,18 - 7,25 (m, 1H), 7,05 - 7,16 (m, 2H), 6,36 - 6,54 (m, 2H), 5,03 (dd, *J* = 9,3, 5,0 Hz, 1H), 3,88 - 4,05 (m, 4H), 3,83 (s, 3H), 3,70 - 3,81 (m, 1H), 3,58 - 3,69 (m, 1H), 2,30 (ddd, *J* = 13,9, 5,0, 1,4 Hz, 1H), 2,11 - 2,20 (m, 1H), 2,01 (dd, *J* = 13,9, 9,3 Hz, 2H).

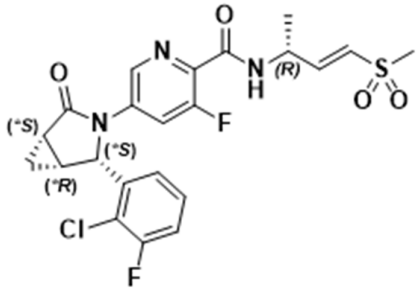
Etapa D: 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo. A una solución de 4-(7-(2-clorofenil)-1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-2-fluorobenzoato de metilo (650 mg, 1,60 mmol, 1,0 eq) en THF (7,0 ml, 0,25 M) se añadió 10 % de H_2SO_4 (7,0 ml). La mezcla se agitó a rt durante 96 h antes de verterla en $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (30-60 % de ACN en 10 mM agua NH_4HCO_3) para dar 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (150 mg, 24 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,79 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 2H), 6,29 - 6,48 (m, 2H), 5,41 (br t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,02 (br t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,11 - 3,20 (m, 1H), 3,00 - 3,09 (m, 1H), 2,66 - 2,89 (m, 2H).

Etapa E: Ácido 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluorobenzoico. Una solución de 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluorobenzoato de metilo (150 mg, 0,414 mmol, 1,0 eq) y $SnMe_3OH$ (750 mg, 4,15 mmol, 10 eq) en DCE (3,0 ml, 0,14 M) se agitó a 110 °C durante 72

h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se concentró *al vacío* para dar ácido 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluorobenzoico (140 mg, 97 % de rendimiento) como un sólido rojo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{15}ClFNO_3$, 347,1; m/z encontrada, 348,1 $[M+H]^+$.

Etapa F: 4-(2-(2-Clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida. A una solución de ácido 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluorobenzoico (150 mg, 0,431 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,0 ml, 0,31 M) se añadió HATU (246 mg, 0,647 mmol, 1,5 eq) y DIPEA (0,30 ml, 1,73 mmol, 4,0 eq). La mezcla se agitó a rt durante 5 minutos antes de añadir (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 180 mg, 0,561 mmol, 1,3 eq). La mezcla se agitó a rt durante 1 h antes de diluirse con agua y extraerse con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (25-55 % de ACN en 10 mM agua NH_4HCO_3) para dar 4-(2-(2-clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (26 mg, 12 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}ClFN_2O_4S$, 478,1; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 - 8,09 (m, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 2H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 7,28 - 7,37 (m, 2H), 6,73 - 6,84 (m, 1H), 6,66 - 6,73 (m, 1H), 6,41 - 6,51 (m, 2H), 5,34 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,71 - 4,82 (m, 1H), 4,05 (br t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,24 (dd, *J* = 15,6, 6,6 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,82 (dd, *J* = 15,5, 5,3 Hz, 1H), 2,57 - 2,73 (m, 2H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 299: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



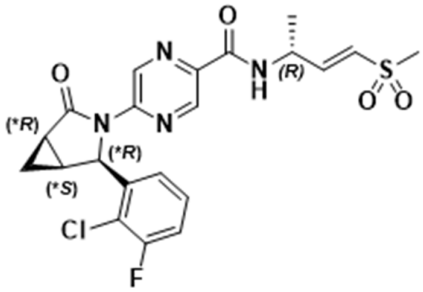
Etapa A: *rac*-5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoropicolinato de metilo. A una solución de *rac*-(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 23, 150 mg, 0,665 mmol, 1,0 eq) en tolueno (5,0 ml, 0,13 M) se añadió XantPhos (77 mg, 0,130 mmol, 0,2 eq), Cs_2CO_3 (650 mg, 1,99 mmol, 3,0 eq) y 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo (187 mg, 0,800 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en N_2. Después del enfriamiento a rt, la solución se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-25 % de EtOAc en PE) para proporcionar *rac*-5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoropicolinato de metilo (150 mg, 60 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{18}H_{13}ClF_2N_2O_3$, 378,1; m/z encontrada, 379,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (s, 1H), 8,00 (dd, *J* = 2,0, 12,4 Hz, 1H), 7,07- 7,15 (m, 2H), 6,44 - 6,50 (m, 1H), 5,97 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,94 - 3,98 (m, 3H), 2,65 - 2,77 (m, 1H), 2,35 (ddd, *J* = 3,4, 5,9, 8,9 Hz, 1H), 1,09 (dt, *J* = 5,6, 8,3 Hz, 1H), 0.90 - 1,01 (m, 1H).

Etapa B: ácido *rac*-5-(((*S*)-((1*R*,2*S*)-2-carboxiciclopropil)(2-cloro-3-fluorofenil)metil)amino)-3-fluoropicolínico. A una solución de *rac*-5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoropicolinato de metilo (200 mg, 0,530 mmol, 1,0 eq) en THF/MeOH/agua (2:1:1, 8,0 ml, 0,07 M) se añadió $LiOH·H_2O$ (66 mg, 1,58 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a rt durante 2 h antes de que el disolvente se concentrara a presión reducida. El material bruto se acidificó con 1N HCl a pH ~5. El precipitado se recolectó mediante filtración para dar ácido *rac*-5-(((*S*)-((1*R*,2*S*)-2-carboxiciclopropil)(2-cloro-3-fluorofenil)metil)amino)-3-fluoropicolínico (150 mg, 74 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{13}ClF_2N_2O_4$, 382,1; m/z encontrada, 383,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,21 - 12,56 (m, 1H), 7,91 (br s, 1H), 7,71 (br d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,45 (dt, *J* = 5,6, 8,0 Hz, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 1H), 6,64 (dd, *J* = 2,0, 13,8 Hz, 1H), 4,95 (br t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,88 - 2,03 (m, 1H), 1,81 (dt, *J* = 5,7, 8,1 Hz, 1H), 1,12 - 1,37 (m, 2H).

Etapa C: ácido *rac*-5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoropicolínico. A una solución de ácido *rac*-5-(((**S*)-((1**R*,2**S*)-2-carboxiciclopropil)(2-cloro-3-fluorofenil)metil)amino)-3-fluoropicolínico (130 mg, 0,340 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,0 ml, 0,17 M) se añadió HATU (130 mg, 0,340 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (0,12 ml, 0,680 mmol, 2,0 eq). La mezcla se agitó a rt durante 2 h antes de concentrarse al vacío para proporcionar el compuesto del título (123 mg, rendimiento cuantificado) que se usó en la siguiente etapa tal cual. MS (ESI): masa calculada para $C_{17}H_{11}ClF_2N_2O_3$, 364,0; m/z encontrada, 365,1 $[M+H]^+$.

Etapa D: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida. A una mezcla de ácido *rac*-5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoropicolínico (123 mg, 0,337 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (0,12 ml, 0,675 mmol, 2,0 eq) en DCM (5,0 ml, 0,067 M) se añadió HATU (154 mg, 0,405 mmol, 1,2 eq) y ácido (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 108 mg, 0,337 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. La purificación por RP-HPLC (20-50 % de ACN en 10 mM agua de NH_4HCO_3) proporcionó 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (80 mg, 48 % de rendimiento). La separación a través de SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); fase móvil: 50 % MeOH/CO_2; Rt = 12,6 min (segundo producto de elución)) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{20}ClF_2N_3O_4S$, 495,1; m/z encontrada, 496,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,0, 12,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,41 (m, 1H), 7,22 (dt, *J* = 5,6, 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,67 - 6,74 (m, 1H), 6,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,75 (br d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,61 - 2,72 (m, 1H), 2,31 (ddd, *J* = 3,3, 5,9, 8,8 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.89 - 1,07 (m, 2H).

Ejemplo 300: 5-((1**S,*2**R,*5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



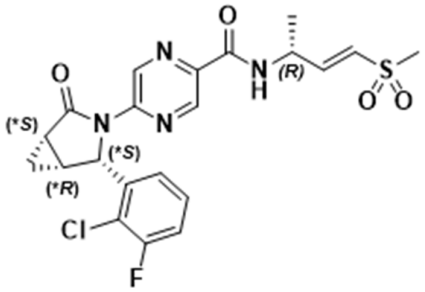
Etapa A: *rac*-5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. A una solución de *rac*-(1**S*,4**S*,5**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (Intermedio 23, 180 mg, 0,798 mmol, 1,0 eq) y 5-bromopirazina-2-carboxilato de metilo (260 mg, 1,20 mmol, 1,5 eq) en tolueno (5,0 ml, 0,16 M) se añadió carbonato de cesio (780 mg, 2,39 mmol, 3,0 eq). Se añadió RuPhos Pd G4 (68 mg, 0,080 mmol, 0,1 eq) y la reacción se desgasificó y se purgó con N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-35 % de EtOAc en PE) para dar *rac*-5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (210 mg, 73 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,52 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,00 - 7,06 (m, 2H), 6,39 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,18 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,75 (dtd, *J* = 7,7, 6,1, 4,4 Hz, 1H), 2,35 (ddd, *J* = 9,0, 5,9, 3,4 Hz, 1H), 1,08 - 1,14 (m, 1H), 0.97 - 1,01 (m, 1H).

Etapa B: ácido *rac*-5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxílico. A una solución de *rac*-5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,553 mmol, 1,0 eq) en DCE (10 ml, 0,055 M) se añadió Me_3SnOH (500 mg, 2,76 mmol, 5,0 eq). La reacción se desgasificó, se purgó con N_2 y se agitó a 110 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar ácido *rac*-5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxílico (190 mg, 99 % de rendimiento) como un aceite marrón, que se usó en la siguiente etapa sin purificación.

MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{11}ClFN_3O_3$, 347,1; m/z encontrada, 348,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,45 (br s, 1H), 8,73 - 8,95 (m, 1H), 6,99 - 7,10 (m, 2H), 6,33 - 6,48 (m, 1H), 6,18 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,69 - 2,79 (m, 1H), 2,33 (br s, 1H) 1,08 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 0.96 (br s, 1H).

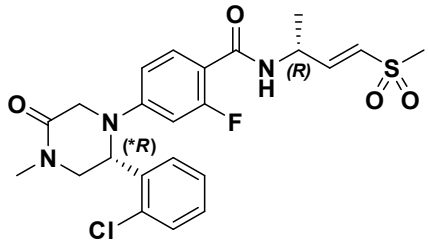
Etapa C: 5-((1**S,2*R,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida. A una solución de ácido *rac*-5-((1**S,2*R,5*R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxílico (190 mg, 0,546 mmol, 1,0 eq) y DIPEA (0,3 ml, 1,64 mmol, 3,0 eq) en DCM (5,0 ml, 0,11 M) se añadió HATU (312 mg, 0,820 mmol, 1,5 eq) y (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (Intermedio 1, 211 mg, 0,656 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h antes de verterse en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC (15-65 % de ACN en 10 mM NH_4HCO_3 acuoso) para dar 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (180 mg, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. La separación a través de SFC (fase estacionaria: OD (3x25 cm); fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 5,15 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}ClFN_4O_4S$, 478,1; m/z encontrada, 479,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,23 - 7,31 (m, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 1H), 6,67 - 6,84 (m, 3H), 6,09 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,76 - 4,86 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,66 - 2,70 (m, 1H), 2,32 - 2,35 (m, 1H), 1,33 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (td, *J* = 8,0, 5,3 Hz, 1H), 0.96 - 1,02 (m, 1H).

Ejemplo 301: 5-((1**R,2*S,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó mediante la separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 300, Etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: DO (3x25 cm); Fase móvil: 40 % EtOH/CO_2; Rt = 6,87 min). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}ClFN_4O_4S$, 478,1; m/z encontrada, 479,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,24 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 9,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 1H), 7,14 (td, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 6,66 - 6,91 (m, 3H), 6,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,75 - 4,88 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,62 - 2,72 (m, 1H), 2,34 (ddd, *J* = 8,8, 5,9, 3,3 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,08 (br dd, *J* = 8,2, 3,2 Hz, 1H), 0.95 - 1,03 (m, 1H).

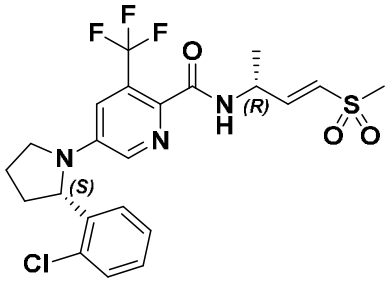
Ejemplo 302: 4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, 5-(2-clorofenil)-1-metilpiperazina-2-ona (Intermedio 121) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 4-(2-(2-clorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2; Rt = 10,2

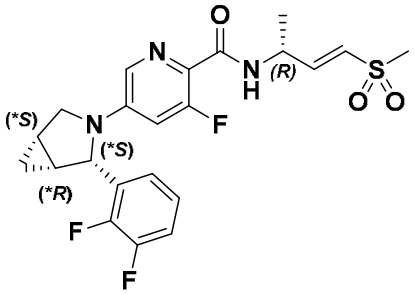
min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}ClFN_3O_4S$, 493,1; m/z encontrada, 494,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,05 (dd, *J* = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (td, *J* = 7,6, 1,3 Hz, 1H), 7,31 - 7, 25 (m, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,82 - 6,73 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 6,41 - 6,31 (m, 2H), 5,22 (br s, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 2H), 4,14 (dd, *J* = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 13,6, 2,9 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,26 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 303: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-(trifluorometil)picolinamida.



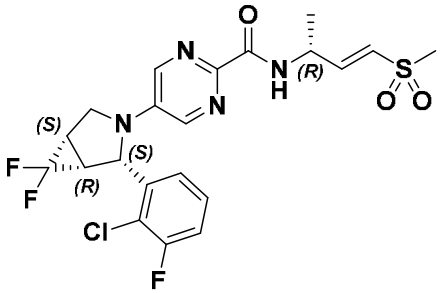
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-bromo-3-(trifluorometil)picolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_3S$, 501,1; m/z encontrada, 502,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 – 7,55 (m, 2H), 7,37 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,18 – 7,00 (m, 3H), 6,89 – 6,76 (m, 2H), 6,39 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,21 – 5,10 (m, 1H), 4,91 – 4,77 (m, 1H), 3,83 – 3,70 (m, 1H), 3,56 – 3,45 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,54 – 2,39 (m, 1H), 2,15 – 1,95 (m, 3H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 304: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



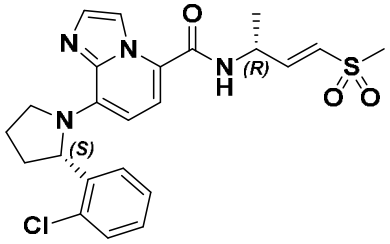
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 28) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromo-3-fluoropicolinato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % EtOH/CO_2; Rt = 6,34 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_3N_3O_3S$, 465,1; m/z encontrada, 466,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,16 - 7,08 (m, 1H), 6,82 - 6,72 (m, 3H), 6,71 - 6,60 (m, 1H), 5,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,82 - 4,67 (m, 1H), 3,98 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0.64 (td, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 0.30 (q, *J* = 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 305: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 30) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 30 % de EtOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 5,20 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se determinó mediante una estructura de rayos X de un solo cristal. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}ClF_3N_4O_3S$, 500,1; m/z encontrada, 501,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,29 (td, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,84 (m, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,73 - 6,63 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,8, 2,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,69 (m, 1H), 4,36 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 1H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,92 (td, *J* = 11,3, 6,0 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

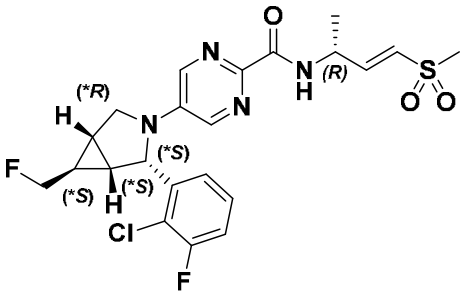
Ejemplo 306: 8-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)imidazo[1.2-a]piridina-5-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 8-bromoimidazo[1.2-*a*]piridina-5-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}ClN_4O_3S$, 472,1; m/z encontrada, 473,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 4H), 6,93 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,80 (d, *J*

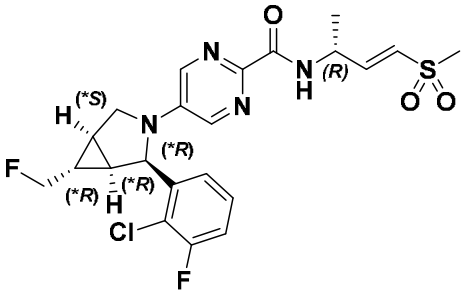
= 8,4 Hz, 1H), 5,41 (dd, *J* = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 1H), 4,80 – 4,72 (m, 1H), 4,34 (dt, *J* = 10,7, 7,1 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,57 (dq, *J* = 12,3, 7,5 Hz, 1H), 2,19 – 2,03 (m, 2H), 1,97 (ddd, *J* = 12,4, 10,8, 5,9 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 307: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



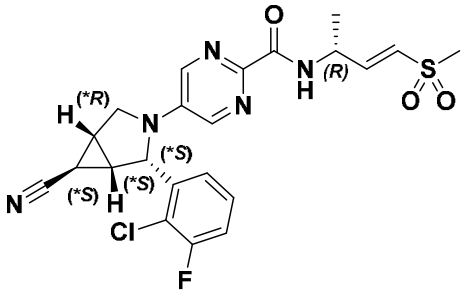
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-bromo-2-pirimidinacarboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 91) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 8,37 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_4O_3S$, 496,1; m/z encontrada, 497,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,37 (br d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,84 - 4,67 (m, 1H), 4,35 - 4,03 (m, 3H), 3,68 (ddd, *J* = 7,1, 4,9, 2,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,08 (td, *J* = 7,6, 3,8 Hz, 1H), 1,33 - 1,18 (m, 4H).

Ejemplo 308: 5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



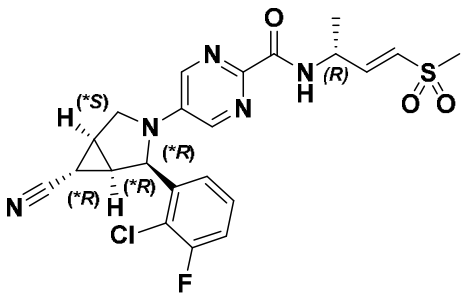
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando 5-bromo-2-pirimidinacarboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 91) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 10,1 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_4O_3S$, 496,1; m/z encontrada, 497,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,43 - 7,26 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,38 (br d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,83 - 4,69 (m, 1H), 4,35 - 4,02 (m, 3H), 3,67 (ddd, *J* = 7,1, 4,9, 2,3 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,38 (td, *J* = 7,8, 3,9 Hz, 1H), 2,16 - 2,03 (m, 1H), 1,33 - 1,18 (m, 4H).

Ejemplo 309: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo (Intermedio 50) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (Etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); fase móvil: 70 % de MeOH/CO_2; Rt = 2,66 min) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}ClFN_5O_3S$, 489,1; m/z encontrada, 490.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,55 - 7,21 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,63 (m, 2H), 5,44 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,82 - 4,67 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 10,0, 4,6 Hz, 1H), 3,03 (td, *J* = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,79 (td, *J* = 7,7, 3,9 Hz, 1H), 1,88 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

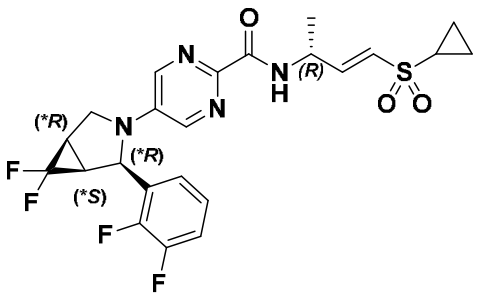
Ejemplo 310: 5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo (Intermedio 50) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoate de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (Etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IG (3x25 cm); fase móvil: 70 % de MeOH/CO_2;

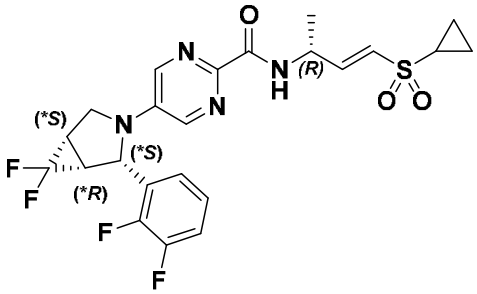
Rt = 5,12 min) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}ClFN_5O_3S$, 489.1; m/z encontrada, 490.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,51 - 7,28 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,86 - 6,62 (m, 2H), 5,44 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,76 (dt, *J* = 6,9, 5,7 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 10,1, 4,6 Hz, 1H), 3,03 (td, *J* = 7,9, 3,9 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,79 (td, *J* = 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,88 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 311: *N*-((*R*,*E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida.



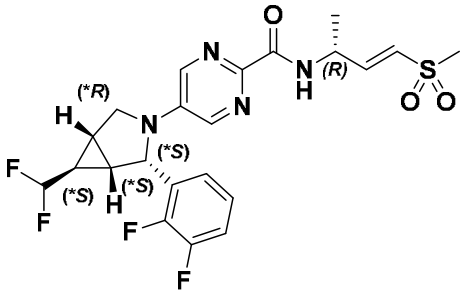
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 103) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A y usando (*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (*R*,*E)*-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en la Etapa C. La separación de *N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(*rac*-(1**S*,2**R,*5**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % iPrOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 5,69 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}F_4N_4O_3S$, 510,1; m/z encontrada, 511,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,45 - 7,34 (m, 1H), 7,18 - 7,03 (m, 1H), 6,85 - 6,56 (m, 3H), 5,66 (br d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,93 - 4,70 (m, 1H), 4,30 (br d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,05 - 3,86 (m, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 3,01 - 2,83 (m, 1H), 2,70 - 2,53 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02 - 0.82 (m, 4H).

Ejemplo 312: *N*-((*R*,*E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida.



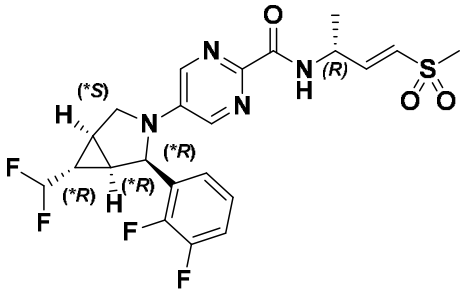
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 103) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A y usando (*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (*R*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en la Etapa C. La separación de *N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % iPrOH/CO_2 con 0,1 % NH_4OH; Rt = 8,07 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}F_4N_4O_3S$, 510,1; m/z encontrada, 511,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,51 - 7,33 (m, 1H), 7,20 - 6,99 (m, 1H), 6,86 - 6,57 (m, 3H), 5,83 - 5,52 (m, 1H), 4,90 - 4,63 (m, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 2,96 - 2,85 (m, 1H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 1,30 (br d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,07 - 0.91 (m, 4H).

Ejemplo 313: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



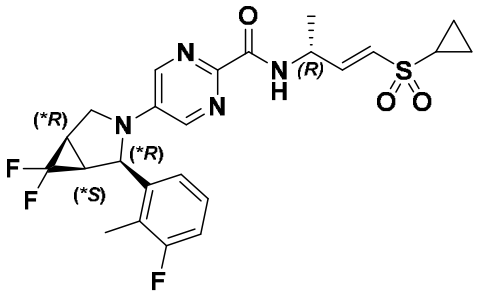
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 94) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2; Rt = 7,57 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_4O_3S$, 498,1; m/z encontrada, 499,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,39 (br d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,13 (br d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,92 - 6,50 (m, 3H), 6,10 - 5,58 (m, 1H), 5,43 (br d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,90 - 4,63 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,67 (br dd, *J* = 9,4, 4,6 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,53 (br s, 1H), 2,30 (td, *J* = 7,6, 4,1 Hz, 1H), 1,44 - 1,16 (m, 4H).

Ejemplo 314: 5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 94) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2; Rt = 15,4 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_4O_3S$, 498,1; m/z encontrada, 499,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,58 - 7,27 (m, 1H), 7,13 (br d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,95 - 6,62 (m, 3H), 6,04 - 5,55 (m, 1H), 5,42 (br d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,77 (br dd, *J* = 6,7, 1,4 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,67 (br dd, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,30 (td, *J* = 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,47 - 1,22 (m, 4H).

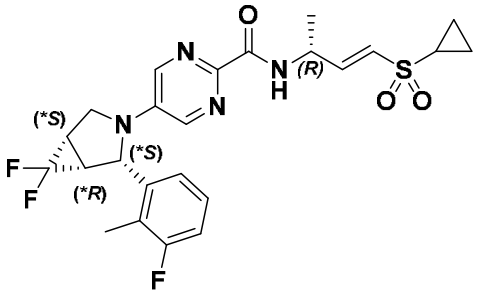
Ejemplo 315: *N*-((*R,E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 105) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A y usando (*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (*R*,*E)*-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en la Etapa C. La separación de *N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-

azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de EtOH/CO_2; Rt = 3,86 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}F_3N_4O_3S$, 506,2; m/z encontrada, 507,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,09 (br dd, *J* = 8,1, 4,1 Hz, 2H), 6,87 - 6,58 (m, 3H), 5,62 - 5,40 (m, 1H), 4,90 - 4,63 (m, 1H), 4,34 (br d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,76 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,86 (dt, *J* = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,04 - 0.85 (m, 4H).

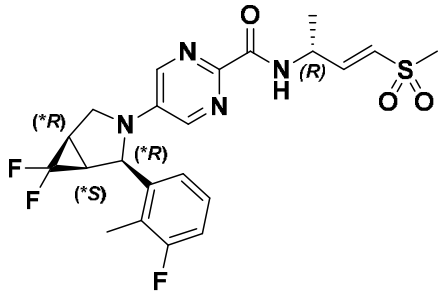
Ejemplo 316: *N*-((*R,E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1**R,*2**S*,5**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 105) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A y usando (*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (*R*,*E)*-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en la Etapa C. La separación de *N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de EtOH/CO_2; Rt = 5,71 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{25}F_3N_4O_3S$, 506,2; m/z encontrada, 507,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 - 7,84 (m, 2H), 7,17 - 7,04 (m, 2H), 6,89 - 6,61 (m, 3H), 5,51 (dd, *J* = 5,6, 2,6 Hz, 1H), 4,85 - 4,69 (m, 1H),

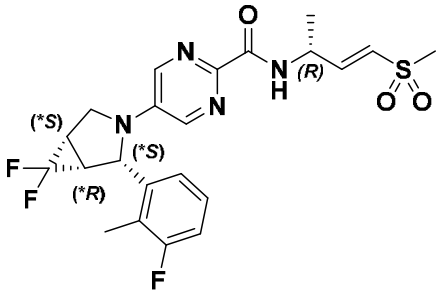
4,34 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,98 - 3,80 (m, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 2,86 (dt, *J* = 11,1, 6,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,42 (d, *J* = 1,5 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,08 - 0.83 (m, 4H).

Ejemplo 317: 5-((1**S*,2**R*,5**R*)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



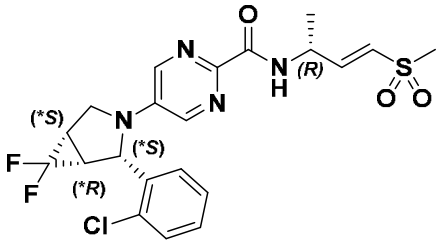
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 105) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-6,6-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: DO (3x25 cm); Fase móvil: 45 % iPrOH/CO_2; Rt = 5,23 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_4O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,16 - 6,95 (m, 2H), 6,86 - 6,74 (m, 2H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 5,51 (dd, *J* = 5,7, 2,8 Hz, 1H), 4,86 - 4,64 (m, 1H), 4,34 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,88 (br dd, *J* = 9,5, 6,0 Hz, 1H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,92 - 2,76 (m, 1H), 2,42 (d, *J* = 1,6 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 318: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 105) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-6,6-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: DO (3x25 cm); Fase móvil: 45 % iPrOH/CO_2; Rt = 7,82 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_4O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,21 - 7,03 (m, 2H), 6,89 - 6,60 (m, 3H), 5,51 (br d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,76 (br d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,90 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,86 (dt, *J* = 11,0, 6,4 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

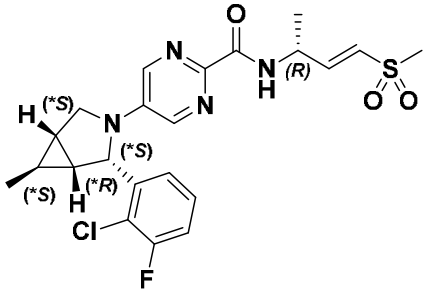
Ejemplo 319: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 29) en lugar

de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: OZ (3x25 cm); Fase móvil: 50 % MeOH/CO_2; Rt = 7,49 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}ClF_2N_4O_3S$, 482,1; m/z encontrada, 483,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,59 (dd, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,36 (dt, *J* = 7,7, 1,6 Hz, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 7,10 - 6,99 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 5,59 (dd, *J* = 5,8, 2,7 Hz, 1H), 4,77 (ddd, *J* = 13,7, 6,9, 1,3 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,01 - 3,84 (m, 1H), 3,22 (ddd, *J* = 12,2, 10,2, 6,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (dt, *J* = 11,1, 6,4 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

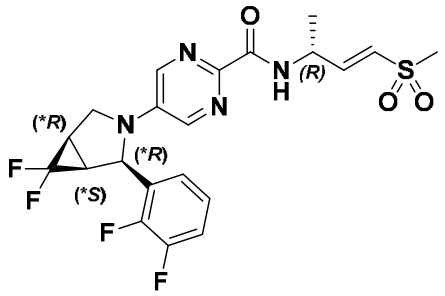
Ejemplo 320: 5-((1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 97) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2; Rt = 6,86 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa

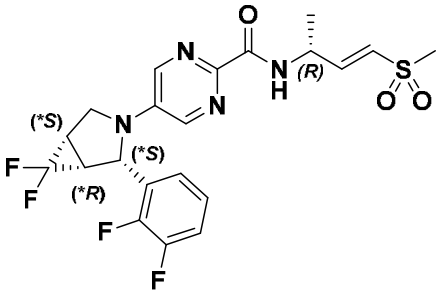
calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,40 - 7,33 (m, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 6,84 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 1H), 5,31 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 9,5, 5,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,07 - 2,01 (m, 1H), 1,78 - 1,72 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0.80 - 0.72 (m, 1H).

Ejemplo 321: 5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



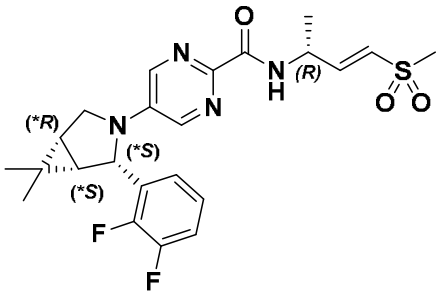
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1*R,2*S,5*S)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 103) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S,2*R,5*R)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: DO (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de MeOH/CO_2; Rt = 4,57 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}F_4N_4O_3S$, 484,1; m/z encontrada, 485,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,39 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 2H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 5,66 (br d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,83 - 4,72 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,23 (dt, *J* = 10,7, 6,2 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,90 (dt, *J* = 11,3, 6,1 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 322: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



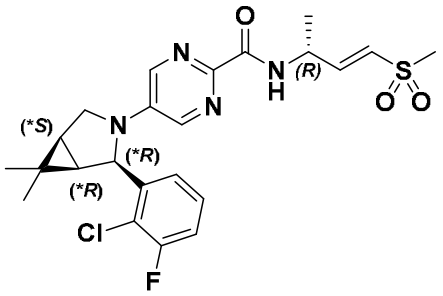
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 103) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S,2*R,5*R)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: DO (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de MeOH/CO_2; Rt = 6,88 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}F_4N_4O_3S$, 484,1; m/z encontrada, 485,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 6,73 - 6,66 (m, 1H), 5,66 (br d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,30 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,85 (m, 1H), 3,23 (dt, *J* = 10,6, 6,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,95 - 2,86 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 323: 5-((1*S,2*S,5*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 45) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IM (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de MeOH/CO_2; Rt = 7,02 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_4O_3S$, 476,2; m/z encontrada, 477,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 1H), 7,10 - 6,98 (m, 1H), 6,87 - 6,59 (m, 3H), 5,33 (br d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,84 - 4,68 (m, 1H), 3,92 (br d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,66 (br dd, *J* = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

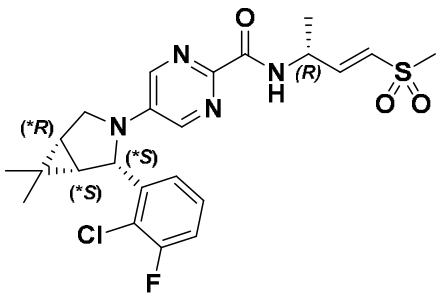
Ejemplo 324: 5-((1**R*,2**R*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 46) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de MeOH/CO_2;

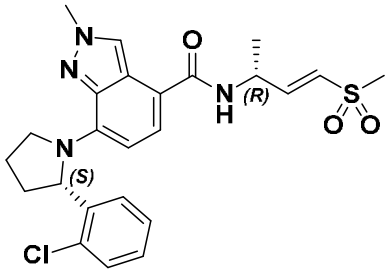
Rt = 3,44 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_3S$, 492,1; m/z encontrada, 493,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (dt, *J* = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,71 - 6,65 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,28 (dd, *J* = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.89 (s, 3H).

Ejemplo 325: 5-((1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 46) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-bromopirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 4-bromobenzoato de metilo, y RuPhos Pd G4 en lugar de SPhos Pd G4 en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de MeOH/CO_2; Rt = 5,37 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_3S$, 492,1; m/z encontrada, 493,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (dt, *J* = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 5,27 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,28 (dd, *J* = 8,0, 5,9 Hz, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

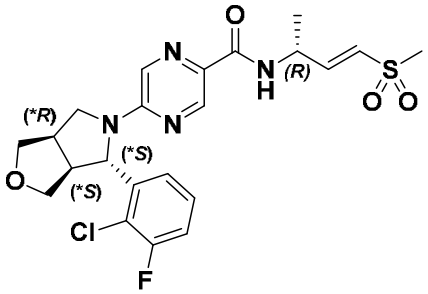
Ejemplo 326: 7-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2H-indazol-4-carboxamida.



En DMSO (1,2 ml, 0,2 M) se tomaron 7-fluoro-2-metil-indazol-4-carboxilato de metilo (Intermedio 126, 50 mg, 0,240 mmol, 1,0 eq) y (*S)*-2-(2-clorofenil)pirrolidina (55 mg, 0,288 mmol, 1,2 eq). A esto se añadió piridina (47 µl, 0,600 mmol, 2,5 eq) y la reacción se calentó en irradiación con microondas a 160 °C durante 4 h. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con agua y salmuera y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC (0-50 % de EtOAc en heptanos) proporcionó (*S*)-7-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metil-2*H*-indazol-4-carboxilato de metilo (60 mg, 68 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}ClN_3O_2$, 369,1; m/z encontrada, 370,0 $[M+H]^+$.

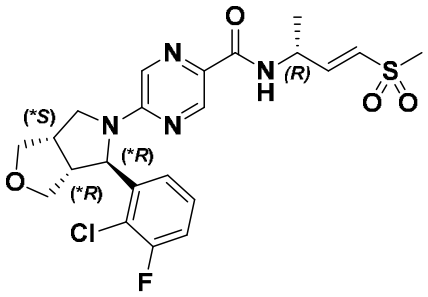
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando (*S*)-7-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metil-2*H*-indazol-4-carboxilato de metilo en la Etapa B. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}ClN_4O_3S$, 486,1; m/z encontrada, 487,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 7,15 – 7,01 (m, 3H), 6,95 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,98 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,11 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,13 – 1,96 (m, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 327: 5-((3a***S*,4***S*,6a***R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando 5-(*rac*-(3a**S*,4**S*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 129) en la Etapa B. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_4S$, 494,1; m/z encontrada, 495,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 - 8,47 (m, 2H), 7,83 (br s, 1H), 7,45 - 7,19 (m, 2H), 6,93 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,86 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 5,44 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,79 (br dd, *J* = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 4,21 (dd, *J* = 11,4, 8,8 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,93 - 3,70 (m, 4H), 3,21 - 3,07 (m,1H), 2,98 (s, 3H), 2,90 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

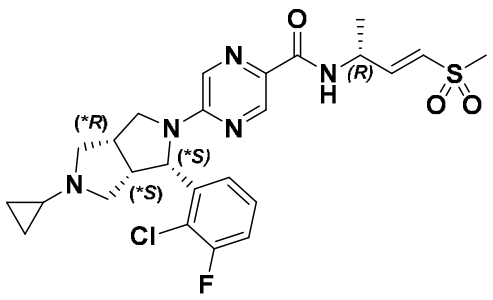
Ejemplo 328: 5-((3a**R*,4**R*,6a**S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando 5-(*rac*-(3a**R*,4**R*,6a**S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 130) en la Etapa B. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_4S$, 494,1; m/z encontrada, 495,2 [M+H]. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 - 8,46 (m, 2H), 7,85 (br s, 1H), 7,48 - 7,17 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,85 - 6,74 (m, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 1H), 5,44 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,80 (br dd, *J* = 6,9, 1,5 Hz, 1H), 4,21

(dd, *J* = 11,3, 8,8 Hz, 1H), 4,05 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,93 - 3,72 (m, 4H), 3,22 - 3,08 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

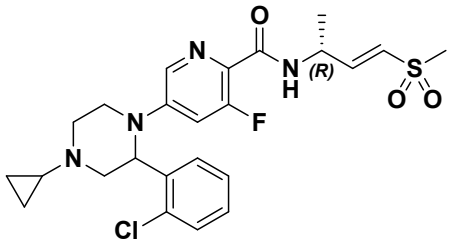
Ejemplo 329: 5-((1**S*,3a**R*,6a**S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-ciclopropilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



Se recogió 5-((1**S*,3a**R*,6a**S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 132 como base libre, 55 mg, 0,150 mmol, 1,0 eq) en MeOH (0,73 ml, 0,2 M). A esto se añadió (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (44 µl, 0,220 mmol, 1,5 eq) y ácido acético (25 µl, 0,440 mmol, 3,0 eq) y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 5-((1**S*,3a**R*,6a**S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-ciclopropilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_2$, 416,1; m/z encontrada, 417,0 $[M+H]^+$.

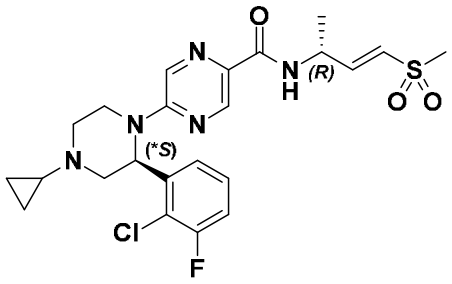
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando 5-((1**S*,3a**R*,6a**S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-ciclopropilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo en la Etapa B. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{29}ClFN_5O_3S$, 533,2; m/z encontrada, 534,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,46 – 7,33 (m, 2H), 7,12 – 7,01 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,76 – 6,70 (m, 1H), 6,44 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,99 – 4,86 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 11,5, 9,5 Hz, 1H), 3,60 – 3,42 (m, 2H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (dd, *J* = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 2,65 (dd, *J* = 9,4, 6,5 Hz, 1H), 2,29 (dd, *J* = 10,2, 7,5 Hz, 1H), 2,10 (dd, *J* = 10,2, 3,3 Hz, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H), 0.35 – 0.25 (m, 1H), 0.24 – 0.12 (m, 2H), -0.20 – -0.30 (m, 1H).

Ejemplo 330: 5-(2-(2-Clorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 329 usando 5-(2-(2-clorofenil)piperazin-1-il)-3-fluoropicolinato de metilo (Intermedio 133) en la primera etapa. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}ClFN_4O_3S$, 506,2; m/z encontrada, 507,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 7,39 (ddd, *J* = 7,9, 3,1, 1,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,18 (tt, *J* = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,90 (ddd, *J* = 15,1, 4,6, 1,9 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 14,1, 6,2 Hz, 1H), 6,47 (ddd, *J* = 15,1, 1,8, 1,1 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,90 (tt, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 3,77 – 3,65 (m, 1H), 3,60 – 3,44 (m, 1H), 3,27 – 2,97 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,89 - 2,84 (m, 1H), 1,90 - 1,60 (m, 4H), 1,42 – 1,34 (m, 3H), 0.60 – 0.46 (m, 2H).

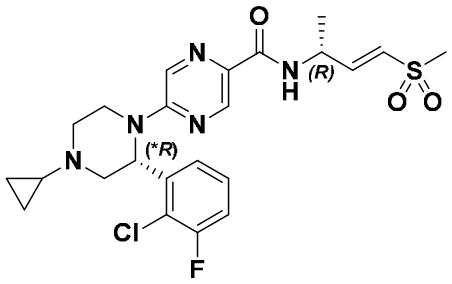
Ejemplo 331: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 329 usando 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 134) en la primera etapa. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-*N*-

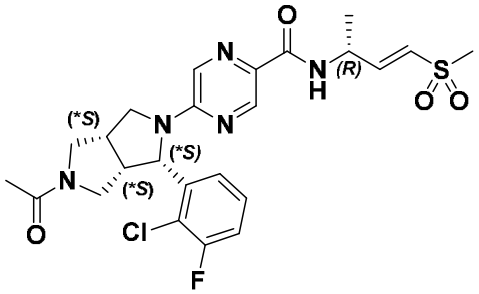
((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % iPrOH/CO_2; Rt = 6,08 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_5O_3S$, 507,2; m/z encontrada, 508,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 - 8,56 (m, 2H), 8,17 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 3H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 6,73 - 6,62 (m, 1H), 5,82 (br d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 4,85 - 4,75 (m, 1H), 4,30 (br d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,23 (br d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 3,10 (br d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (dd, *J* = 12,0, 5,0 Hz, 1H), 2,55 (br d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,70 (tt, *J* = 6,4, 3,4 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.50 - 0.33 (m, 3H), 0.07 (br dd, *J* = 8,6, 3,3 Hz, 1H).

Ejemplo 332: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 329 usando 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 134) en la primera etapa. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % iPrOH/CO_2; Rt = 8,85 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_5O_3S$, 507,2; m/z encontrada, 508,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 - 8,56 (m, 2H), 8,15 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 3H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 5,81 (br d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,87 - 4,72 (m, 1H), 4,31 (br d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,22 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,11 (br d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,88 (dd, *J* = 12,0, 5,0 Hz, 1H), 2,56 - 2,52 (m, 1H), 1,70 (tt, *J* = 6,4, 3,4 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.50 - 0.32 (m, 3H), 0.13 - 0.01 (m, 1H).

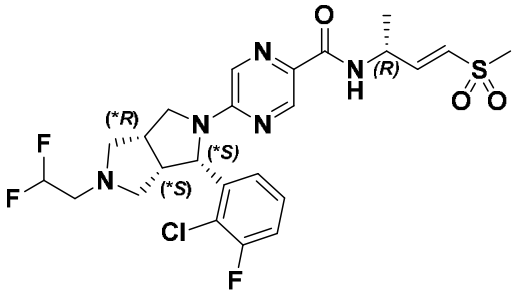
Ejemplo 333: 5-((1*S*,3a*S*,6a*S*)-5-Acetil-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



Se recogió clorhidrato 5-((1*S*,3a*R,*6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 132, 99 mg, 0,240 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,6 ml, 0,1 M). A esto se añadió TEA (104 µl, 0,720 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió cloruro de acetilo (20 µl, 0,290 mmol, 1,2 eq) y la reacción se agitó a rt durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 5-((1*S*,3a*S*,6a*S*)-5-acetil-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}ClFN_4O_3$, 418,1; m/z encontrada, 419,0 $[M+H]^+$.

El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando 5-((1*S*,3a*S*,6a*S*)-5-acetil-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo en la Etapa B. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}ClFN_5O_4S$, 535,1; m/z encontrada, 536,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,82 (dd, *J* = 9,2, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,31 (m, 2H), 7,23 – 7,05 (m, 2H), 6,95 – 6,72 (m, 2H), 6,44 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 14,4, 8,0 Hz, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 1H), 4,48 – 4,16 (m, 1H), 3,91 – 3,62 (m, 3H), 3,62 – 3,49 (m, 1H), 3,47 – 3,32 (m, 1H), 3,29 – 3,16 (m, 1H), 3,17 – 3,05 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,00 – 1,64 (m, 3H), 1,39 (dd, *J* = 7,1, 1,8 Hz, 3H).

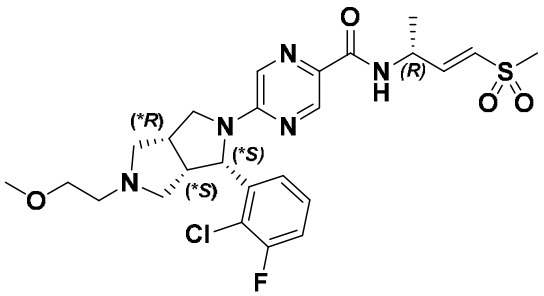
Ejemplo 334: 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



Se recogió clorhidrato de 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 132, 55 mg, 0,130 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,4 ml, 0,1 M). A esto se añadió TEA (49 µl, 0,400 mmol, 3,0 eq) y 1,1,1-trifluorometanosulfonato de 2,2-difluoroetilo (21 µl, 0,160 mmol, 1,2 eq) y la reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con 20 % iPrOH en $CHCl_3$. Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{20}ClF_3N_4O_2$, 440,1; m/z encontrada, 441,0 $[M+H]^+$.

El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo en la Etapa B. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}ClF_3N_5O_3S$, 557,1; m/z encontrada, 558,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,73 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 2H), 7,10 – 6,95 (m, 2H), 6,84 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,74 (dt, *J* = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,58 – 5,47 (m, 1H), 5,31 (dt, *J* = 56.1, 4,4 Hz, 1H), 4,92 – 4,78 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 11,5, 9,5 Hz, 1H), 3,58 (dd, *J* = 11,5, 7,1 Hz, 1H), 3,53 – 3,40 (m, 1H), 3,07 (p, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,89 – 2,39 (m, 7H), 2,21 – 2,04 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

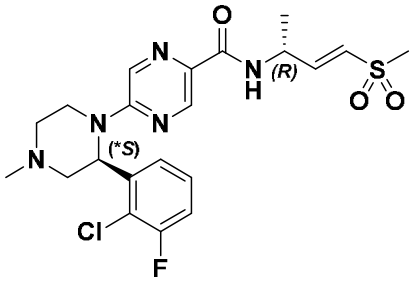
Ejemplo 335: 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El clorhidrato 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 132, 90 mg, 0,220 mmol, 1,0 eq) se recogió en ACN (1,2 ml, 0,2 M). A esto se añadió carbonato de potasio (90 mg, 0,650 mmol, 3,0 eq) y la mezcla se agitó durante 5 min a rt. Se añadió 2-bromoetil metil éter (25 µl, 0,260 mmol, 1,2 eq) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se concentró y luego se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Purificación a través de RP-HPLC (20-80 % de ACN en 0,1 % de HCOOH ac.) proporcionó 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (76 mg, 80 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClFN_4O_3$, 434,1; m/z encontrada, 435,0 $[M+H]^+$.

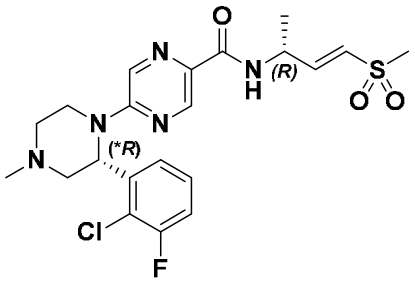
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo en la Etapa B . MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{31}ClFN_5O_4S$, 551,2; m/z encontrada, 552,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,78 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,33 (m, 2H), 7,15 – 7,00 (m, 2H), 6,90 (dd, *J* = 15,1, 4,5 Hz, 1H), 6,85 – 6,77 (m, 1H), 6,44 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,98 – 4,84 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 11,4, 9,5 Hz, 1H), 3,69 – 3,48 (m, 2H), 3,31 – 3,05 (m, 6H), 2,90 (s, 3H), 2,74 – 2,50 (m, 3H), 2,40 – 2,29 (m, 1H), 2,17 (dd, *J* = 10,0, 7,6 Hz, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 336: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 335 usando 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 134) en lugar del Intermedio 132 y yodometano en lugar de 2-bromoetil metil éter en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % iPrOH/CO_2; Rt = 5,57 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClFN_5O_3S$, 481,1; m/z encontrada, 482,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 - 8,54 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 3H), 6,87 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 5,81 (br d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,88 - 4,72 (m, 1H), 4,30 (br d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,08 (br d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 2,98 (s, 4H), 2,54 (dd, *J* = 12,1, 5,1 Hz, 1H), 2,20 (s, 4H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

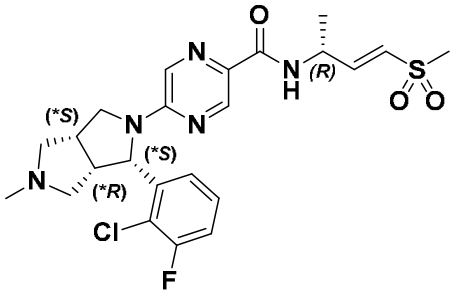
Ejemplo 337: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 335 usando 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 134) en lugar del Intermedio 132 y yodometano en lugar de 2-bromoetil metil éter en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-

il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % iPrOH/CO_2; Rt = 8,10 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClFN_5O_3S$, 481,1; m/z encontrada, 482,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 - 8,57 (m, 2H), 8,12 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 3H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 5,80 (br d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,79 (dt, *J* = 7,2, 6,0 Hz, 1H), 4,31 (br d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,67 - 3,53 (m, 1H), 3,08 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 4H), 2,55 (dd, *J* = 12,1, 5,1 Hz, 1H), 2,24 - 2,13 (m, 4H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 338: 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.

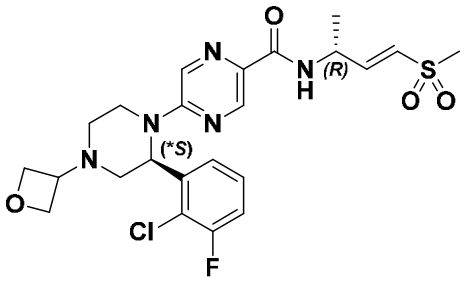


Se recogieron clorhidrato 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 132, 75 mg, 0,181 mmol, 1,0 eq) y formaldehído (67 µl, 0,907 mmol, 5,0 eq) en MeOH (0,9 ml, 0,2 M). A esto se añadió triacetiloxiborohidruro de sodio (121 mg, 0,544 mmol, 3,0 eq) y la reacción se agitó a rt durante 1,5 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrajo con 20 % de iPrOH en $CHCl_3$. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo, que se llevó a cabo sin purificación. MS (ESI): masa calculada para $C_{19}H_{20}ClFN_4O_2$, 390,1; m/z encontrada, 391,0 $[M+H]^+$.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando 5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo en la Etapa B . MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_5O_3S$, 507,2; m/z encontrada, 508,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57

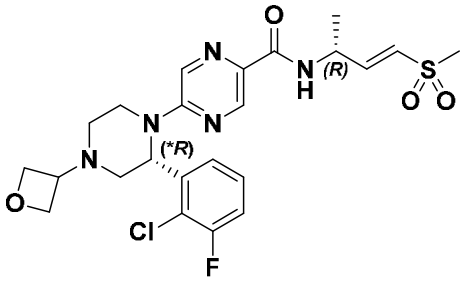
(d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 5,65 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 1H), 4,33 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,60 (dd, *J* = 10,9, 7,8 Hz, 1H), 3,48 (dq, *J* = 9,0, 3,8 Hz, 1H), 3,19 - 3,08 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,63 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 2,37 (dd, *J* = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 2,02 (s, 4H), 1,85 (dd, *J* = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 339: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



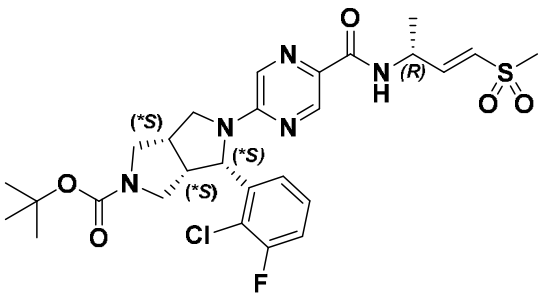
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 338 usando 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 134) en lugar del Intermedio 132 y oxetan-3-ona en lugar del formaldehído en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-*N*-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: DO (3x25 cm); Fase móvil: 42 % de MeOH/CO_2; Rt = 5,40 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_5O_4S$, 523,2; m/z encontrada, 524,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 - 8,57 (m, 2H), 8,16 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 5,84 (br d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 4,54 (td, *J* = 9,2, 6,6 Hz, 2H), 4,44 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,34 (br d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,59 (m, 1H), 3,48 (quin, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,03 - 2,93 (m, 5H), 2,57 (br dd, *J* = 12,0, 4,9 Hz, 1H), 2,23 (dt, *J* = 11,2, 3,8 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 340: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 338 usando 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)piperazin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 134) en lugar del Intermedio 132 y oxetan-3-ona en lugar del formaldehído en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-*N*-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: DO (3x25 cm); Fase móvil: 42 % de MeOH/CO_2; Rt = 6,22 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_5O_4S$, 523,2; m/z encontrada, 524,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 - 8,57 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,58 - 4,50 (m, 2H), 4,44 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,32 (m, 1H), 4,19 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,48 (quin, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 5H), 2,57 (br dd, *J* = 12,1, 5,0 Hz, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

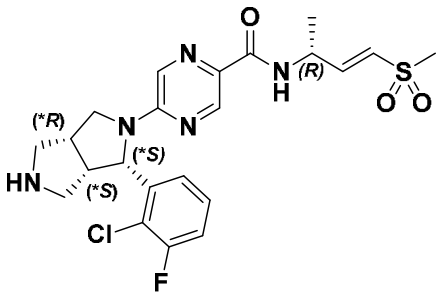
Ejemplo 341: (3a**S*,4**S*,6a**S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando (3a**S*,4**S*,6a**S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(metoxicarbonil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 131) en la Etapa B.

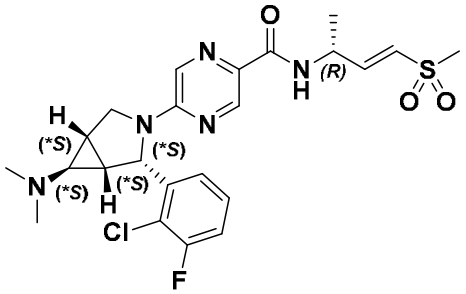
MS (ESI): masa calculada para $C_{27}H_{33}ClFN_5O_5S$, 593,2; m/z encontrada, 538,0 $[M+2H-Boc]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,80 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,34 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 6,96 – 6,74 (m, 2H), 6,44 (dt, *J* = 15,1, 2,2 Hz, 1H), 5,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,97 – 4,86 (m, 1H), 4,27 (d, *J* = 50.9 Hz, 1H), 3,90 – 3,49 (m, 3H), 3,40 (dt, *J* = 11,6, 4,2 Hz, 1H), 3,30 – 2,95 (m, 3H), 2,90 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 1,48 – 1,17 (m, 12H).

Ejemplo 342: 5-((1**S*,3a**R*,6a**S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



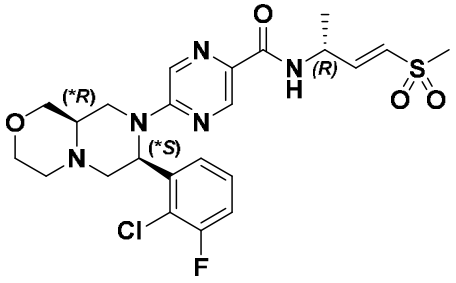
(3a**S*,4**S*,6a**S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Ejemplo 341, 20 mg, 0,034 mmol, 1,0 eq) se recogió en MeOH (0,17 ml, 0,2 M). A esto se añadió ácido clorhídrico (42 µl, 0,168 mmol, 5,0 eq, 4N en 1,4-dioxano) y la reacción se calentó hasta 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (16 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClFN_5O_3S$, 493,1; m/z encontrada, 494,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,34 – 7,21 (m, 2H), 7,11 – 7,04 (m, 1H), 6,89 (dd, *J* = 15,2, 4,9 Hz, 1H), 6,67 (dt, *J* = 15,3, 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,45 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,04 – 3,89 (m, 2H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,52 – 3,44 (m, 2H), 3,19 – 3,08 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,86 (dd, *J* = 12,3, 9,4 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 343: 5-((1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 135) en la Etapa B. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 25 % de EtOH/CO_2; Rt = 5,23 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_5O_3S$, 507,2; m/z encontrada, 508,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 6,84 - 6,64 (m, 3H), 5,54 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,79 (br d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,08 - 3,87 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,33 (br t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 2,07 (br t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,97 (s, 6H), 1,40 - 1,27 (m, 4H).

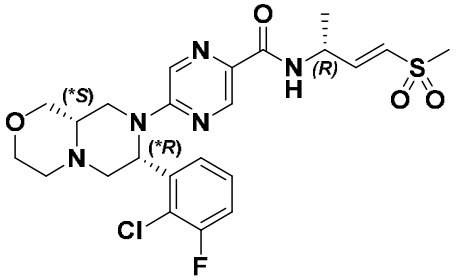
Ejemplo 344: 5-((7**S*,9a***R*)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando 5-(*rac*-(7**R*,9a***S*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato (Intermedio 138) en la Etapa B. La separación de 5-(*rac*-(7**S*,9a***R*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-

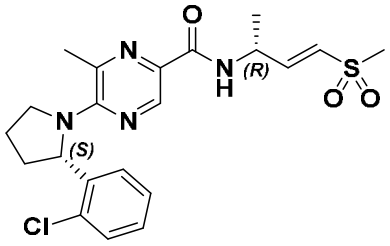
il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de MeOH/CO_2; Rt = 6,22 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_5O_4S$, 523,1; m/z encontrada, 524,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 - 8,61 (m, 2H), 8,13 (br s, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 3H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 5,92 - 5,82 (m, 1H), 4,88 - 4,72 (m, 1H), 4,37 - 4,23 (m, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,8, 2,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,51 (br t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,25 (t, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,19 - 3,08 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,74 (dd, *J* = 12,2, 5,0 Hz, 1H), 2,65 (br d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,34 (br t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 2,16 (dt, *J* = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 345: 5-((7*R*,9a*S*)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



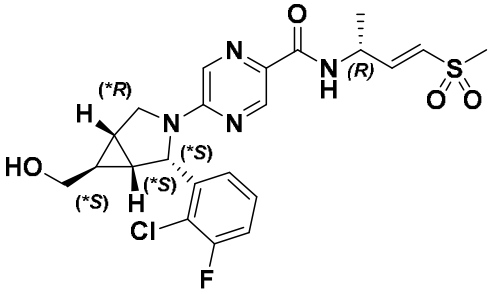
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, usando 5-(*rac*-(7*R*,9a*S*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 138) en la Etapa B. La separación de 5-(*rac*-(7*S*,9a*R*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % MeOH/CO_2; Rt = 8,94 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_5O_4S$, 523,1; m/z encontrada, 524,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 - 8,59 (m, 2H), 8,11 (br s, 1H), 7,40 - 7,26 (m, 3H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 5,85 (br d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,74 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,9, 2,7 Hz, 1H), 3,76 (br d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,51 (br t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,74 (dd, *J* = 12,2, 4,9 Hz, 1H), 2,65 (br d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 346: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-6-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 5-cloro-6-metilpirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 1H), 7,13 (dtd, *J* = 12,3, 7,3, 1,9 Hz, 2H), 7,04 (dd, *J* = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 15,1, 4,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, *J* = 15,2, 1,8 Hz, 1H), 5,72 (dd, *J* = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 5,03 – 4,82 (m, 1H), 4,10 (dt, *J* = 10,7, 6,6 Hz, 1H), 3,82 (dt, *J* = 10,8, 6,8 Hz, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,51 (s, 4H), 2,06 – 1,87 (m, 3H), 1,40 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

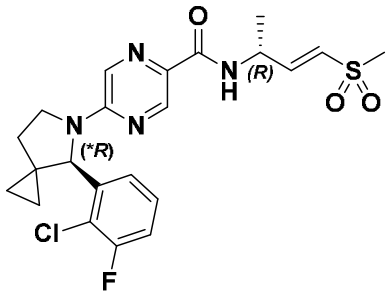
Ejemplo 347: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metanol (Intermedio 65) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-

azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 25 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,29 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}FN_4O_4S$, 494,1; m/z encontrada, 495,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,85 - 4,73 (m, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 10,5, 5,5 Hz, 1H), 3,22 (dd, *J* = 11,4, 5,6 Hz, 1H), 3,15 - 3,08 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,22 (ddd, *J* = 7,5, 5,3, 3,6 Hz, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.93 (br s, 1H).

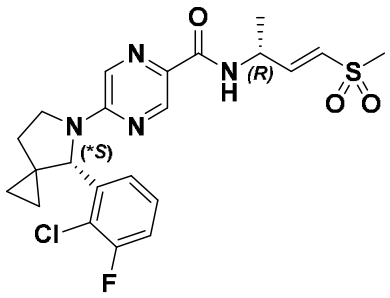
Ejemplo 348: 5-((**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptano (Intermedio 39) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-(((*R,E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 4,0 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,48 (m, 2H), 7,90 - 7,53 (m, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 2H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,70 - 6,62 (m, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,86 - 4,70 (m, 1H), 4,17 (br t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (td, *J* = 9,9, 7,4 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,46 - 2,40 (m, 1H), 1,73 (dt, *J* = 7,4, 5,2 Hz, 1H), 1,29 (d, *J*

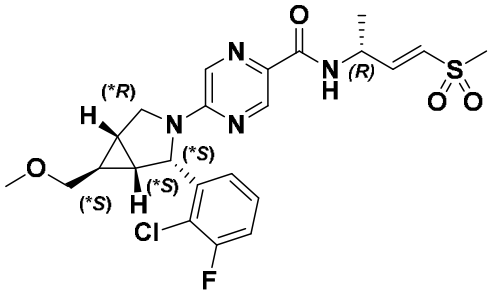
= 7,0 Hz, 3H), 0.94 - 0.86 (m, 1H), 0.77 (dt, *J* = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 0.65 - 0.56 (m, 1H), 0.49 (dt, *J* = 9,6, 5,6 Hz, 1H).

Ejemplo 349: 5-((**S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



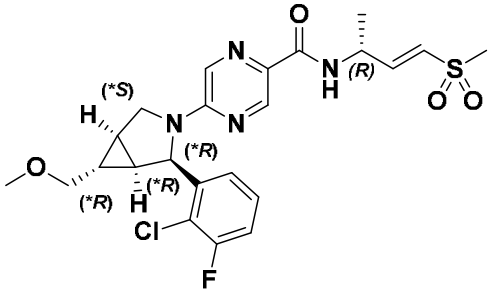
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptano (Intermedio 39) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-(((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 5,0 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (br d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,89 - 7,46 (m, 1H), 7,32 (br dd, *J* = 7,7, 4,1 Hz, 2H), 7,12 (br t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,71 - 4,87 (m, 1H), 4,17 (br t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 1,72 (dt, *J* = 7,5, 5,8 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 1H), 0.81 - 0.72 (m, 1H), 0.66 - 0.55 (m, 1H), 0.52 - 0.43 (m, 1H).

Ejemplo 350: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 67) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 8,92 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 - 8,48 (m, 2H), 7,66 (br s, 1H), 7,36 - 7,16 (m, 2H), 6,87 - 6,61 (m, 3H), 5,56 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 10,8, 6,3 Hz, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 7H), 2,30 - 2,22 (m, 1H), 1,98 - 1,85 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03 - 0.94 (m, 1H).

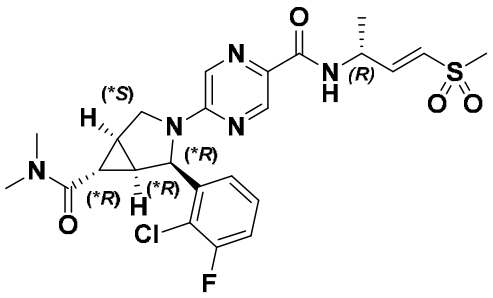
Ejemplo 351: 5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

(Intermedio 67) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 11,0 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 - 8,48 (m, 2H), 7,69 (br s, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H), 3,90 (dd, *J* = 10,5, 5,4 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 3,04 - 2,95 (m, 7H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.99 (br s, 1H).

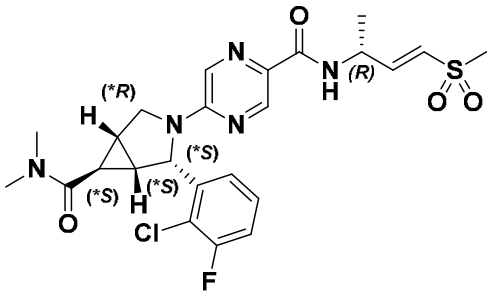
Ejemplo 352: (1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (Intermedio 87) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de *rac*-(1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 7,17 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}ClFN_5O_4S$, 535,2; m/z encontrada, 536,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,37 - 7,23 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 6,73 - 6,60 (m, 1H), 5,64 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H),

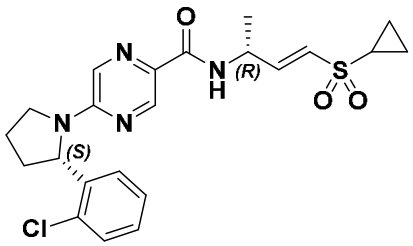
4,86 - 4,72 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 10,7, 5,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 1,88 (t, *J* = 3,3 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 353: (1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida.



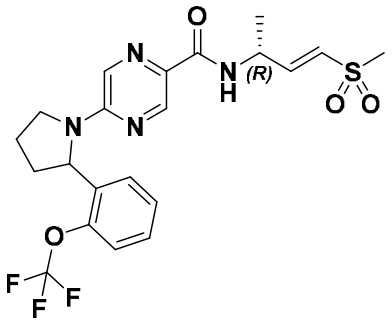
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (Intermedio 87) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de *rac*-(1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 10,1 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}ClFN_5O_4S$, 535,2; m/z encontrada, 536,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,39 - 7,22 (m, 2H), 6,95 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 5,64 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 10,6, 5,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,58 - 2,53 (m, 1H), 2,43 - 2,36 (m, 1H), 1,88 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 354: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando (*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en la Etapa C. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_4O_3S$, 460,1; m/z encontrada, 461,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,85 – 8,79 (m, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 3H), 7,21 (td, *J* = 7,6, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (td, *J* = 7,5, 1,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 15,2, 4,5 Hz, 1H), 6,42 (dd, *J* = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 5,39 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,00 – 4,89 (m, 1H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 1H), 2,60 – 2,47 (m, 1H), 2,32 (tt, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 3H), 1,37 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,23 – 1,16 (m, 2H), 1,05 – 0.95 (m, 2H).

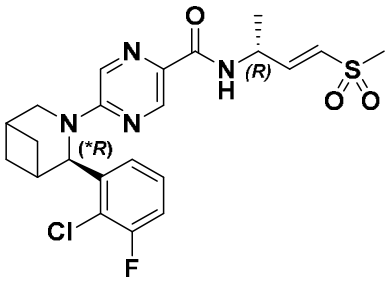
Ejemplo 355: *N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}F_3N_4O_4S$, 484,1; m/z encontrada, 485,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,83 – 8,77 (m, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (ddd, *J* = 15,1, 5,5, 4,5 Hz, 1H), 6,44 (ddd, *J* = 15,1, 5,7, 1,8 Hz, 1H), 5,40 – 5,27 (m, 1H), 4,98 – 4,86 (m, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,79 (q,

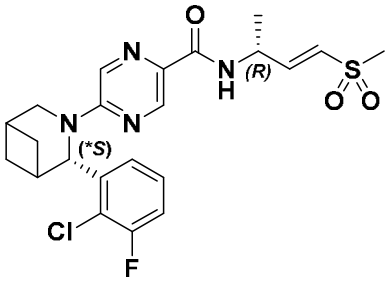
J = 9,0 Hz, 1H), 2,90 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,14 – 1,99 (m, 3H), 1,38 (dd, *J* = 7,1, 4,4 Hz, 3H).

Ejemplo 356: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



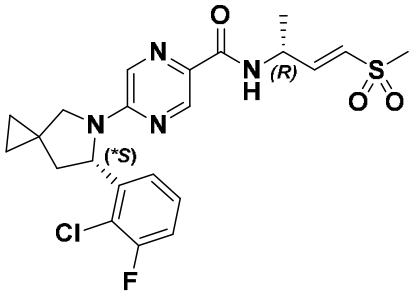
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (Intermedio 59) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 45 % de iPrOH/CO_2; Rt = 1,37 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (br d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 8,19 - 7,52 (m, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 2H), 6,98 (br d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 1H), 5,67 (br s, 1H), 4,88 - 4,68 (m, 1H), 4,05 (br s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,71 (br t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,30 (dt, *J* = 9,2, 6,0 Hz, 1H), 1,97 (dt, *J* = 9,7, 6,3 Hz, 1H), 1,61 (br t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 1,54 - 1,43 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 357: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (Intermedio 59) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 45 % de iPrOH/CO_2; Rt = 1,55 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (br d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 8,21 - 7,50 (m, 1H), 7,36 - 7,19 (m, 2H), 6,99 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,73 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,67 (br s, 1H), 4,86 - 4,66 (m, 1H), 4,05 (br s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,72 (br t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,30 (dt, *J* = 9,3, 5,9 Hz, 1H), 1,97 (dt, *J* = 9,8, 6,3 Hz, 1H), 1,61 (br t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 1,45 - 1,54 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

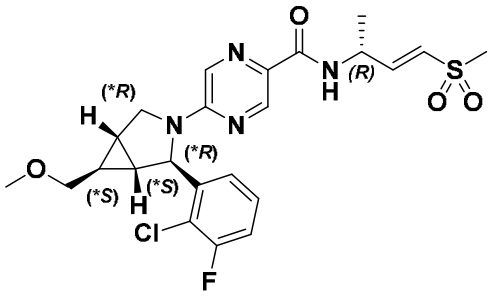
Ejemplo 358: 5-((**S*)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 6-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptano (Intermedio 108) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(6-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-

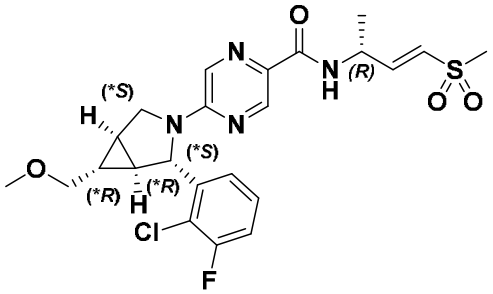
2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 14,7 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,49 (m, 2H), 8,00 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,23 (m, 2H), 7,08 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 5,57 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,87 - 4,72 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,72 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (dd, *J* = 12,4, 8,4 Hz, 1H), 1,60 (br d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0.74 - 0.64 (m, 2H), 0.63 - 0.54 (m, 1H), 0.27 (br d, *J* = 7,9 Hz, 1H).

Ejemplo 359: 5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



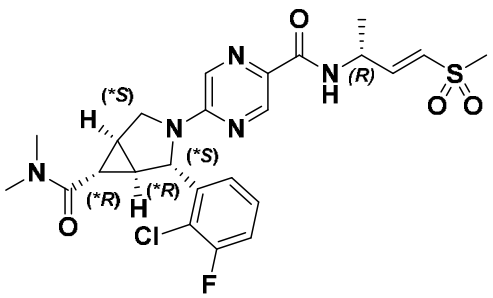
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 117) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,72 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 - 8,42 (m, 2H), 7,41 - 7,18 (m, 2H), 6,89 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,60 (m, 1H), 5,55 (br s, 1H), 4,88 - 4,72 (m, 1H), 4,04 (br s, 2H), 3,31 - 3,28 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 1,88 - 1,78 (m, 2H), 1,64 (br s, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 3H), 1,15 (br d, *J* = 2,5 Hz, 1H).

Ejemplo 360: 5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



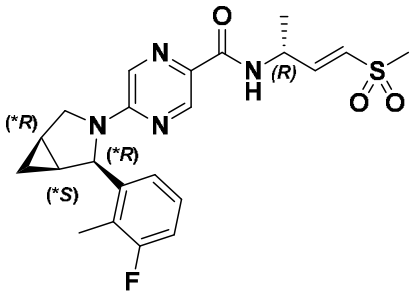
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 117) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 12,8 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 - 8,44 (m, 2H), 7,38 - 7,17 (m, 2H), 6,90 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,54 (br s, 1H), 4,87 - 4,70 (m, 1H), 4,04 (br s, 2H), 3,29 (br s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,68 - 1,60 (m, 1H), 1,30 - 1,23 (m, 3H), 1,19 - 1,10 (m, 1H).

Ejemplo 361: (1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**R*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (Intermedio 118) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 5,36 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}ClFN_5O_4S$, 535,2; m/z encontrada, 536,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 - 8,34 (m, 2H), 8,21 - 7,68 (m, 1H), 7,42 - 7,17 (m, 2H), 6,92 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,59 (m, 1H), 5,63 (s, 1H), 4,87 - 4,70 (m, 1H), 4,22 - 4,03 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,20 (br d, *J* = 3,5 Hz, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,29 (br d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

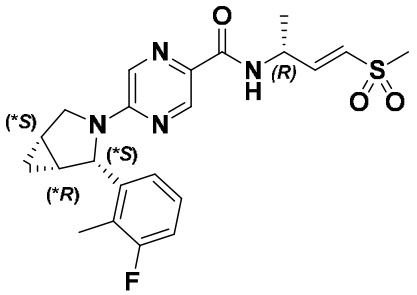
Ejemplo 362: 5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 106) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de EtOH/CO_2; Rt = 4,65 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}FN_4O_3S$, 444,2; m/z encontrada, 445,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,44 (m, 2H), 7,44 (br s, 1H), 7,14 - 6,95 (m, 2H), 6,84

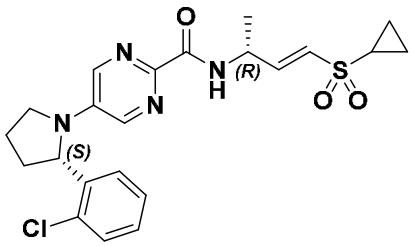
- 6,71 (m, 1H), 6,70 - 6,55 (m, 2H), 5,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,86 - 4,68 (m, 1H), 4,03 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,1, 5,3 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,35 - 2,24 (m, 1H), 2,03 - 1,84 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0.71 - 0.48 (m, 1H), 0.42 - 0.18 (m, 1H).

Ejemplo 363: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



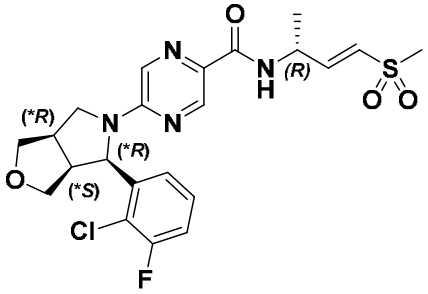
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 106) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de EtOH/CO_2; Rt = 6,42 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}FN_4O_3S$, 444,2; m/z encontrada, 445,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 - 8,43 (m, 2H), 7,41 (br s, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 2H), 6,81 - 6,70 (m, 1H), 6,70 - 6,56 (m, 2H), 5,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,86 - 4,67 (m, 1H), 4,03 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,1, 5,2 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,01 - 1,87 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.66 - 0.55 (m, 1H), 0.33 (q, *J* = 4,3 Hz, 1H).

Ejemplo 364: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-clororazina-2-carboxilato de metilo y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A y usando (*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina en la Etapa C. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_4O_3S$, 460,1; m/z encontrada, 461,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94 (s, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,14 (td, *J* = 7,5, 1,3 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 15,2, 4,4 Hz, 1H), 6,43 (dd, *J* = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 5,19 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,04 – 4,92 (m, 1H), 3,88 – 3,80 (m, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 2,60 – 2,48 (m, 1H), 2,31 (tt, *J* = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 2,19 – 2,01 (m, 3H), 1,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,21 – 1,15 (m, 2H), 1,02 – 0.94 (m, 2H).

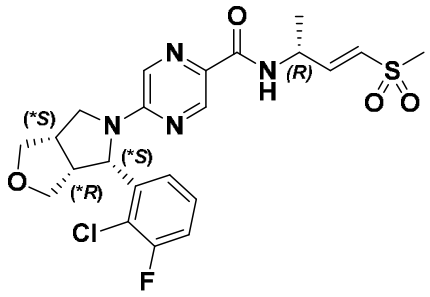
Ejemplo 365: 5-((3a**S*,4**R*,6a**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol (Intermedio 41) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(3a**S*,4**R*,6a**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-

5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 38 % de EtOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 4,14 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_4S$, 494,1; m/z encontrada, 495,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,61 (m, 1H), 5,67 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 3,83 - 3,67 (m, 3H), 3,64 - 3,53 (m, 1H), 3,40 (dd, *J* = 9,6, 7,3 Hz, 1H), 3,29 (td, *J* = 6,0, 3,3 Hz, 1H), 3,08 (dd, *J* = 9,5, 3,9 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

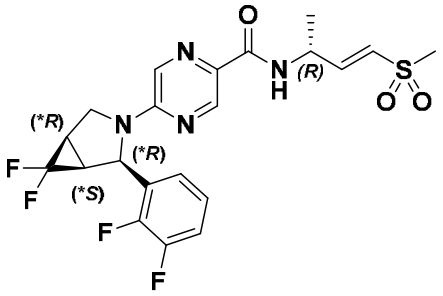
Ejemplo 366: 5-((3a***R*,4***S*,6a***S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(3a***R*,4***S*,6a***S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol (Intermedio 41) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(3a***S*,4***R*,6a***R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 38 % de EtOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 6,13 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_4S$, 494,1; m/z encontrada, 495,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 - 8,47 (m, 2H), 7,72 (br s, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,71 - 6,65 (m, 1H), 5,66 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,27 (dd, *J* = 11,1, 9,1 Hz, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 2H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,40 (dd, *J* = 9,4, 7,3 Hz,

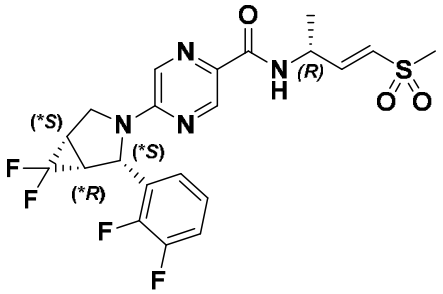
1H), 3,28 (td, *J* = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 3,08 (dd, *J* = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 367: 5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



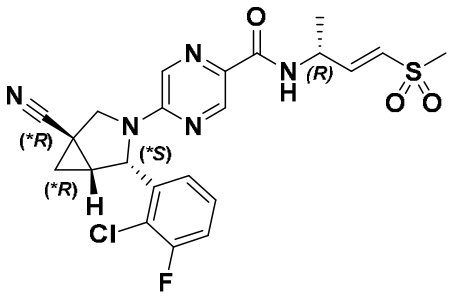
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*R,2*S,5*S)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 103) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S,2*R,5*R)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de iPrOH/CO_2; Rt = 5,26 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}F_4N_4O_3S$, 484,1; m/z encontrada, 485,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,32 (q, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 1H), 6,88 - 6,62 (m, 3H), 5,81 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,90 - 4,72 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (td, *J* = 11,0, 6,6 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 368: 5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 103) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de iPrOH/CO_2; Rt = 7,83 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}F_4N_4O_3S$, 484,1; m/z encontrada, 485,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,33 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 - 6,98 (m, 1H), 6,86 - 6,65 (m, 3H), 5,81 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,88 - 4,72 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,89 (td, *J* = 11,1, 6,3 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

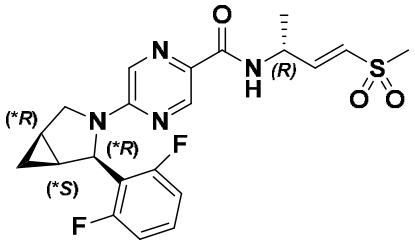
Ejemplo 369: 5-((1**R,*4**S*,5**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,4**S*,5**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-1-carbonitrilo (Intermedio 57) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A.

La separación de 5-(*rac*-(1**R*,4**S*,5**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 4,88 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}ClFN_5O_3S$, 489,1; m/z encontrada, 490,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,25 (td, *J* = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 6,88 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 1H), 6,64 - 6,71 (m, 1H), 5,72 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,85 - 4,71 (m, 1H), 4,43 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,10 (dt, *J* = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,49 (dd, *J* = 8,6, 5,8 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H).

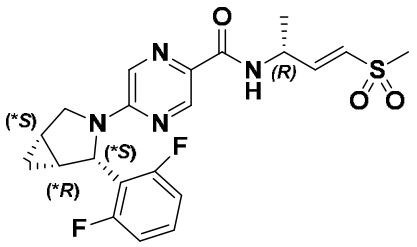
Ejemplo 370: 5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,6-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 107) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de iPrOH/CO_2; Rt = 6,48 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_2N_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 - 7,27 (m, 1H), 7,22 - 7,11 (m, 1H), 7,00 - 6,84 (m, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,57 (m, 1H),

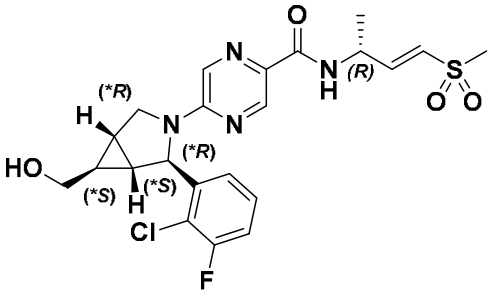
5,61 (br s, 1H), 4,83 - 4,74 (m, 1H), 3,87 (br s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,24 (br d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 2,02 (br s, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0.86 - 0.72 (m, 1H), 0.48 (br d, *J* = 4,6 Hz, 1H).

Ejemplo 371: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



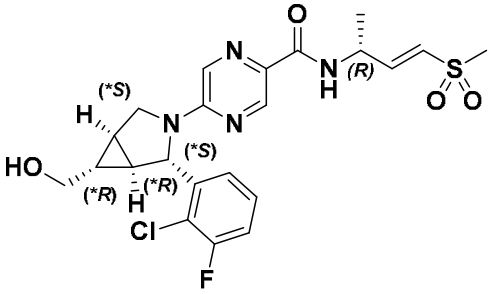
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 107) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S,2*R,5*R)-2-(2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % iPrOH/CO_2; Rt = 8,89 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}F_2N_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 1H), 6,99 - 6,86 (m, 1H), 6,83 - 6,63 (m, 2H), 5,62 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,30 - 2,17 (m, 1H), 2,02 (br s, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.86 - 0.69 (m, 1H), 0.48 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H).

Ejemplo 372: 5-((1*S,2*R,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-((1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metanol (Intermedio 119) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de MeOH/CO_2; Rt = 2,43 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_4S$, 494,1; m/z encontrada, 495,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,54 (m, 1H), 8,51 - 7,82 (m, 1H), 7,39 - 7,21 (m, 2H), 6,96 - 6,85 (m, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,70 - 6,62 (m, 1H), 5,60 - 5,45 (m, 1H), 4,84 - 4,72 (m, 1H), 4,03 (br s, 2H), 3,90 - 3,71 (m, 2H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,37 - 3,29 (m, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 3H), 1,86 - 1,77 (m, 1H), 1,66 - 1,52 (m, 1H), 1,37 - 1,24 (m, 3H), 1,05 (br s, 1H).

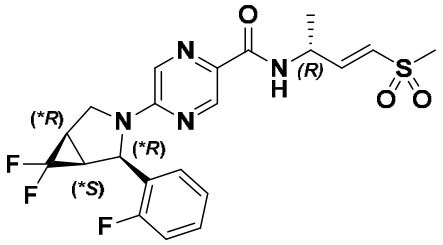
Ejemplo 373: 5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-((1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)metanol (Intermedio

119) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de MeOH/CO_2; Rt = 4,31 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_4S$, 494,1; m/z encontrada, 495,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,54 - 7,91 (m, 1H), 7,33 (br d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,92 (br d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 5,54 (br s, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 2H), 4,73 - 4,64 (m, 1H), 4,04 (br s, 2H), 3,49 - 3,41 (m, 1H), 3,39 - 3,32 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,35 - 1,27 (m, 3H), 1,07 (br d, *J* = 1,0 Hz, 1H).

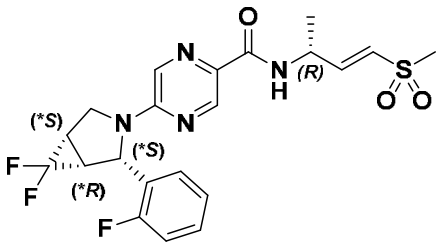
Ejemplo 374: 5-((1**S*,2**R*,5**R*)-6,6-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-6,6-difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 104) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-6,6-difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 4,43 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}F_3N_4O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 - 8,49 (m, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 7,04 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 5,79 (br d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,87 - 4,72 (m, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,09

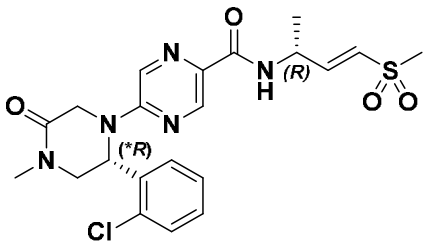
(m, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,86 (td, *J* = 11,1, 6,5 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 375: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



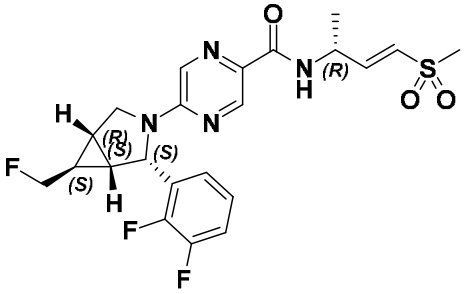
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 104) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-6,6-difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 7,35 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}F_3N_4O_3S$, 466,1; m/z encontrada, 467,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 - 8,52 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 5,83 - 5,76 (m, 1H), 4,79 (td, *J* = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,18 (td, *J* = 10,4, 6,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,85 (td, *J* = 11,1, 6,4 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 376: 5-((*R*)-2-(2-Clorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 5-(2-clorofenil)-1-metilpiperazina-2-ona (Intermedio 121) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 7,57 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_5O_4S$, 477,1; m/z encontrada, 478,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 - 8,52 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,81 - 5,69 (m, 1H), 4,89 - 4,72 (m, 1H), 4,65 - 4,48 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 13,7, 4,2 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 13,8, 3,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

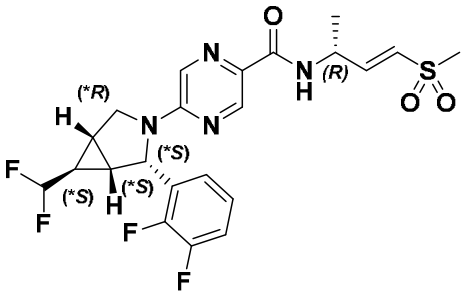
Ejemplo 377: 5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 90) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-(fluorometil)-3-

azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de iPrOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 6,31 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. La estereoquímica absoluta se determinó mediante una estructura de rayos X de un solo cristal. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_4O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 - 8,43 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,31 (q, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,11 - 7,02 (m, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 2H), 6,73 - 6,63 (m, 1H), 5,56 (br d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 1H), 4,39 - 4,01 (m, 3H), 3,96 - 3,84 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,33 (br d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (dt, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 1H).

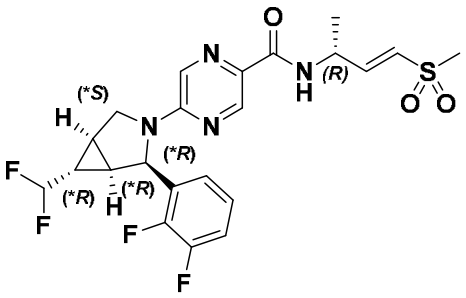
Ejemplo 378: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 94) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 10,1 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_4O_3S$, 498,1; m/z encontrada, 499,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,33 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,02 (m, 1H), 6,84 - 6,74 (m, 2H), 6,73 - 6,64 (m, 1H), 5,94 - 5,55 (m, 2H), 4,85 - 4,71 (m, 1H), 4,14

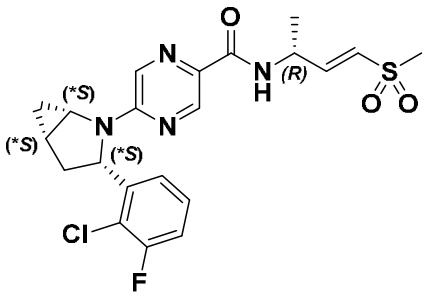
(d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,90 (br dd, *J* = 10,5, 5,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 1,38 - 1,27 (m, 4H).

Ejemplo 379: 5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



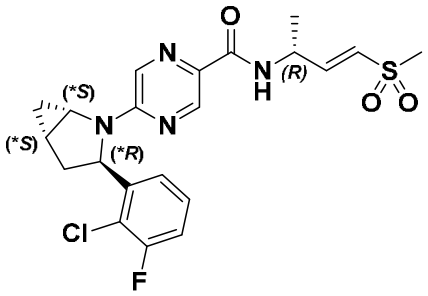
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 94) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-(difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 12,0 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}F_4N_4O_3S$, 498,1; m/z encontrada, 499,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,32 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,79 (dd, *J* = 15,2, 5,2 Hz, 2H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 5,96 - 5,55 (m, 2H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,90 (br dd, *J* = 10,2, 5,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,53 (br d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,34 - 2,26 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 4H).

Ejemplo 380: 5-((1**S*,3**S*,5**S*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 111) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(3-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Etapa A) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2; Rt = 10,6 min, cuarto producto de elución) proporcionó el diastereómero puro que se elaboró al compuesto de título análogo al Ejemplo 144, Etapas B-C. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 - 8,43 (m, 2H), 8,33 - 7,77 (m, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 2H), 6,86 - 6,76 (m, 1H), 6,73 - 6,65 (m, 2H), 5,79 (dd, *J* = 10,8, 3,6 Hz, 1H), 4,86 - 4,74 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 3,12 - 3,04 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 1,95 (dd, *J* = 13,4, 3,8 Hz, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,04 - 0.96 (m, 1H), 0.71 (dt, *J* = 5,2, 2,6 Hz, 1H).

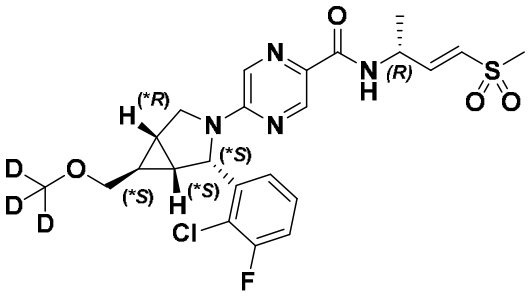
Ejemplo 381: 5-((1*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 3-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 111) en lugar de (*S*)-2-(2-

clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(3-(2-cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Etapa A) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2; Rt = 7,77 min, tercer producto de elución) proporcionó el diastereómero puro que se elaboró al compuesto de título análogo al Ejemplo 144, Etapas B-C. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_3S$, 464,1; m/z encontrada, 465,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,34 - 7,25 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 5,36 (dd, *J* = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,67 (dd, *J* = 13,0, 9,5 Hz, 1H), 2,09 (ddd, *J* = 13,2, 7,0, 4,3 Hz, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,08 (td, *J* = 8,8, 5,1 Hz, 1H), 0.63 (dt, *J* = 4,8, 2,4 Hz, 1H).

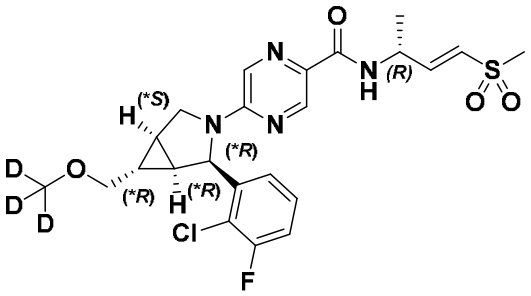
Ejemplo 382: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 70) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 5,14 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}[^2H_3]ClFN_4O_4S$, 511,1; m/z encontrada, 512,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 - 8,46 (m, 2H), 7,66 (br s, 1H), 7,37 - 7,16 (m, 2H), 6,84 - 6,73 (m, 2H), 6,71 - 6,60 (m,

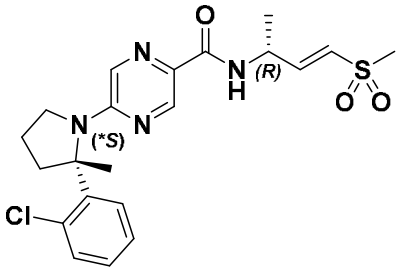
1H), 5,56 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,83 - 4,69 (m, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,5, 5,4 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 10,9, 6,4 Hz, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 4H), 2,31 - 2,22 (m, 1H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.98 (td, *J* = 6,3, 3,2 Hz, 1H).

Ejemplo 383: 5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



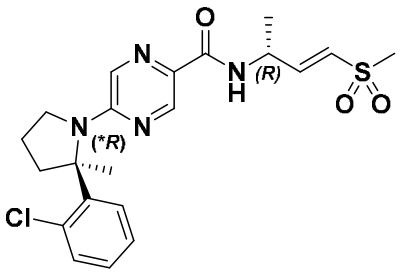
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 70) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,95 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}[^2H_3]ClFN_4O_4S$, 511,1; m/z encontrada, 512,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,39 (m, 2H), 7,69 (br s, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 2H), 6,84 - 6,74 (m, 2H), 6,71 - 6,58 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 10,9, 6,3 Hz, 1H), 3,03 - 2,94 (m, 4H), 2,26 (ddd, *J* = 7,5, 5,3, 3,6 Hz, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03 - 0.92 (m, 1H).

Ejemplo 384: 5-((**S*)-2-(2-Clorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-clorofenil)-2-metilpirrolidina (Intermedio 124) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % iPrOH/CO_2; Rt = 7,17 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 - 8,18 (m, 2H), 7,95 - 7,08 (m, 5H), 6,82 - 6,59 (m, 2H), 4,83 - 4,66 (m, 1H), 4,01 - 3,71 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,60 - 2,51 (m, 1H), 2,28 - 2,16 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,27 (br d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

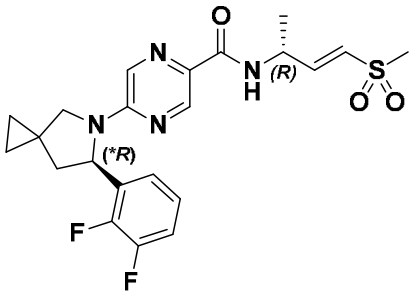
Ejemplo 385: 5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2-clorofenil)-2-metilpirrolidina (Intermedio 124) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-clorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C)

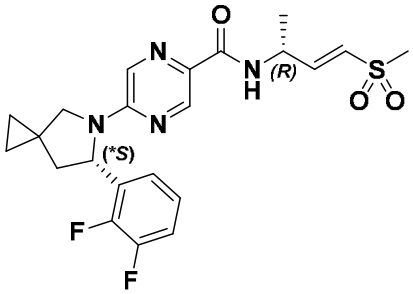
mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 8,53 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 - 8,10 (m, 2H), 7,95 - 7,10 (m, 5H), 6,81 - 6,72 (m, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 4,83 - 4,69 (m, 1H), 3,97 - 3,72 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,57 - 2,51 (m, 1H), 2,27 - 2,15 (m, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,94 (br s, 3H), 1,33 - 1,18 (m, 3H).

Ejemplo 386: 5-((*R)-6-(2,3-Difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



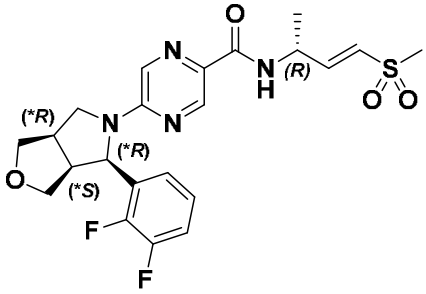
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 6-(2,3-difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptano (Intermedio 109) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(6-(2,3-difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 30 % de iPrOH/CO_2; Rt = 3,02 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_4O_3S$, 462,1; m/z encontrada, 463,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 - 8,49 (m, 2H), 7,82 (br s, 1H), 7,30 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 7,04 - 6,97 (m, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 5,58 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,86 - 4,74 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (dd, *J* = 12,4, 8,3 Hz, 1H), 1,67 (br d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.74 - 0.56 (m, 3H), 0.37 - 0.28 (m, 1H).

Ejemplo 387: 5-((*S)-6-(2,3-Difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 6-(2,3-difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptano (Intermedio 109) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(6-(2,3-difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); fase móvil: 30 % de iPrOH/CO_2; Rt = 5,17 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_4O_3S$, 462,1; m/z encontrada, 463,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 - 8,46 (m, 2H), 7,81 (br s, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 7,14 - 7,06 (m, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,73 - 6,64 (m, 1H), 5,58 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,79 (qd, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,68 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,73 (br dd, *J* = 12,2, 8,3 Hz, 1H), 1,67 (br d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.73 - 0.56 (m, 3H), 0.38 - 0.26 (m, 1H).

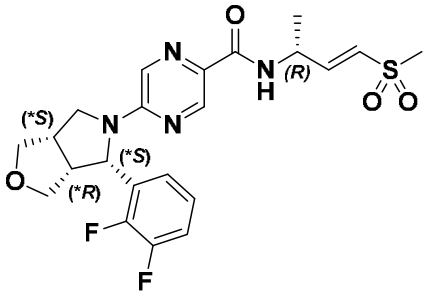
Ejemplo 388: 5-((3a**S*,4**R*,6a**R*)-4-(2,3-Difluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2,3-difluorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol (Intermedio 43) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación

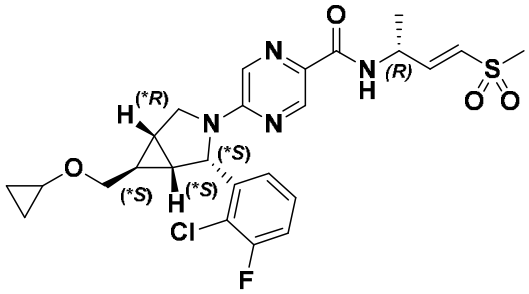
de 5-(*rac*-(3a**S*,4**R*,6a**R*)-4-(2,3-difluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de EtOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 4,48 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_4O_4S$, 478,1; m/z encontrada, 479,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 - 8,43 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,44 - 7,23 (m, 1H), 7,15 - 7,02 (m, 1H), 6,88 - 6,60 (m, 3H), 5,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,87 - 4,70 (m, 1H), 4,36 - 4,17 (m, 1H), 3,86 - 3,61 (m, 3H), 3,58 - 3,39 (m, 2H), 3,29 - 3,24 (m, 1H), 3,20 (br dd, *J* = 9,6, 3,6 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 389: 5-((3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2,3-Difluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



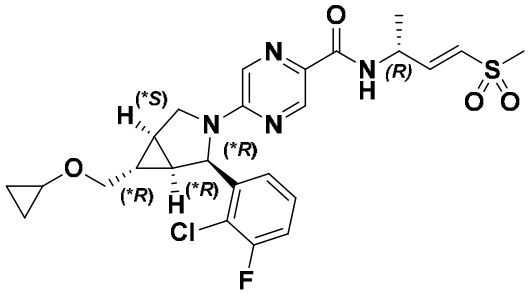
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2,3-difluorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol (Intermedio 43) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(3a**S*,4**R*,6a**R*)-4-(2,3-difluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de EtOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 6,57 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_4O_4S$, 478,1; m/z encontrada, 479,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,47 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,31 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (br d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,63 (m, 3H), 5,67 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,78 (dt, *J* = 7,0, 5,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, *J* = 11,2, 9,1 Hz, 1H), 3,87 - 3,61 (m, 3H), 3,58 - 3,40 (m, 2H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 390: 5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



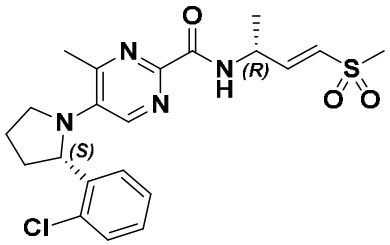
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 79) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de iPrOH/CO_2; Rt = 3,40 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}ClFN_4O_4S$, 534,2; m/z encontrada, 535,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,34 - 7,20 (m, 2H), 6,83 - 6,74 (m, 2H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,77 (td, *J* = 6,9, 5,8 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 3,30 (dd, *J* = 11,2, 6,6 Hz, 1H), 3,08 (dd, *J* = 11,1, 7,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,95 - 2,89 (m, 1H), 2,31 - 2,24 (m, 1H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,05 - 0.97 (m, 1H), 0.28 - 0.22 (m, 4H).

Ejemplo 391: 5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



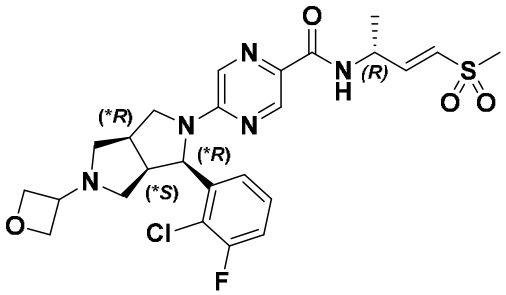
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 79) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de iPrOH/CO_2; Rt = 6,80 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}ClFN_4O_4S$, 534,2; m/z encontrada, 535,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 6,85 - 6,74 (m, 2H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,78 (td, *J* = 6,9, 5,6 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 10,6, 5,44 Hz, 1H), 3,30 (dd, *J* = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 3,08 (dd, *J* = 11,1, 7,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,96 - 2,88 (m, 1H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,06 - 0.96 (m, 1H), 0.29 - 0.21 (m, 4H).

Ejemplo 392: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 5-fluoro-4-metilpirimidina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 127) en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 - 7,42 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 6,83 - 6,72 (m, 1H), 6,71 - 6,61 (m, 1H), 5,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,75 (br dd, *J* = 3,7, 2,2 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,52 (dt, *J* = 8,4, 3,9 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,55 - 2,45 (m, 1H), 2,12 - 1,91 (m, 2H), 1,84 - 1,69 (m, 1H), 1,28 (dd, *J* = 7,0, 2,4 Hz, 3H).

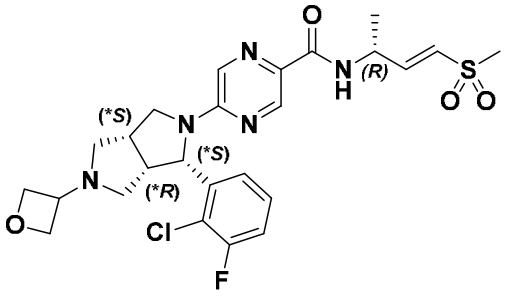
Ejemplo 393: 5-((1*R*,3a*S*,6a*R*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,3a*S*,6a*S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol (Intermedio 112) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*R*,3a*S*,6a*R*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 4,04 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{29}ClFN_5O_4S$, 549,2; m/z encontrada, 550,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 - 8,46 (m, 2H), 7,75 (br s, 1H), 7,36 - 7,21 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 5,69 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,78 (dt, *J* = 6,8, 5,6 Hz,

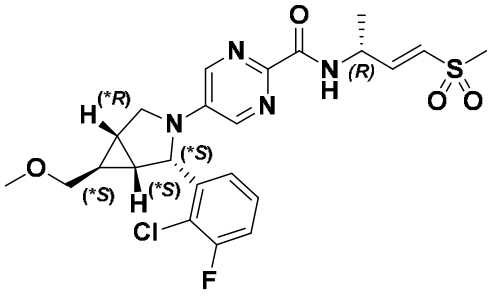
1H), 4,43 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 2H), 4,24 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 11,1, 7,1 Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 1H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 3,22 - 3,11 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,70 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,29 (dd, *J* = 8,9, 6,5 Hz, 1H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,89 - 1,81 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 394: 5-((1**S*,3a**R*,6a**S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



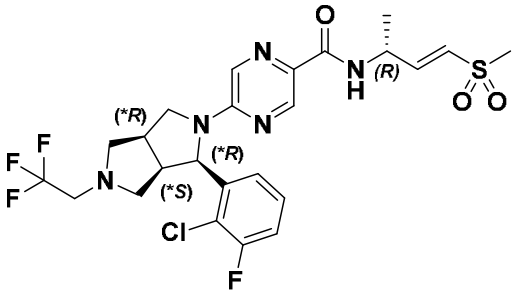
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,3a**S*,6a**S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol (Intermedio 112) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,3a**S*,6a**R*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 6,66 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{29}ClFN_5O_4S$, 549,2; m/z encontrada, 550,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 - 8,46 (m, 2H), 7,72 (br s, 1H), 7,38 - 7,20 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 5,68 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,85 - 4,70 (m, 1H), 4,43 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 2H), 4,24 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 11,1, 7,1 Hz, 1H), 3,53 - 3,42 (m, 1H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 3,22 - 3,09 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,76 - 2,65 (m, 1H), 2,39 - 2,23 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 395: 5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



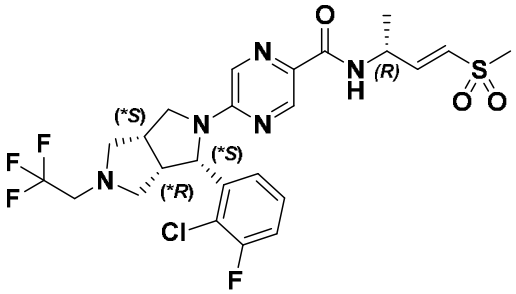
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 67) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoro-2-pirimidinacarboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 6,12 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,42 - 7,25 (m, 2H), 6,88 (br d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,82 - 6,73 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,35 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,83 - 4,69 (m, 1H), 4,12 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 3,66 (dd, *J* = 9,7, 5,1 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 10,9, 6,5 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 6H), 2,29 - 2,21 (m, 1H), 1,96 - 1,89 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,09 - 0.99 (m, 1H).

Ejemplo 396: 5-((1*R*,3a*S*,6a*R*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



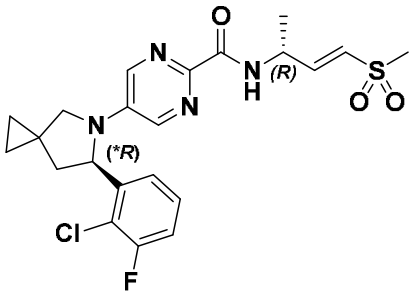
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,3a**S*,6a**S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol (Intermedio 113) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,3a**S*,6a**R*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de MeOH/CO_2; Rt = 3,39 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{26}ClF_4N_5O_3S$, 575,1; m/z encontrada, 576,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 - 8,46 (m, 2H), 7,76 (br s, 1H), 7,34 - 7,14 (m, 2H), 6,87 - 6,74 (m, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,67 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,78 (dt, *J* = 6,9, 5,7 Hz, 1H), 4,34 (t, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 11,1, 7,4 Hz, 1H), 3,49 (br dd, *J* = 7,6, 3,2 Hz, 1H), 3,24 - 3,09 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 4H), 2,86 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,71 (dd, *J* = 9,0, 6,8 Hz, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,16 (dd, *J* = 9,8, 3,5 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 397: 5-((1**S*,3a**R*,6a**S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



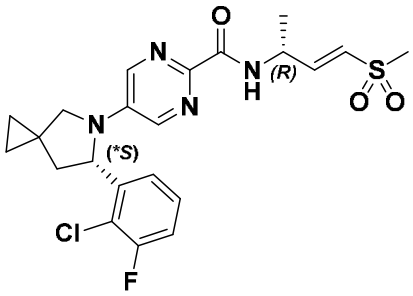
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,3a**S*,6a**S*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol (Intermedio 113) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,3a**S*,6a**R*)-1-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de MeOH/CO_2; Rt = 4,57 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{26}ClF_4N_5O_3S$, 575,1; m/z encontrada, 576,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,45 (m, 2H), 7,72 (br s, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 2H), 6,87 - 6,73 (m, 2H), 6,72 - 6,61 (m, 1H), 5,66 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 4,35 (br t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,61 (dd, *J* = 11,2, 7,3 Hz, 1H), 3,53 - 3,44 (m, 1H), 3,24 - 3,07 (m, 2H), 3,03 - 2,91 (m, 4H), 2,86 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 2,75 - 2,66 (m, 1H), 2,35 - 2,26 (m, 1H), 2,16 (dd, *J* = 9,8, 3,3 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 398: 5-((**R*)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 6-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptano (Intermedio 108) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoro-2-pirimidinacarboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(6-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 5,64 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,43 - 7,24 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 1H), 6,73 - 6,60 (m, 1H), 5,40 - 5,27 (m, 1H), 4,77 (dt, *J* = 6,9, 5,7 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (dd, *J* = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 1,65 (dd, *J* = 12,5, 1,9 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.75 - 0.64 (m, 2H), 0.64 - 0.57 (m, 1H), 0.37 - 0.28 (m, 1H).

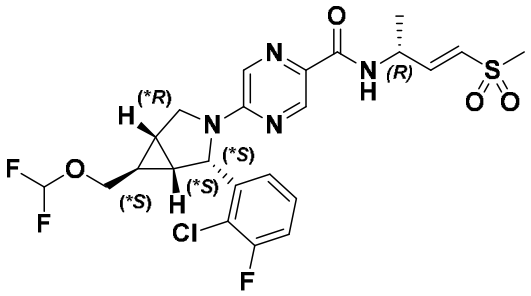
Ejemplo 399: 5-((**S*)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 6-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptano (Intermedio 108) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoro-2-pirimidinacarboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(6-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 7,87 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa

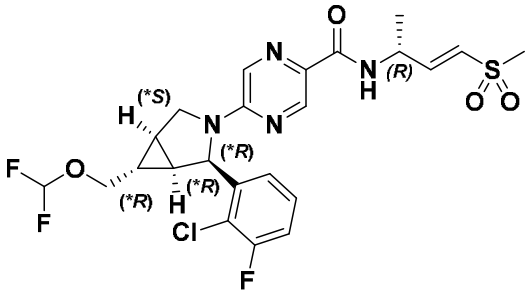
calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,42 - 7,23 (m, 2H), 7,11 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,59 (m, 1H), 5,33 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 4,77 (dt, *J* = 6,9, 5,8 Hz, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 3,67 - 3,58 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,78 (dd, *J* = 12,4, 8,4 Hz, 1H), 1,64 (dd, *J* = 12,4, 1,9 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.76 - 0.66 (m, 2H), 0.64 - 0.56 (m, 1H), 0.40 - 0.25 (m, 1H).

Ejemplo 400: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



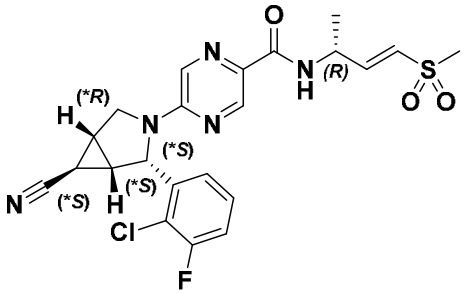
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 76) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 30 % de iPrOH/CO_2; Rt = 4,75 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}ClF_3N_4O_4S$, 544,1; m/z encontrada, 545,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,47 (m, 2H), 7,67 (br s, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 2H), 6,78 (dd, *J* = 15,3, 5,4 Hz, 2H), 6,71 - 6,27 (m, 2H), 5,57 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,11 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 11,3, 7,1 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 11,3, 7,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,14 - 1,04 (m, 1H).

Ejemplo 401: 5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



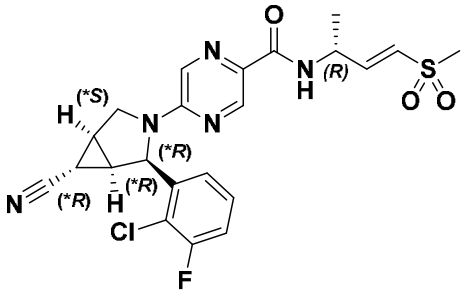
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 76) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 30 % de iPrOH/CO_2; Rt = 9,58 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}ClF_3N_4O_4S$, 544,1; m/z encontrada, 545,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,46 (m, 2H), 7,70 (br s, 1H), 7,34 - 7,18 (m, 2H), 6,85 - 6,73 (m, 2H), 6,71 - 6,25 (m, 2H), 5,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,12 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 3,70 (dd, *J* = 11,3, 7,1 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 11,3, 7,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,41 - 2,35 (m, 1H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (td, *J* = 6,7, 3,5 Hz, 1H).

Ejemplo 402: 5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



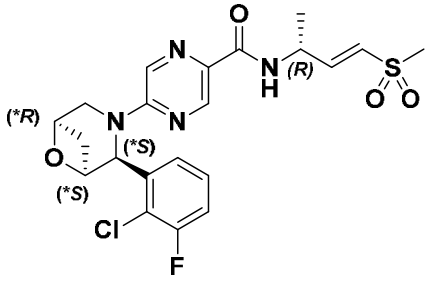
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo (Intermedio 50) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2 con 0.1 % de NH_4OH; Rt = 3,14 min) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calculara para $C_{22}H_{21}ClFN_5O_3S$, 489.1; m/z encontrada, 490.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,55 - 8,46 (m, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,48 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 6,96 - 6,60 (m, 3H), 5,62 (br d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,98 - 4,68 (m, 1H), 4,25 (br d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,90 (br dd, *J* = 10,8, 4,7 Hz, 1H), 3,09 - 2,95 (m, 4H), 2,83 - 2,72 (m, 1H), 1,81 (br s, 1H), 1,29 (br d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 403: 5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo (Intermedio 50) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Step C) mediante SFC (Fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 7,71 min) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}ClFN_5O_3S$, 489.1; m/z encontrada, 490.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 - 8,46 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,47 - 7,06 (m, 2H), 6,99 - 6,53 (m, 3H), 5,62 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,96 - 4,69 (m, 1H), 4,25 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 10,9, 5,0 Hz, 1H), 3,11 - 2,95 (m, 4H), 2,85 - 2,72 (m, 1H), 1,81 (t, *J* = 3,4 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

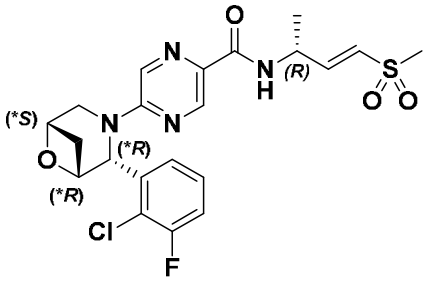
Ejemplo 404: 5-((1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**R*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (Intermedio 120) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoro-2-pirimidinacarboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 60 % de MeOH/CO_2; Rt = 3,39 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_4S$, 480,1; m/z

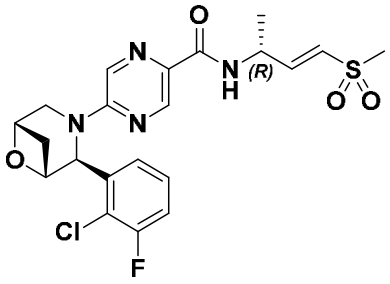
encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 - 8,47 (m, 2H), 8,38 - 8,06 (m, 1H), 7,37 - 7,18 (m, 2H), 7,04 (br d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 1H), 5,64 (br s, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,30 - 3,99 (m, 2H), 3,31 - 3,25 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,18 - 2,07 (m, 1H), 1,29 (br d, *J* = 4,6 Hz, 3H).

Ejemplo 405: 5-((1**R*,2**R*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



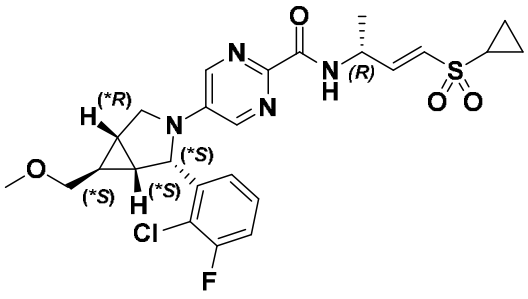
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**R*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (Intermedio 120) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoro-2-pirimidinacarboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 60 % de MeOH/CO_2; Rt = 5,74 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 - 8,49 (m, 2H), 8,40 - 8,10 (m, 1H), 7,37 - 7,17 (m, 2H), 7,04 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 5,64 (br s, 1H), 4,90 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,63 (br d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 4,31 - 3,94 (m, 2H), 3,31 - 3,24 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,13 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 406: 5-((*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptano (Intermedio 61) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoro-2-pirimidinacarboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{22}ClFN_4O_4S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 - 8,61 (m, 1H), 8,56 (br d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,97 - 7,76 (m, 1H), 7,38 - 7,25 (m, 2H), 7,24 - 7,16 (m, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,73 - 6,62 (m, 1H), 5,66 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,00 - 4,88 (m, 1H), 4,84 - 4,69 (m, 2H), 4,18 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 12,1, 3,0 Hz, 1H), 3,05 - 2,94 (m, 4H), 2,01 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

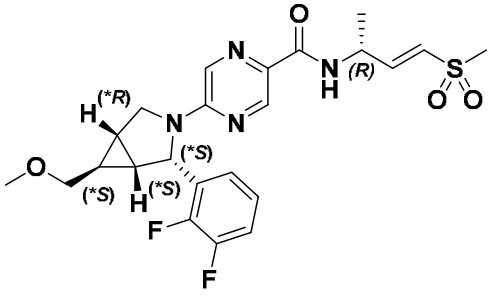
Ejemplo 407: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 67) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoro-2-pirimidinacarboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A y (*R,E)*-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (*R*,*E)*-4-

metilsulfonilbut-3-en-2-amina en la Etapa C. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de EtOH/CO_2; Rt = 5,80 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{25}H_{28}ClFN_4O_4S$, 534,1; m/z encontrada, 535,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,76 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,43 - 7,25 (m, 2H), 6,89 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 1H), 6,69 - 6,61 (m, 1H), 5,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,85 - 4,71 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J* = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 10,9, 6,3 Hz, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 4H), 2,64 - 2,58 (m, 1H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 1,93 (td, *J* = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,09 - 0.94 (m, 5H).

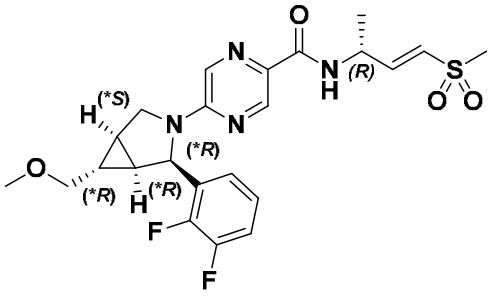
Ejemplo 408: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 68) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de EtOH/CO_2; Rt = 5,50 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_4O_4S$, 492,2; m/z encontrada, 493,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 -

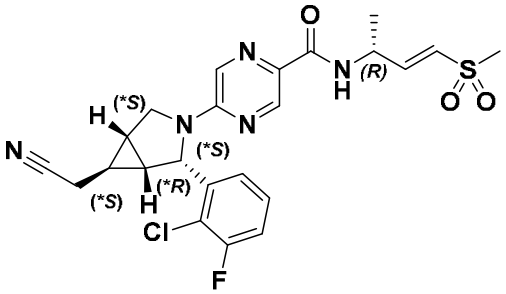
8,47 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 1H), 7,13 - 7,01 (m, 1H), 6,84 - 6,64 (m, 3H), 5,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,86 - 4,67 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,6, 5,3 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 7H), 2,20 (br t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.99 (td, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H).

Ejemplo 409: 5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



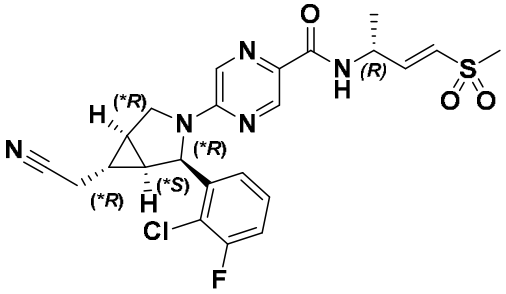
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 68) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,15 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_4O_4S$, 492,2; m/z encontrada, 493,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 - 8,44 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,30 (q, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,14 - 6,98 (m, 1H), 6,86 - 6,62 (m, 3H), 5,55 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,88 - 4,71 (m, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 3,23 (dd, *J* = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 7,3 Hz, 7H), 2,19 (br t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.99 (tt, *J* = 6,7, 3,5 Hz, 1H).

Ejemplo 410: 5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)acetonitrilo (Intermedio 55) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 5,63 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}ClFN_5O_3S$, 503,1; m/z encontrada, 504,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,38 - 7,20 (m, 2H), 6,80 (dd, *J* = 15,3, 5,3 Hz, 2H), 6,74 - 6,64 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,48 - 2,41 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (td, *J* = 6,7, 3,4 Hz, 1H).

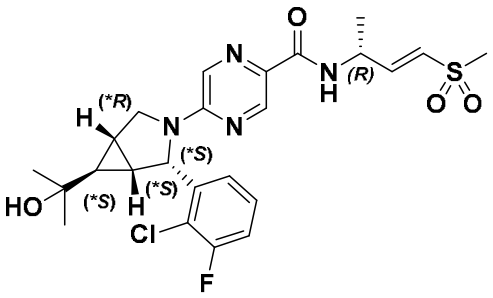
Ejemplo 411: 5-((1**S*,2**R*,5**R*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)acetonitrilo

(Intermedio 55) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,72 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{23}ClFN_5O_3S$, 503,1; m/z encontrada, 504,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 2H), 6,86 - 6,75 (m, 2H), 6,74 - 6,63 (m, 1H), 5,59 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,88 - 4,73 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,7, 5,4 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,49 - 2,42 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,07 - 0.97 (m, 1H).

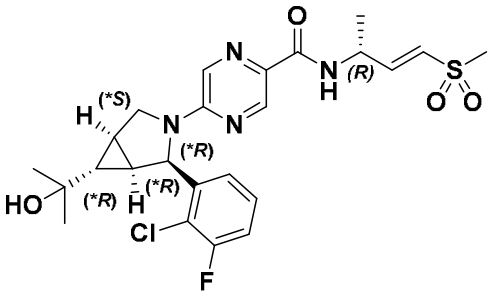
Ejemplo 412: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)propan-2-ol (Intermedio 63) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 33 % de iPrOH/CO_2; Rt = 5,80 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}ClFN_4O_4S$, 522,2; m/z encontrada, 523,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 2H), 6,83 -

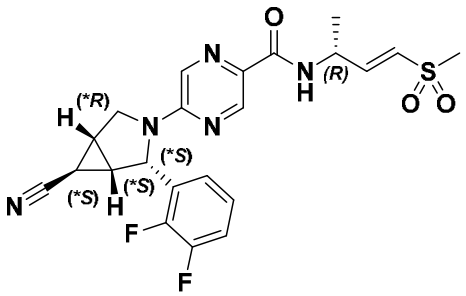
6,74 (m, 1H), 6,74 - 6,63 (m, 2H), 5,54 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,37 - 2,30 (m, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.64 (t, *J* = 3,8 Hz, 1H).

Ejemplo 413: 5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



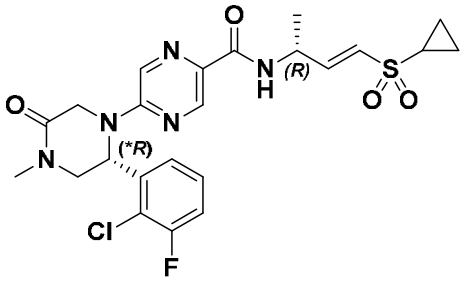
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il)propan-2-ol (Intermedio 63) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 33 % de iPrOH/CO_2; Rt = 9,60 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{28}ClFN_4O_4S$, 522,2; m/z encontrada, 523,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,32 - 7,17 (m, 2H), 6,85 - 6,74 (m, 1H), 6,73 - 6,62 (m, 2H), 5,54 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,79 (qd, *J* = 13,6, 6,9 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0.68 (s, 3H), 0.64 (br t, *J* = 3,4 Hz, 1H).

Ejemplo 414: 5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-Ciano-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo (Intermedio 51) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de MeOH/CO_2; Rt = 4,45 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}F_2N_5O_3S$, 473.1; m/z encontrada, 474.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 1H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 2H), 6,70 - 6,62 (m, 1H), 5,59 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,85 - 4,74 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,9, 4,9 Hz, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,77 (td, *J* = 7,7, 4,0 Hz, 1H), 1,82 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

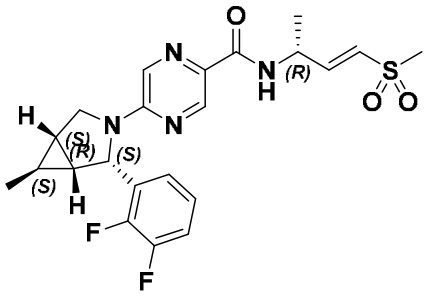
Ejemplo 415: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpiperazin-2-ona (Intermedio 122) en lugar de (*S*)-2-(2-

clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A y usando (*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (*R,E)*-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en la Etapa C. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E)*-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de iPrOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 11,0 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}ClFN_5O_4S$, 521,1; m/z encontrada, 522,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,44 - 7,27 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,72 (m, 1H), 6,68 - 6,59 (m, 1H), 5,80 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,81 (dt, *J* = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,15 (dd, *J* = 13,8, 4,3 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 13,8, 3,2 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,03 - 0.91 (m, 4H).

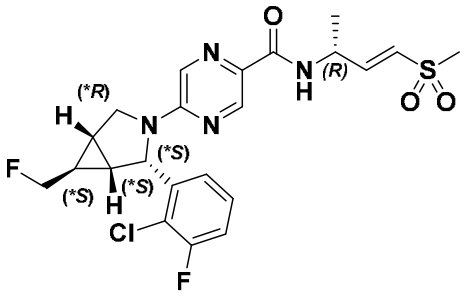
Ejemplo 416: 5-((1*R,2S*,5*S*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 96) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 13,0 min, segundo

producto de elución) proporcionó el compuesto del título. Estereoquímica absoluta determinada por una estructura de rayos X de un solo cristal. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_4O_3S$, 462,2; m/z encontrada, 463,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,30 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 - 7,00 (m, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 5,51 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,78 (dt, *J* = 7,0, 5,6 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,99 (br t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0.69 (td, *J* = 6,1, 3,3 Hz, 1H).

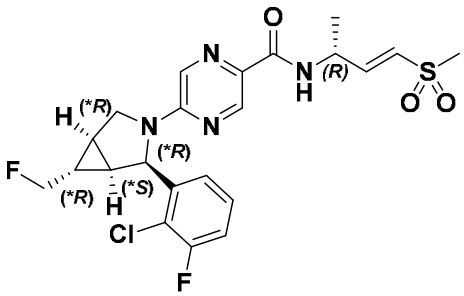
Ejemplo 417: 5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 91) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de iPrOH/CO_2; Rt = 4,90 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_4O_3S$, 496,1; m/z encontrada, 497,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,37 - 7,19 (m, 2H), 6,87 - 6,75 (m, 2H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 5,58 (br d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,79 (qd, *J* = 13,6, 6,6 Hz, 1H), 4,35 - 4,05 (m,

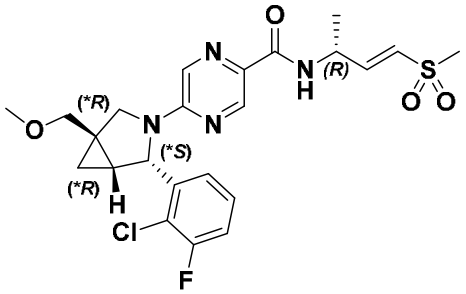
3H), 3,91 (dt, *J* = 5,2, 3,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,44 - 2,37 (m, 1H), 2,14 - 2,03 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,20 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1H).

Ejemplo 418: 5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



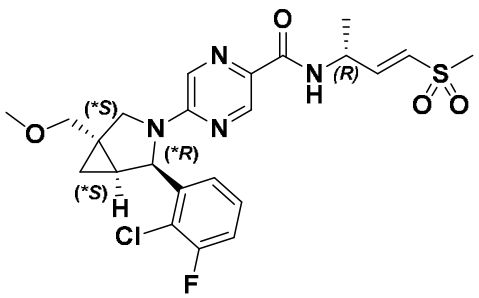
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 91) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de iPrOH/CO_2; Rt = 6,60 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_2N_4O_3S$, 496,1; m/z encontrada, 497,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,67 (br s, 1H), 7,37 - 7,19 (m, 2H), 6,87 - 6,74 (m, 2H), 6,73 - 6,61 (m, 1H), 5,58 (br d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,37 - 4,00 (m, 3H), 3,91 (ddd, *J* = 7,9, 5,3, 2,8 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,40 - 2,35 (m, 1H), 2,11 - 2,04 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,23 - 1,13 (m, 1H).

Ejemplo 419: 5-((1**R*,4**S*,5**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



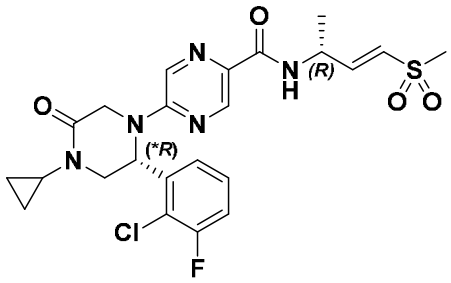
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,4**S*,5**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 72) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,4**S*,5**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de EtOH/CO_2; Rt = 3,53 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 2H), 6,78 (dd, *J* = 15,2, 5,2 Hz, 2H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,83 - 4,73 (m, 1H), 4,15 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 3,61 - 3,55 (m, 1H), 3,47 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.75 (dd, *J* = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 0.58 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H).

Ejemplo 420: 5-((1**S*,4**R*,5**S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,4**S*,5**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 72) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,4**S*,5**R*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de EtOH/CO_2; Rt = 6,41 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,33 - 7,18 (m, 2H), 6,84 - 6,74 (m, 2H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,16 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,85 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,61 - 3,56 (m, 1H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.79 - 0.72 (m, 1H), 0.58 (br t, *J* = 4,3 Hz, 1H).

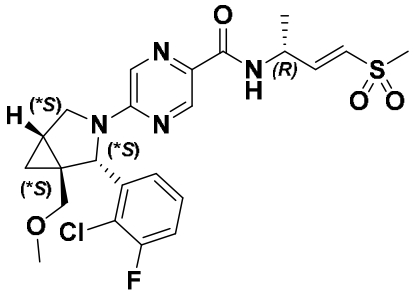
Ejemplo 421: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-ciclopropilpiperazin-2-ona (Intermedio 123) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de EtOH/CO_2; Rt = 8,52 min, segundo producto de elución) proporcionó el

compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}ClFN_5O_4S$, 521,1; m/z encontrada, 522,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,29 (dt, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,71 (br s, 1H), 4,79 (dt, *J* = 6,9, 5,8 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 4,44 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, *J* = 13,8, 3,8 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 13,8, 3,0 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,57 - 2,52 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.73 - 0.58 (m, 1H), 0.54 - 0.41 (m, 1H), 0.27 - 0.12 (m, 1H), -0.45 (qd, *J* = 10,4, 5,2 Hz, 1H).

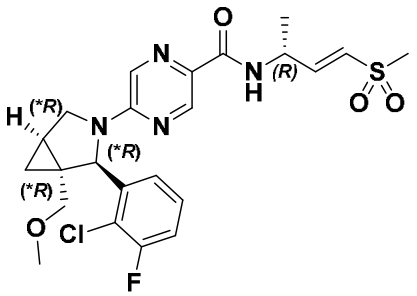
Ejemplo 422: 5-((1*S*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 74) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: OZ (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 3,68 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,97 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,80 - 6,72 (m, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,82 - 4,70 (m, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 10,6, 5,3 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,28 (s,

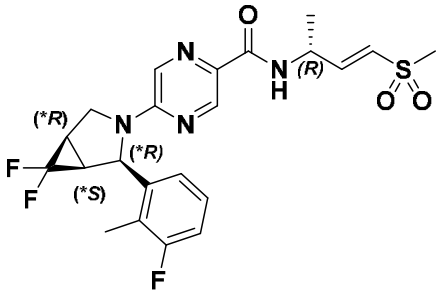
3H), 3,19 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.86 (br t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 0.72 (dd, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 1H).

Ejemplo 423: 5-((1*R*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



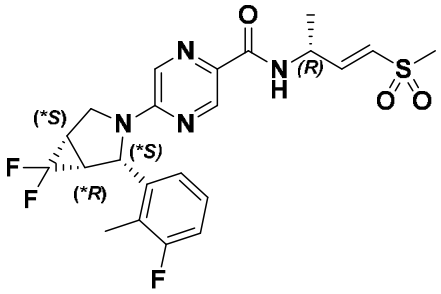
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 74) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: OZ (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 7,18 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_4S$, 508,1; m/z encontrada, 509,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,49 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,97 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,80 - 6,74 (m, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,77 (dt, *J* = 6,9, 5,8 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 10,6, 5,3 Hz, 1H), 3,76 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,94 (td, *J* = 8,6, 4,6 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.85 (br t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 0.72 (dd, *J* = 8,2, 5,6 Hz, 1H).

Ejemplo 424: 5-((1*S*,2*R*,5*R*)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



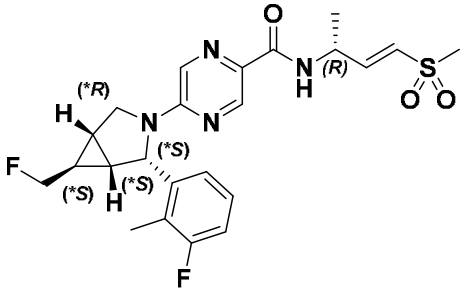
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 105) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-6,6-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: OD (3x25 cm); Fase móvil: 33 % de iPrOH/CO_2; Rt = 5,73 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_4O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 - 8,55 (m, 2H), 7,54 (br s, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 2H), 6,83 - 6,62 (m, 3H), 5,73 (dd, *J* = 6,1, 2,3 Hz, 1H), 4,87 - 4,69 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 4,15 (br dd, *J* = 10,5, 6,8 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,84 (dt, *J* = 11,0, 6,4 Hz, 1H), 2,39 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 425: 5-((1**R*,2**S*,5**S*)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 105) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-6,6-difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: DO (3x25 cm); Fase móvil: 33 % de iPrOH/CO_2; Rt = 7,98 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}F_3N_4O_3S$, 480,1; m/z encontrada, 481,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 - 8,53 (m, 2H), 7,50 (br s, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 6,82 - 6,63 (m, 3H), 5,73 (dd, *J* = 6,1, 2,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,83 (dt, *J* = 11,1, 6,4 Hz, 1H), 2,40 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

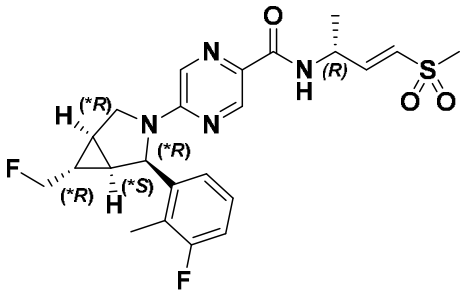
Ejemplo 426: 5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 92) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 8,32 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para

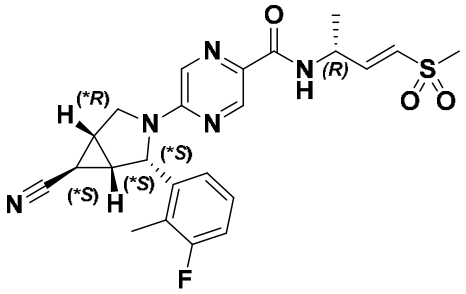
$C_{23}H_{26}F_2N_4O_3S$, 476,2; m/z encontrada, 477,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,16 - 6,99 (m, 2H), 6,81 - 6,73 (m, 1H), 6,70 - 6,64 (m, 2H), 5,58 - 5,43 (m, 1H), 4,82 - 4,72 (m, 1H), 4,32 - 4,01 (m, 3H), 3,92 (ddd, *J* = 11,2, 5,3, 2,0 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,43 - 2,36 (m, 4H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (br dd, *J* = 7,6, 3,4 Hz, 1H).

Ejemplo 427: 5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



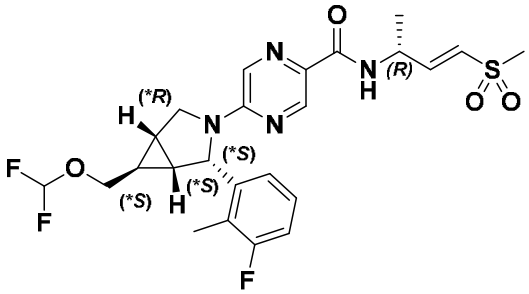
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 92) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,63 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_4O_3S$, 476,2; m/z encontrada, 477,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,52 (m, 2H), 7,46 (br s, 1H), 7,15 - 7,00 (m, 2H), 6,84 - 6,72 (m, 1H), 6,70 - 6,60 (m, 2H), 5,53 (br d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,78 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,00 (m, 3H), 3,92 (dt, *J* = 5,6, 3,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,40 (s, 4H), 2,04 (br t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (br dd, *J* = 7,1, 3,2 Hz, 1H).

Ejemplo 428: 5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-Ciano-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



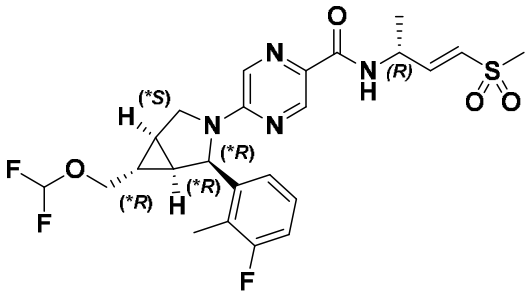
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo (Intermedio 52) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 5,19 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}FN_5O_3S$, 469.2; m/z encontrada, 470.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,51 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,17 - 7,03 (m, 2H), 6,83 - 6,72 (m, 2H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,86 - 4,69 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,4, 4,9 Hz, 1H), 3,11 (td, *J* = 7,8, 4,1 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,72 (td, *J* = 7,6, 4,1 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,81 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 429: 5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



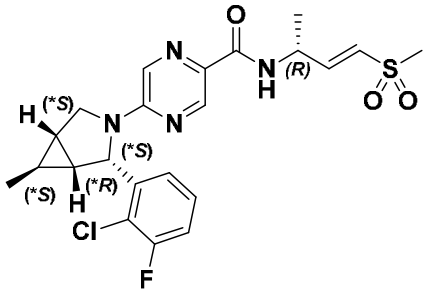
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-((difluorometoxi)metil)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 77) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,02 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}F_3N_4O_4S$, 524,2; m/z encontrada, 525,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,43 (br s, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 2H), 6,80 - 6,72 (m, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 2H), 6,51 - 6,27 (m, 1H), 5,52 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,43 - 2,34 (m, 4H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (tt, *J* = 7,1, 3,4 Hz, 1H).

Ejemplo 430: 5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-6-((difluorometoxi)metil)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 77) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de EtOH/CO_2; Rt = 10,6 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{27}F_3N_4O_4S$, 524,2; m/z encontrada, 525,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,13 - 6,94 (m, 2H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 6,70 - 6,59 (m, 2H), 6,52 - 6,26 (m, 1H), 5,52 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 1H), 4,05 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,59 - 3,51 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,41 - 2,34 (m, 4H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (qd, *J* = 7,0, 3,4 Hz, 1H).

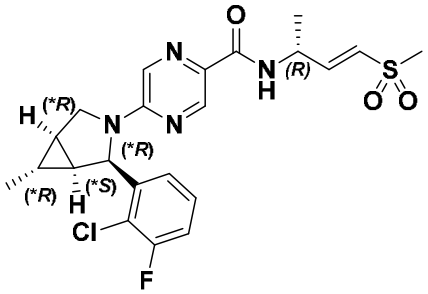
Ejemplo 431: 5-((1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 97) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

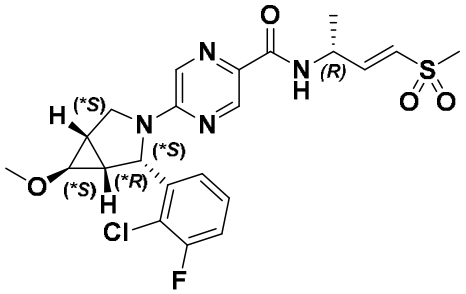
(etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 11,9 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,63 (br s, 1H), 7,35 - 7,17 (m, 2H), 6,83 - 6,73 (m, 2H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,53 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,86 - 4,71 (m, 1H), 4,05 (br d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 1,74 (br t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0.69 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H).

Ejemplo 432: 5-((1**S*,2**R*,5**R*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



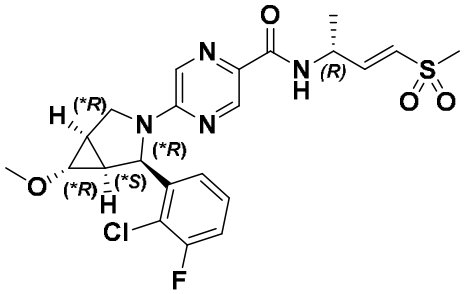
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 97) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 14,7 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,66 (br s, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 6,83 - 6,72 (m, 2H), 6,69 - 6,58 (m, 1H), 5,53 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,78 (br dd, *J* = 6,8, 1,3 Hz, 1H), 4,06 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,97 - 3,80 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,07 (ddd, *J* = 7,4, 5,4, 3,5 Hz, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0.70 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H).

Ejemplo 433: 5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



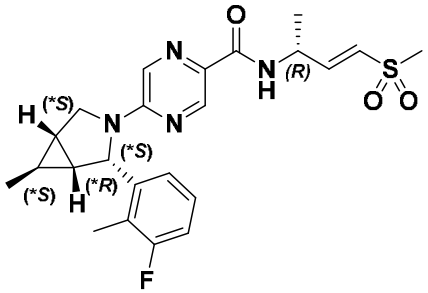
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 83) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoro-2-pirazinacarboxilato de metilo en lugar de 5-cloro-2-pirazinacarboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 5,23 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_4S$, 494,1; m/z encontrada, 495,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,25 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,83 - 6,72 (m, 2H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,89 - 4,70 (m, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,94 (s, 1H), 2,44 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,22 - 2,18 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 434: 5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



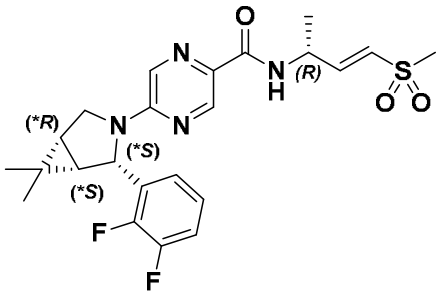
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 83) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoro-2-pirazinacarboxilato de metilo en lugar de 5-cloro-2-pirazinacarboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,28 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_4S$, 494,1; m/z encontrada, 495,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,25 (br d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,94 (s, 1H), 2,46 - 2,42 (m, 1H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 435: 5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 98) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 30 % de EtOH/CO_2; Rt = 4,94 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}FN_4O_3S$, 458,2; m/z encontrada, 459,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,41 (br s, 1H), 7,11 - 6,99 (m, 2H), 6,82 - 6,73 (m, 1H), 6,70 - 6,56 (m, 2H), 5,46 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,83 - 4,71 (m, 1H), 4,03 - 3,97 (m, 1H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,75 - 1,64 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 0.75 - 0.65 (m, 1H).

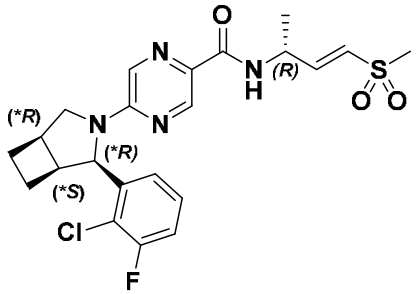
Ejemplo 436: 5-((1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 45) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 12,9 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada

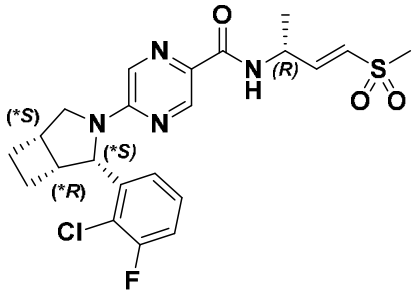
para $C_{23}H_{26}F2N_4O_3S$, 476,2; m/z encontrada, 477,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,87 (br s, 1H), 7,27 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,06 - 6,91 (m, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 1H), 6,73 - 6,58 (m, 2H), 5,51 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,81 (dt, *J* = 6,9, 5,8 Hz, 1H), 3,94 - 3,80 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,21 - 2,05 (m, 1H), 1,78 - 1,61 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

Ejemplo 437: 5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



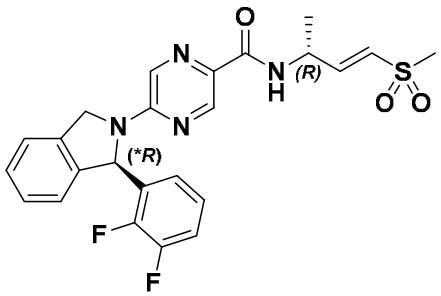
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptano (Intermedio 48) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 4,88 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 - 8,49 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 7,04 (br dd, *J* = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 4,79 (dt, *J* = 6,9, 5,6 Hz, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,4, 3,9 Hz, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,25 - 3,17 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,21 - 2,07 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (td, *J* = 8,7, 6,0 Hz, 1H).

Ejemplo 438: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



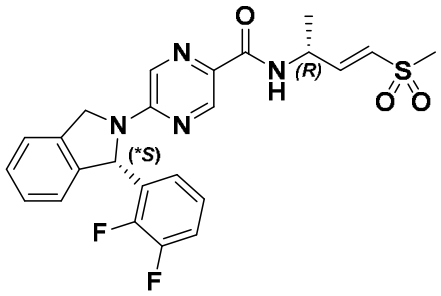
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptano (Intermedio 48) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 8,05 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 - 8,47 (m, 2H), 7,77 (br s, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 2H), 7,05 (br dd, *J* = 5,6, 3,1 Hz, 1H), 6,84 - 6,76 (m, 1H), 6,73 - 6,62 (m, 1H), 5,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 1H), 3,93 (br dd, *J* = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 3,61 - 3,51 (m, 1H), 3,21 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,22 - 2,07 (m, 1H), 1,88 - 1,76 (m, 1H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,25 - 1,15 (m, 1H).

Ejemplo 439: 5-((*R)-1-(2,3-Difluorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando 1-(2,3-difluorofenil)isoindolina (Intermedio 110) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(1-(2,3-difluorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 4,52 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}F_2N_4O_3S$, 484,1; m/z encontrada, 485,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (br d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,07 - 7,93 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,73 - 6,64 (m, 2H), 5,29 - 5,18 (m, 1H), 5,16 - 5,07 (m, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

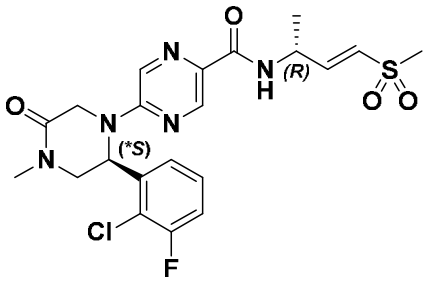
Ejemplo 440: 5-((**S*)-1-(2,3-Difluorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando 1-(2,3-difluorofenil)isoindolina (Intermedio 110) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-

fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(1-(2,3-difluorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E)*-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 9,46 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{24}H_{22}F_2N_4O_3S$, 484,1; m/z encontrada, 485,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,11 - 7,92 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 3H), 7,22 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,19 - 7,05 (m, 2H), 6,84 - 6,77 (m, 1H), 6,74 - 6,60 (m, 2H), 5,33 - 5,19 (m, 1H), 5,17 - 5,04 (m, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

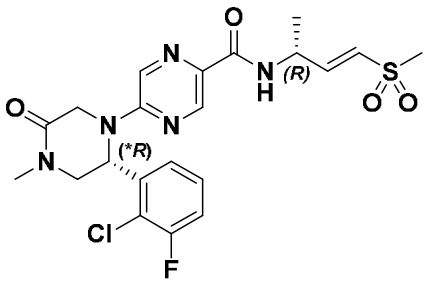
Ejemplo 441: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpiperazin-2-ona (Intermedio 122) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2; Rt = 5,13 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_5O_4S$, 495,1; m/z encontrada, 496,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,41 - 7,27 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,79 (t, *J* = 3,4 Hz,

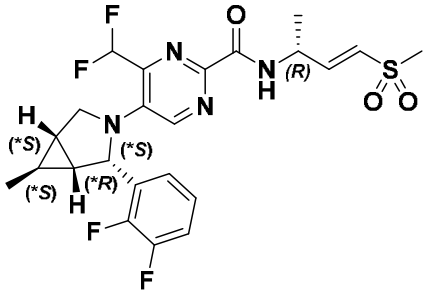
1H), 4,85 - 4,74 (m, 1H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,15 (dd, *J* = 13,8, 4,3 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 13,8, 3,2 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 442: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



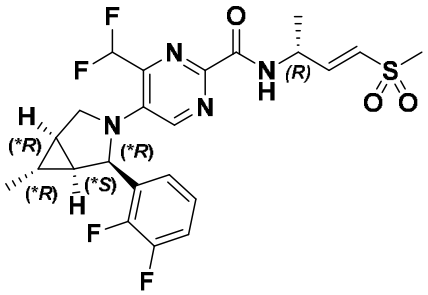
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 5-(2-cloro-3-fluorofenil)-1-metilpiperazin-2-ona (Intermedio 122) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2; Rt = 7,27 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}ClFN_5O_4S$, 495,1; m/z encontrada, 496,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 2H), 6,97 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,73 (m, 1H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 5,78 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,79 (dt, *J* = 6,9, 5,7 Hz, 1H), 4,66 - 4,56 (m, 1H), 4,56 - 4,46 (m, 1H), 4,14 (dd, *J* = 13,8, 4,2 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 13,8, 3,4 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 443: 4-(Difluorometil)-5-((1**R*,2***S*,5***S*,6***S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



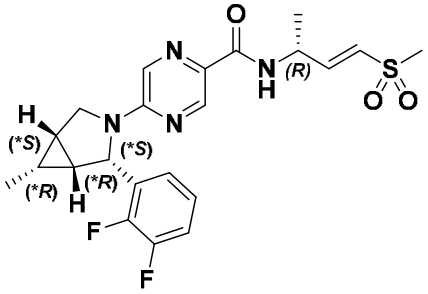
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 96) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-(difluorometil)-5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 128) en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 4-(difluorometil)-5-(*rac*-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 2,98 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}F_4N_4O_3S$, 512,2; m/z encontrada, 513,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,51 - 7,16 (m, 2H), 7,08 (br d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 6,89 (br t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,82 - 6,61 (m, 2H), 5,54 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,77 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,49 (dd, *J* = 8,8, 4,1 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,94 - 1,79 (m, 1H), 1,64 (td, *J* = 7,2, 3,8 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,10 (td, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 444: 4-(Difluorometil)-5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 96) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 4-(difluorometil)-5-fluoropirimidina-2-carboxilato de metilo (Intermedio 128) en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 4-(difluorometil)-5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 7,45 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{24}F_4N_4O_3S$, 512,2; m/z encontrada, 513,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,51 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 7,04 (m, 1H), 6,89 (br t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,64 (m, 2H), 5,54 (br d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,84 - 4,68 (m, 1H), 4,00 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,49 (br dd, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 1,86 (br dd, *J* = 6,8, 3,3 Hz, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,09 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 0.91 (br d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

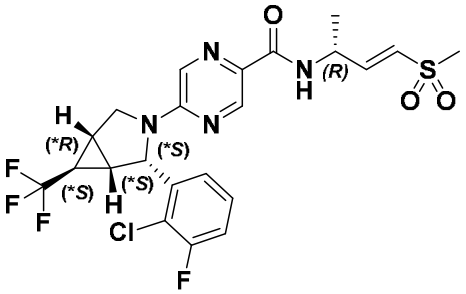
Ejemplo 445: 5-((1**R*,2**S*,5**S*,6**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 101) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC

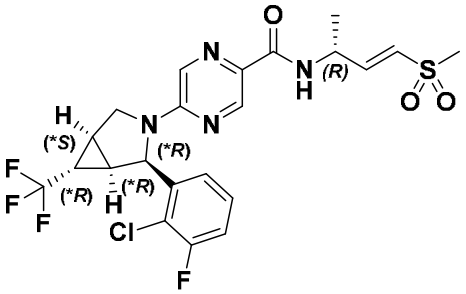
(fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 7,04 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}F_2N_4O_3S$, 462,2; m/z encontrada, 463,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,27 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06 - 6,94 (m, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 1H), 6,73 - 6,61 (m, 2H), 5,53 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,89 - 4,74 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,32 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,10 - 0.98 (m, 1H), 0.73 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 446: 5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



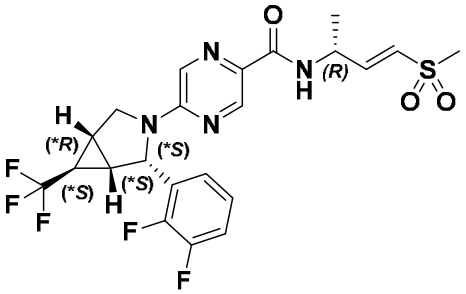
El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 84) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 30 % de EtOH/CO_2; Rt = 4,59 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}ClF_4N_4O_3S$, 532,1; m/z encontrada, 533,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,41 - 7,21 (m, 2H), 6,93 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 5,65 (br d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,78 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,25 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,94 (br dd, *J* = 10,8, 5,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,76 - 2,69 (m, 1H), 2,53 (br d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 1,85 (br d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 447: 5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



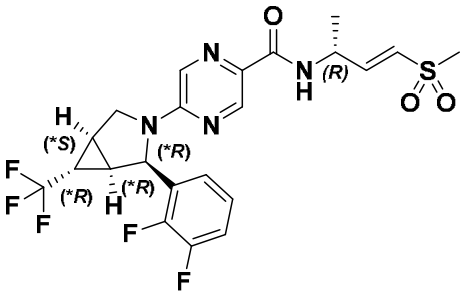
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 84) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 30 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,94 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}ClF_4N_4O_3S$, 532,1; m/z encontrada, 533,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 - 7,19 (m, 2H), 6,92 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,62 (m, 2H), 5,65 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,78 (br d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,26 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,94 (br dd, *J* = 10,9, 5,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,53 - 2,51 (m, 1H), 1,85 (br dd, *J* = 7,0, 3,3 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 448: 5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



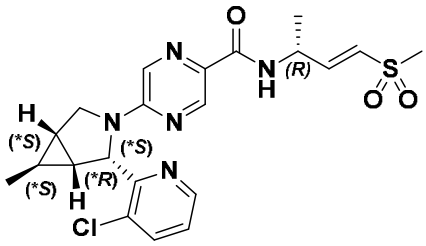
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 85) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de iPrOH/CO_2; Rt = 10,8 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}F_5N_4O_3S$, 516,1; m/z encontrada, 517,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 1H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,87 (br t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,82 - 6,75 (m, 1H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 5,63 (br d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,91 (br dd, *J* = 10,6, 5,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,53 - 2,52 (m, 1H), 1,85 (td, *J* = 7,1, 3,5 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 449: 5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 85) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de iPrOH/CO_2; Rt = 13,0 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{21}F_5N_4O_3S$, 516,1; m/z encontrada, 517,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,35 (q, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,15 - 7,05 (m, 1H), 6,87 (br t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 5,62 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,88 - 4,71 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 3,91 (br dd, *J* = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,69 (td, *J* = 8,0, 4,2 Hz, 1H), 2,53 (br s, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

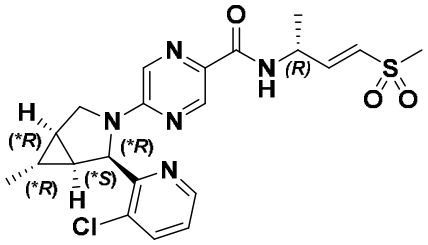
Ejemplo 450: 5-((1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 99) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida

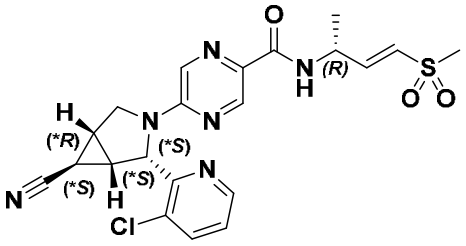
(etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de MeOH/CO_2; Rt = 7,50 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_5O_3S$, 461,1; m/z encontrada, 462,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,39 (br s, 1H), 8,33 - 8,29 (m, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,68 - 7,48 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 6,69 - 6,63 (m, 1H), 5,71 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,81 - 4,72 (m, 1H), 3,96 - 3,86 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,13 - 2,06 (m, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,01 - 0.92 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 451: 5-((1**S*,2**R*,5**R*,6**R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



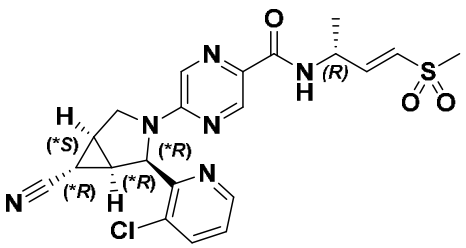
El compuesto del título se preparó de manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 99) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de MeOH/CO_2; Rt = 8,76 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{24}ClN_5O_3S$, 461,1; m/z encontrada, 462,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,49 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,38 (br s, 1H), 8,30 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,71 - 7,49 (m, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,82 - 6,73 (m, 1H), 6,69 - 6,62 (m, 1H), 5,70 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 3,97 - 3,85 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,01 - 0.93 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 452: 5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



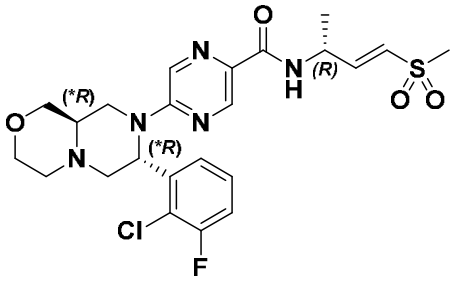
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo (Intermedio 53) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de iPrOH/CO_2; Rt = 4,58 min) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}ClN_6O_3S$, 472.1; m/z encontrada, 473.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,42 - 8,33 (m, 2H), 8,04 (dd, *J* = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,82 - 6,73 (m, 1H), 6,70 - 6,60 (m, 1H), 5,80 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,83 - 4,70 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 10,9, 4,9 Hz, 1H), 3,11 - 3,03 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,84 - 2,74 (m, 1H), 2,04 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 453: 5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando *rac*-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carbonitrilo (Intermedio 53) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(3-cloropiridin-2-il)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Etapa C) mediante SFC (Fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de iPrOH/CO_2; Rt = 9,18 min) proporcionó el compuesto de título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}ClN_6O_3S$, 472.1; m/z encontrada, 473.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,57 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 4,6, 1,3 Hz, 2H), 8,03 (dd, *J* = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (br s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,0, 4,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 1H), 6,68 - 6,62 (m, 1H), 5,80 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,80 - 4,72 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,1, 5,1 Hz, 1H), 3,06 (ddd, *J* = 7,8, 4,7, 3,6 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,78 (td, *J* = 7,8, 4,1 Hz, 1H), 2,05 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

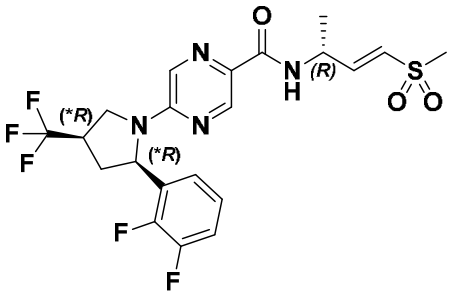
Ejemplo 454: 5-((7**R*,9a**R*)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 7-(2-cloro-3-fluorofenil)octahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazina (Intermedio 125) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. Solo se aisló el racemato *trans* de la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(7**R*,9a**R*)-7-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-c][1.4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-

il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IC (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 11,4 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{27}ClFN_5O_4S$, 523,2; m/z encontrada, 524,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,14 (m, 3H), 6,81 - 6,62 (m, 2H), 5,08 (dd, *J* = 10,6, 4,7 Hz, 1H), 4,86 - 4,72 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 12,1, 3,8 Hz, 1H), 3,91 - 3,76 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 1H), 3,23 (t, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,09 (dd, *J* = 11,9, 4,8 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,93 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,78 (br d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 1H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

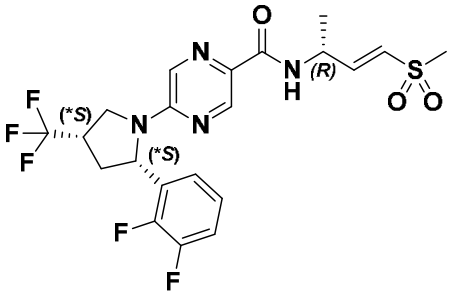
Ejemplo 455: 5-((2*R*,4*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2,3-difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidina (Intermedio 102) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirrazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. Los isómeros *cis* (segundo producto de elución) y *trans* (primer producto de elución) se separaron después de la Etapa A (FCC: 10-25 % de EtOAc en PE). La separación de 5-(*rac*-(2*R*,4*R*)-2-(2,3-difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: DO (3x25 cm); Fase móvil: 20 % EtOH/CO_2; Rt = 6,71 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}F_5N_4O_3S$, 504,1; m/z encontrada, 505,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 - 8,48 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,47 - 7,23 (m, 1H), 7,17 - 7,01 (m, 2H), 6,93 - 6,52 (m, 2H), 5,48

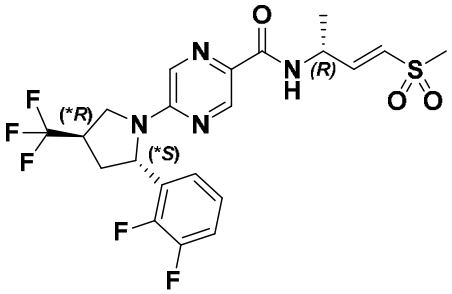
(t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,79 (dq, *J* = 6,9, 1,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 10,8, 8,6 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,58 (br dd, *J* = 17,6, 8,9 Hz, 1H), 3,09 - 2,85 (m, 4H), 2,21 - 1,95 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 456: 5-((2**S*,4**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



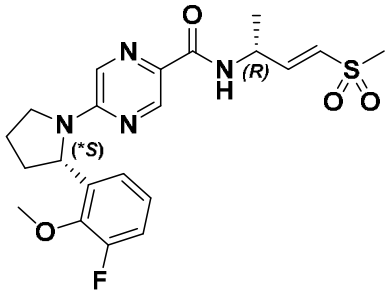
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2,3-difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidina (Intermedio 102) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirrazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. Los isómeros *cis* (segundo producto de elución) y *trans* (primer producto de elución) se separaron después de la Etapa A (FCC: 10-25 % de EtOAc en PE). La separación de 5-(*rac*-(2**R*,4**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: OD (3x25 cm); Fase móvil: 20 % de EtOH/CO_2; Rt = 9,23 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}F_5N_4O_3S$, 504,1; m/z encontrada, 505,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 - 8,50 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,33 (br d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21 - 7,01 (m, 2H), 6,83 - 6,57 (m, 2H), 5,48 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,78 (dt, *J* = 6,9, 5,8 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J* = 10,7, 8,6 Hz, 1H), 3,88 (t, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,57 (br d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 4H), 2,11 - 1,95 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 457: 5-((2**S*,4**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



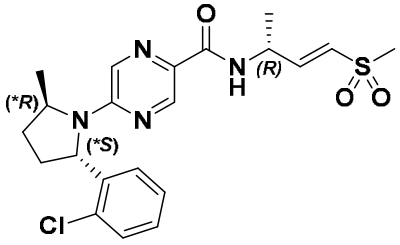
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 144 usando 2-(2,3-difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidina (Intermedio 102) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina, 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-cloropirrazina-2-carboxilato de metilo, y DMSO en lugar de 1,4-dioxano en la Etapa A. Los isómeros *cis* (segundo producto de elución) y *trans* (primer producto de elución) se separaron después de la Etapa A (FCC: 10-25 % de EtOAc en PE). La separación de 5-(*rac*-(2**S*,4**R*)-2-(2,3-difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) a través de SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de iPrOH/CO_2; Rt = 3,98 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{21}F_5N_4O_3S$, 504,1; m/z encontrada, 505,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 - 8,48 (m, 2H), 7,96 (br s, 1H), 7,35 (br d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 1H), 6,85 - 6,59 (m, 2H), 5,64 (br d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,93 - 4,70 (m, 1H), 4,24 (dd, *J* = 10,9, 8,4 Hz, 1H), 3,87 (dd, *J* = 11,1, 8,0 Hz, 1H), 3,61 - 3,42 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,76 - 2,62 (m, 1H), 2,26 (br dd, *J* = 10,6, 7,4 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 458: 5-((**S*)-2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 2-(3-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidina (Intermedio 88) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. La separación de 5-(2-(3-fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 10,5 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}FN_4O_4S$, 448,2; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 - 8,41 (m, 2H), 7,99 - 7,54 (m, 1H), 7,23 - 7,07 (m, 1H), 7,03 - 6,92 (m, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 6,72 - 6,61 (m, 1H), 5,41 (br d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,87 - 4,68 (m, 1H), 4,07 - 3,87 (m, 4H), 3,70 (br d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,49 - 2,36 (m, 1H), 2,18 - 1,77 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

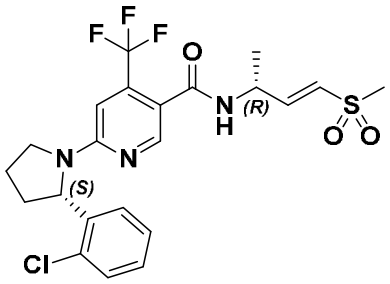
Ejemplo 459: 5-((2**S*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-fluoropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-clorofenil)-5-metilpirrolidina (Intermedio 6) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-2-(2-clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-

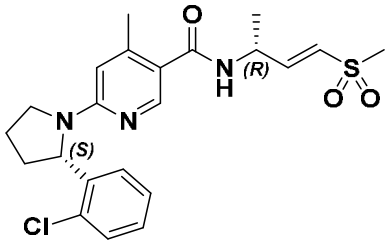
il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante RP-HPLC (40-60 % ACN en 10 mM ac. NH_4HCO_3) proporcionó el racemato *trans*, 5-(*rac*-(2**S*,5**R*)-2-(2-clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida. La separación del racemato *trans* a través de SFC (fase estacionaria: OZ (3x25 cm); fase móvil: 50 % de EtOH/CO_2; Rt = 6,15 min, primer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_3S$, 448,1; m/z encontrada, 449,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 - 8,06 (m, 2H), 7,58 - 7,42 (m, 1H), 7,32 - 7,14 (m, 3H), 6,97 - 6,87 (m, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 1H), 6,73 - 6,61 (m,1H), 5,62 - 5,40 (m, 1H), 4,83 - 4,63 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,76 - 2,57 (m, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,67 (m, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 6H).

Ejemplo 460: 6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)nicotinamida.



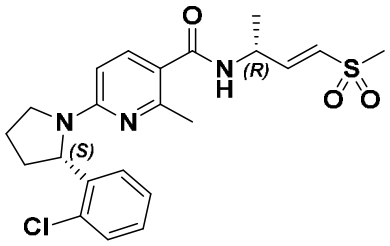
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 6-cloro-4-(trifluorometil)nicotinato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{23}ClF_3N_3O_3S$, 501,1; m/z encontrada, 502,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,30 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,07 (m, 2H), 6,98 – 6,79 (m, 2H), 6,50 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 2H), 6,16 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,97 – 4,79 (m, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,53 (q, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,17 – 1,81 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 461: 6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



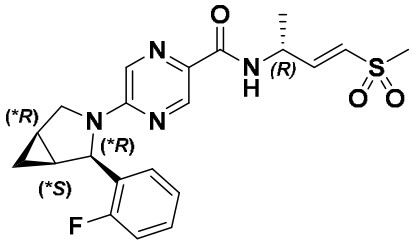
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 6-cloro-4-metilpiridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$, 447,1; m/z encontrada, 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,15 (dtd, *J* = 22,4, 7,4, 1,6 Hz, 2H), 6,99 – 6,82 (m, 2H), 6,49 (dd, *J* = 15,2, 1,7 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,33 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,94 – 4,82 (m, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 3,73 – 3,60 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,52 – 2,39 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,08 – 1,93 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 462: 6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



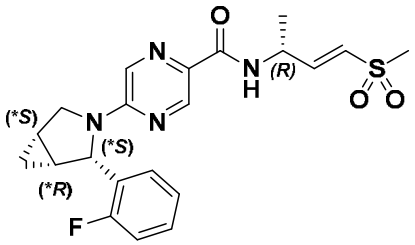
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 6-cloro-2-metilpiridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3O_3S$, 447,1; m/z encontrada, 448,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 2H), 7,21 – 7,07 (m, 2H), 7,00 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 15,1, 4,9 Hz, 1H), 6,47 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,31 – 5,20 (m, 1H), 4,89 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,78 (q, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,62 – 2,41 (m, 4H), 2,05 – 1,90 (m, 3H), 1,38 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 463: 5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 224 usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 116) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de iPrOH/CO_2; Rt = 4,75 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,1; m/z encontrada, 431,1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,48 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,34 - 7,19 (m, 2H), 7,10 - 7,01 (m, 1H), 6,89 (br t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,70 - 6,59 (m, 1H), 5,51 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,78 (td, *J* = 7,0, 5,7 Hz, 1H), 4,04 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 10,8, 5,3 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,32 - 2,13 (m, 1H), 2,02 - 1,86 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.65 (td, *J* = 7,9, 5,2 Hz, 1H), 0.30 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H).

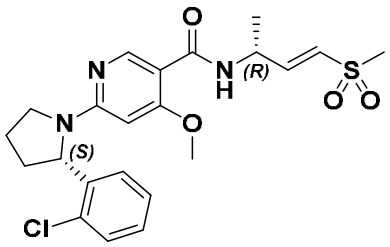
Ejemplo 464: 5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de manera análoga al Ejemplo 224 usando *rac*-(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 116) en lugar de (*S*)-2-

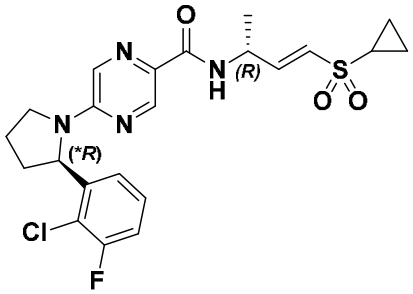
(2-clorofenil)pirrolidina, 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo en la Etapa A. La separación de 5-(2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: AD (3x25 cm); Fase móvil: 45 % de iPrOH/CO_2; Rt = 7,50 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{23}FN_4O_3S$, 430,1; m/z encontrada, 431,1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 - 8,50 (m, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,36 - 7,20 (m, 2H), 7,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (br t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,51 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,63 (m, 1H), 4,03 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 10,6, 5,2 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,33 - 2,17 (m, 1H), 1,96 (td, *J* = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 0.65 (td, *J* = 7,8, 5,2 Hz, 1H), 0.30 (q, *J* = 4,2 Hz, 1H).

Ejemplo 465: 6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida.



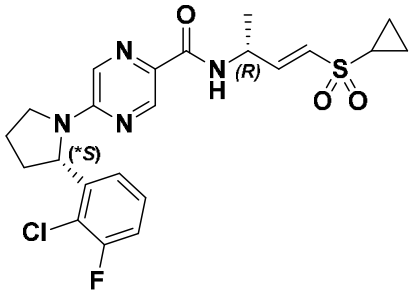
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 6-cloro-4-metoxipiridina-3-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{26}ClN_3O_4S$, 463,1; m/z encontrada, 464,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,64 (s, 1H), 7,44 – 7,33 (m, 2H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 7,0, 2,5 Hz, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 2H), 6,47 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,96 – 4,84 (m, 1H), 4,08 – 3,97 (m, 1H), 3,94 – 3,81 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,63 – 2,48 (m, 1H), 2,14 – 2,00 (m, 3H), 1,35 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 466: 5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



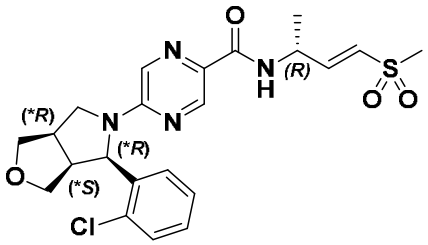
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A y usando (*R*,*E)*-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (*R*,*E)*-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en la Etapa C. La separación de 5-(*rac*-2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E)*-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de MeOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 4,87 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 - 8,46 (m, 2H), 8,05 - 7,58 (m, 1H), 7,37 - 7,19 (m, 2H), 6,92 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 6,71 - 6,57 (m, 1H), 5,47 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,86 - 4,72 (m, 1H), 4,02 (br t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,79 - 3,59 (m, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,46 (br s, 1H), 2,16 - 2,02 (m, 1H), 1,99 - 1,81 (m, 2H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,04 - 0.86 (m, 4H).

Ejemplo 467: 5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y 2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidina en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A y usando (*R*,*E)*-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (*R*,*E)*-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina en la Etapa C. La separación de 5-(*rac*-2-(2-cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E)*-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 40 % de MeOH/CO_2 con 0,1 % de NH_4OH; Rt = 6,89 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{24}ClFN_4O_3S$, 478,1; m/z encontrada, 479,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 - 8,46 (m, 2H), 8,01 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,21 (m, 2H), 6,93 (br d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,74 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,47 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,85 - 4,72 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,79 - 3,63 (m, 1H), 2,69 - 2,57 (m, 1H), 2,47 (br s, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 1H), 1,97 - 1,80 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,02 - 0.88 (m, 4H).

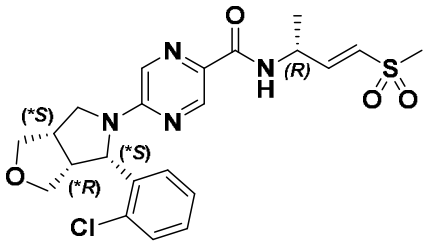
Ejemplo 468: 5-((3a**S*,4**R*,6a**R*)-4-(2-Clorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y *rac*-(3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2-clorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol (Intermedio 42) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(3a**S*,4**R*,6a**R*)-4-(2-clorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 5,61 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa

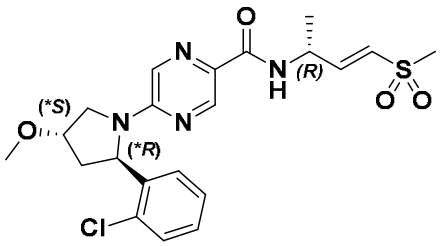
calculada para $C_{22}H_{25}ClN_4O_4S$, 476,1; m/z encontrada, 477,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 - 8,51 (m, 2H), 7,65 (br d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,21 (br t, *J* = 7,5 Hz,1H), 7,01 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,78 (br d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 3,81 - 3,75 (m, 1H), 3,74 - 3,65 (m, 2H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,38 (dd, *J* = 9,2, 7,5 Hz, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 3,08 (dd, *J* = 9,5, 3,8 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 469: 5-((3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2-Clorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 224 usando 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo en lugar de 6-fluoronicotinato de metilo y *rac*-(3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2-clorofenil)hexahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol (Intermedio 42) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(3a**S*,4**R*,6a**R*)-4-(2-clorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-c]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IH (3x25 cm); Fase móvil: 50 % de iPrOH/CO_2; Rt = 12,6 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{25}ClN_4O_4S$, 476,1; m/z encontrada, 477,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 - 8,53 (m, 2H), 7,63 (br s, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,29 (dt, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 1H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 5,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 1H), 4,29 (dd, *J* = 11,3, 9,1 Hz, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 1H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,38 (dd, *J* = 9,3, 7,4 Hz, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 3,08 (dd, *J* = 9,4, 3,7 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

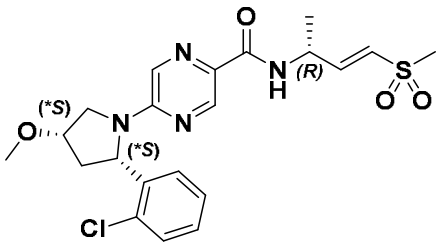
Ejemplo 470: 5-((2*R*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



A una solución de acetato de 5-(2-clorofenil)pirrolidin-3-il (Intermedio 17, 2,0 g, 8,34 mmol, 1,0 eq) en DMSO (20 ml, 0,4 M) se añadió 5-cloroprazina-2-carboxilato de metilo (1,7 g, 10,0 mmol, 1,2 eq) y TEA (1,7 ml, 12,5 mmol, 1,5 eq). La reacción se agitó a 100 °C durante 10 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por FCC (20-50 % de EtOAc en PE) para proporcionar 5-(2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (1,4 g, 45 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido.

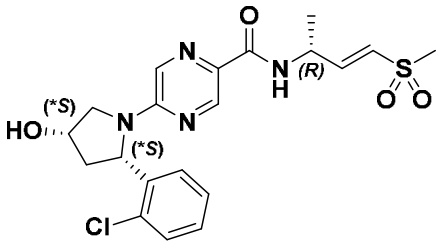
Se preparó 5-(2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo de manera análoga al Ejemplo 276, Etapas B-E. La separación de 5-2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa E) mediante SFC (fase estacionaria: OZ (3x25 cm); fase móvil: 60 % de MeOH/CO_2; Rt = 7,02 min, tercer producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$, 464,1; m/z encontrada, 465,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (br d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,79 - 7,55 (m, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 3H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 5,41 (br t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,85 - 4,71 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 471: 5-((2*S*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



La separación de 5-2-(2-clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (Ejemplo 469, Etapa E) mediante SFC (fase estacionaria: OZ (3x25 cm); Fase móvil: 60 % de MeOH/CO_2; Rt = 10,4 min, cuarto producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$, 464,1; m/z encontrada, 465,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 - 8,49 (m, 2H), 7,83 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,26 - 7,08 (m, 3H), 6,84 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 5,48 - 5,38 (m, 1H), 4,79 (dt, *J* = 6,9, 5,7 Hz, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,75 - 2,63 (m, 1H), 2,13 (br d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

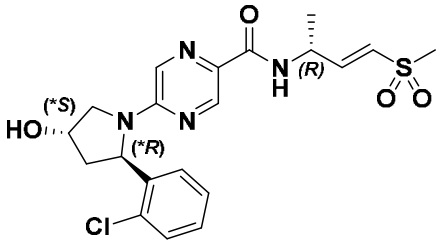
Ejemplo 472: 5-((2**S*,4**S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, a partir de 5-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 469, Etapa B). La separación de 5-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); fase móvil: 42 % de EtOH/CO_2; Rt = 8,75 min, segundo producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$, 450,1; m/z encontrada, 451,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (br d, *J* = 8,8 Hz, 2H),

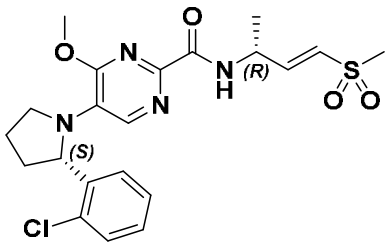
7,83 - 7,56 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 3H), 6,85 - 6,74 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,39 (br dd, *J* = 2,8, 9,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 1H), 3,87 - 3,80 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 1,98 (br d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 473: 5-((2*R* ,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida.



El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 1, Etapas B-C, a partir de 5-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxilato de metilo (Ejemplo 469, Etapa B). La separación de 5-(2-(2-clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: IG (3x25 cm); fase móvil: 50 % de MeOH/CO_2; Rt = 9,12 min, cuarto producto de elución) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$, 450,1; m/z encontrada, 451,2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,55 (br d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,80 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,31 - 7,16 (m, 3H), 6,84 - 6,74 (m, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 1H), 5,46 (br t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,25 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,78 (dt, *J* = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 1H), 4,03 (br dd, *J* = 11,1, 4,1 Hz, 1H), 3,82 (br s, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,53 (br s, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 474: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



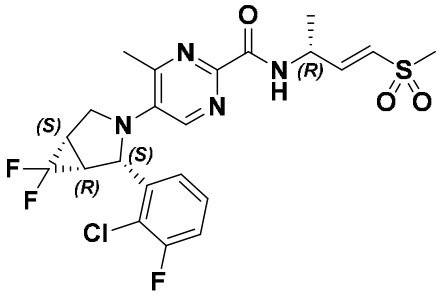
Etapa A: (*S*)-5-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo. Se tomaron 5-bromo-4-metoxi-2-pirimidinacarbonitrilo (100 mg, 0,444 mmol, 1,0 eq), (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina (89 mg, 0,466 mmol, 1,05 eq), RuPhos Pd G4 (38 mg, 0,044 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (443 mg, 1,33 mmol, 3,0 eq) en tolueno (2,2 ml, 0,2 M). La reacción se colocó en N_2 y se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. Después del enfriamiento a rt, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por FCC (0-70 % de EtOAc en heptanos) proporcionó (*S*)-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo (25 mg, 18 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{15}ClN_4O$, 314,1; m/z encontrada, 315,2 $[M+H]^+$.

Etapa B: Ácido (*S*)-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxipirimidina-2-carboxílico. (*S*)-5-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxipirimidina-2-carbonitrilo (25 mg, 0,079 mmol, 1,0 eq) se recogió en 10 % de NaOH ac. (1 ml) y se agitó a 100 °C durante 10 h. Después del enfriamiento a rt, la reacción se diluyó con agua y se ajustó a pH ~4 con 1N HCl. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto crudo se llevó a cabo sin purificación adicional. MS (ESI): masa calculada para $C_{16}H_{16}ClN_3O_3$, 333,1; m/z encontrada, 334,0 $[M+H]^+$.

Etapa C: 5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida. El ácido (*S*)-5-(2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxipirimidina-2-carboxílico (18 mg, 0,054 mmol, 1,0 eq), (*R*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina (Intermedio 1, 18 mg, 0,057 mmol, 1,05 eq) y HATU (24 mg, 0,059 mmol, 1,1 eq) se recogieron en DMF (0,5 ml, 0,1 M). A esto se añadió DIPEA (21 µl, 0,119 mmol, 2,2 eq) y la reacción se agitó a rt durante 1 hora. La purificación por RP-HPLC (10-95 % de ACN en agua 0,1 % de HCOOH)

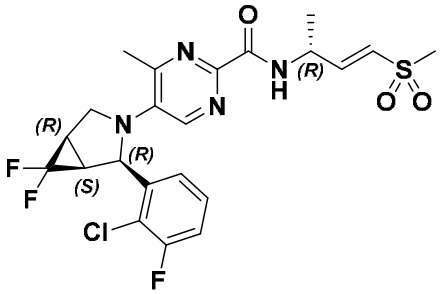
proporcionó 5-((*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (10 mg, 40 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$, 464,1; m/z encontrada, 465,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 2H), 6,97 (dd, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,51 (dd, *J* = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,02 (dt, *J* = 10,2, 6,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,65 (dt, *J* = 10,1, 7,1 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,49 (dq, *J* = 12,4, 7,5 Hz, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 475: 5-((1*R,*2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-metil-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



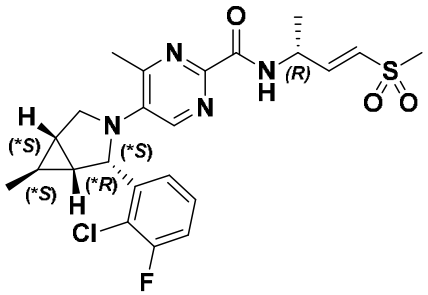
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 474 usando (1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 114) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 5-bromo-4-metil-2-pirimidinacarbonitrilo en lugar de 5-bromo-4-metoxi-2-pirimidinacarbonitrilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}ClF_3N_4O_3S$, 514,1; m/z encontrada, 515,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,41 - 7,20 (m, 2H), 7,04 (br d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,85 - 6,64 (m, 2H), 5,82 (br t, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,84 - 4,70 (m, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 3,50 - 3,41 (m, 1H), 3,02 - 2,93 (m, 4H), 2,82 - 2,70 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 476: 5-((1*S,*2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-metil-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 474 usando (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 115) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 5-bromo-4-metil-2-pirimidinacarbonitrilo en lugar de 5-bromo-4-metoxi-2-pirimidinacarbonitrilo en la Etapa A. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}ClF_3N_4O_3S$, 514,1; m/z encontrada, 515,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 2H), 7,04 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 - 6,63 (m, 2H), 5,82 (br s, 1H), 4,82 - 4,69 (m, 1H), 4,29 (br d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,43 (td, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,04 - 2,93 (m, 4H), 2,82 - 2,71 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

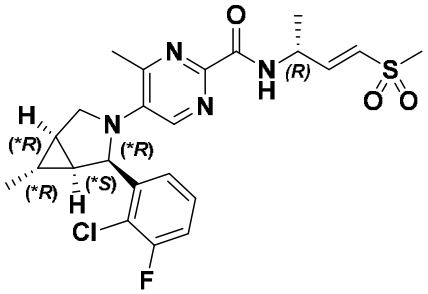
Ejemplo 477: 5-((1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 474 usando *rac*-(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 97) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 5-bromo-4-metil-2-pirimidinacarbonitrilo en lugar de 5-bromo-4-metoxi-2-pirimidinacarbonitrilo en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*,6**S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase

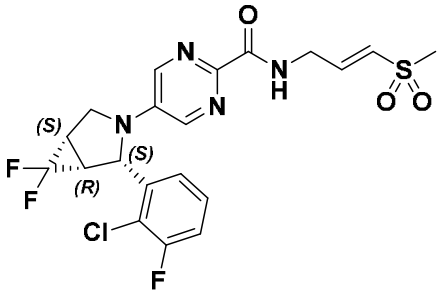
estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de MeOH/CO_2; Rt = 4,75 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_3S$, 492,1; m/z encontrada, 493,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,37 - 7,16 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,63 (m, 2H), 5,40 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,82 - 4,61 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J* = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,82 (td, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 1,62 - 1,51 (m, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (td, *J* = 6,2, 3,2 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

Ejemplo 478: 5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



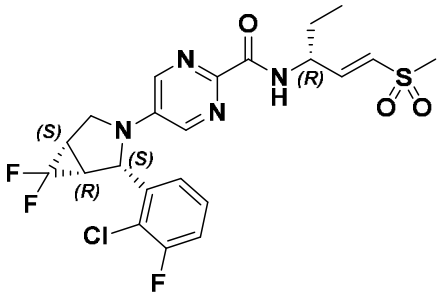
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 474 usando *rac*-(1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 97) en lugar de (*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidina y 5-bromo-4-metil-2-pirimidinacarbonitrilo en lugar de 5-bromo-4-metoxi-2-pirimidinacarbonitrilo en la Etapa A. La separación de 5-(*rac*-(1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida (etapa C) mediante SFC (fase estacionaria: WHELK-O1 (3x25 cm); Fase móvil: 35 % de MeOH/CO_2; Rt = 10,7 min) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_3S$, 492,1; m/z encontrada, 493,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,33 - 7,16 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 5,40 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,85 - 4,62 (m, 1H), 4,07 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J* = 9,1, 4,1 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,82 (td, *J* = 7,3, 3,6 Hz, 1H), 1,57 (td, *J* = 7,1, 3,6 Hz, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,22 (td, *J* = 6,2, 3,2 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H).

Ejemplo 479: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*E*)-4-(metilsulfonil)alil)pirimidina-2-carboxamida.



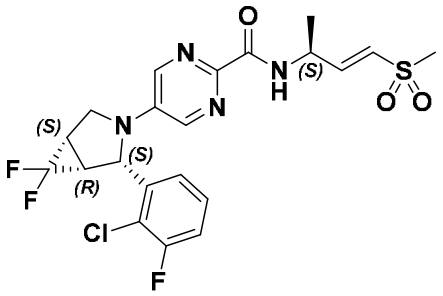
El ácido 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxílico (Intermedio 136, 25 mg, 0,068 mmol, 1,0 eq) se recogió en DMF (0,17 ml, 0,2 M). A esto se añadió HATU (41 mg, 0,101 mmol, 1,5 eq), (2*E*)-3-(metilsulfonil)-2-propen-1-amina (10 mg, 0,074 mmol, 1,1 eq) y DIPEA (94 µl, 0,541 mmol, 8,0 eq). La reacción se agitó durante 1 h a rt y luego se filtró a través de un filtro de PTFE y se purificó por RP-HPLC (10-100 % de ACN en 0,1 % de agua HCOOH). Esto proporcionó 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*E*)-4-(metilsulfonil)alil)pirimidina-2-carboxamida (14 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{20}H_{18}ClF_3N_4O_3S$, 486,1; m/z encontrada, 487,0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 – 7,96 (m, 1H), 7,92 (s, 2H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 6,97 (dt, *J* = 15,1, 4,2 Hz, 1H), 6,88 (td, *J* = 5,6, 3,6 Hz, 1H), 6,48 (dt, *J* = 15,1, 2,0 Hz, 1H), 5,56 (dd, *J* = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 4,40 – 4,23 (m, 3H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,14 – 3,04 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H).

Ejemplo 480: 5-((1*R,2S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)pirimidina-2-carboxamida.



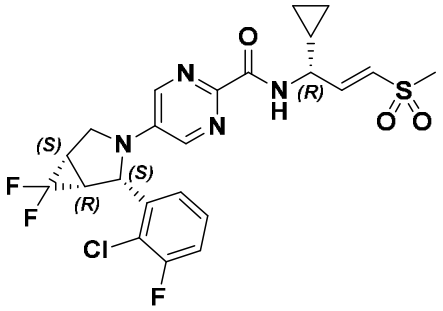
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 479 usando (*R*,*E*)-1-(metilsulfonil)pent-1-en-3-amina (Intermedio 35) en lugar de (2*E*)-3-(metilsulfonil)-2-propen-1-amina. MS (ESI): masa calculada para $C_{22}H_{22}ClF_3N_4O_3S$, 514,1; m/z encontrada, 515,0 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,90 (s, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 6,93 – 6,81 (m, 2H), 6,46 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,54 (dd, *J* = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,32 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,96 – 3,84 (m, 1H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,66 – 2,55 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 0.99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 481: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*S*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



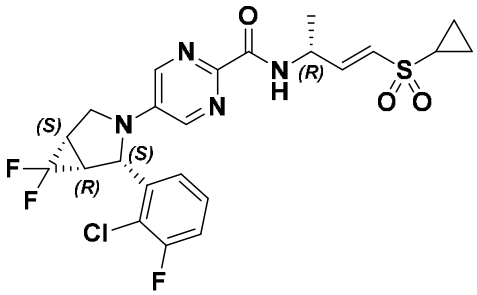
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 479 usando (*S*,*E*)-4-metilsulfonilbut-3-en-2-amina (Intermedio 34) en lugar de (2*E*)-3-(metilsulfonil)-2-propen-1-amina. MS (ESI): masa calculada para $C_{21}H_{20}ClF_3N_4O_3S$, 500,1; m/z encontrada, 501,0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (s, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 6,94 – 6,82 (m, 2H), 6,46 (dd, *J* = 15,1, 1,7 Hz, 1H), 5,55 (dd, *J* = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 5,03 – 4,90 (m, 1H), 4,33 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,67 – 2,56 (m, 1H), 1,41 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 482: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 479 usando (*R*,*E*)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)prop-2-en-1-amina (Intermedio 36) en lugar de (2*E*)-3-(metilsulfonil)-2-propen-1-amina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}ClF_3N_4O_3S$, 526,1; m/z encontrada, 527,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 – 7,92 (m, 3H), 7,22 – 7,08 (m, 2H), 6,99 (dd, *J* = 15,2, 4,4 Hz, 1H), 6,90 (td, *J* = 5,8, 3,3 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 15,1, 1,8 Hz, 1H), 5,57 (dd, *J* = 6,0, 2,9 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 1H), 3,16 – 3,05 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,69 – 2,57 (m, 1H), 1,09 – 0.97 (m, 1H), 0.75 – 0.67 (m, 1H), 0.67 – 0.56 (m, 1H), 0.52 – 0.37 (m, 2H).

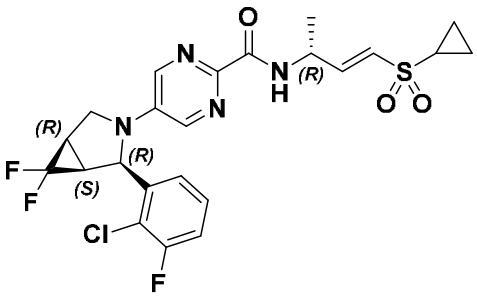
Ejemplo 483: 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 479 usando (*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (2*E*)-3-(metilsulfonil)-2-propen-1-amina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}ClF_3N_4O_3S$, 526,1; m/z encontrada,

527,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 1H), 7,29 (dt, *J* = 8,0, 5,6 Hz, 1H), 6,97 - 6,86 (m, 1H), 6,82 - 6,74 (m, 1H), 6,70 - 6,60 (m, 1H), 5,62 (dd, *J* = 5,8, 2,4 Hz, 1H), 4,78 (dt, *J* = 7,0, 5,7 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 1H), 3,26 (ddd, *J* = 11,9, 10,5, 6,1 Hz, 1H), 2,92 (dt, *J* = 11,1, 6,6 Hz, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,06 - 0.91 (m, 4H).

Ejemplo 484: 5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida.



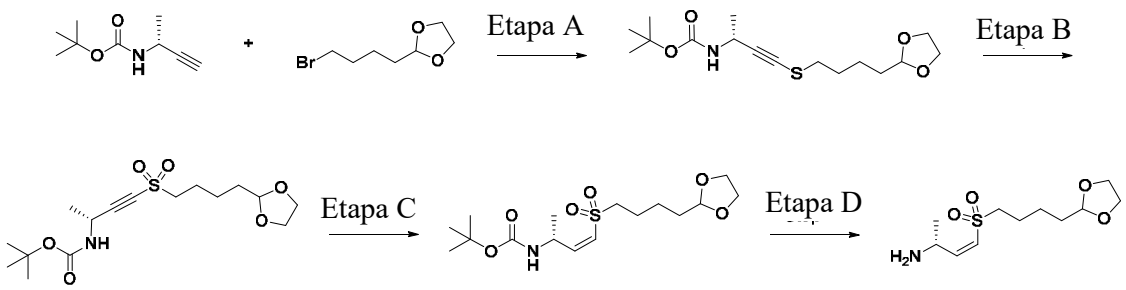
El compuesto de título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 479 usando ácido 5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxílico (Intermedio 137) en lugar de ácido 5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxílico y (*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-amina (Intermedio 37) en lugar de (2*E*)-3-(metilsulfonil)-2-propen-1-amina. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{22}ClF_3N_4O_3S$, 526,1; m/z encontrada, 527,2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,46 - 7,36 (m, 1H), 7,29 (dt, *J* = 8,1, 5,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 1H), 6,70 - 6,61 (m, 1H), 5,61 (dd, *J* = 5,9, 2,5 Hz, 1H), 4,77 (dt, *J* = 6,9, 5,8 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 2,92 (dt, *J* = 11,2, 6,2 Hz, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,04 - 0.91 (m, 4H).

Ensayo de acoplamiento de diana ELISA *in vitro* para PIK3CA

El acoplamiento de compuestos en PIK3CA se evaluó en lisado celular Jurkat mediante un ELISA intercalado.

Síntesis del sensor de biotina PIK3CA

(*R,Z*)-4-((4-(1,3-Dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-amina



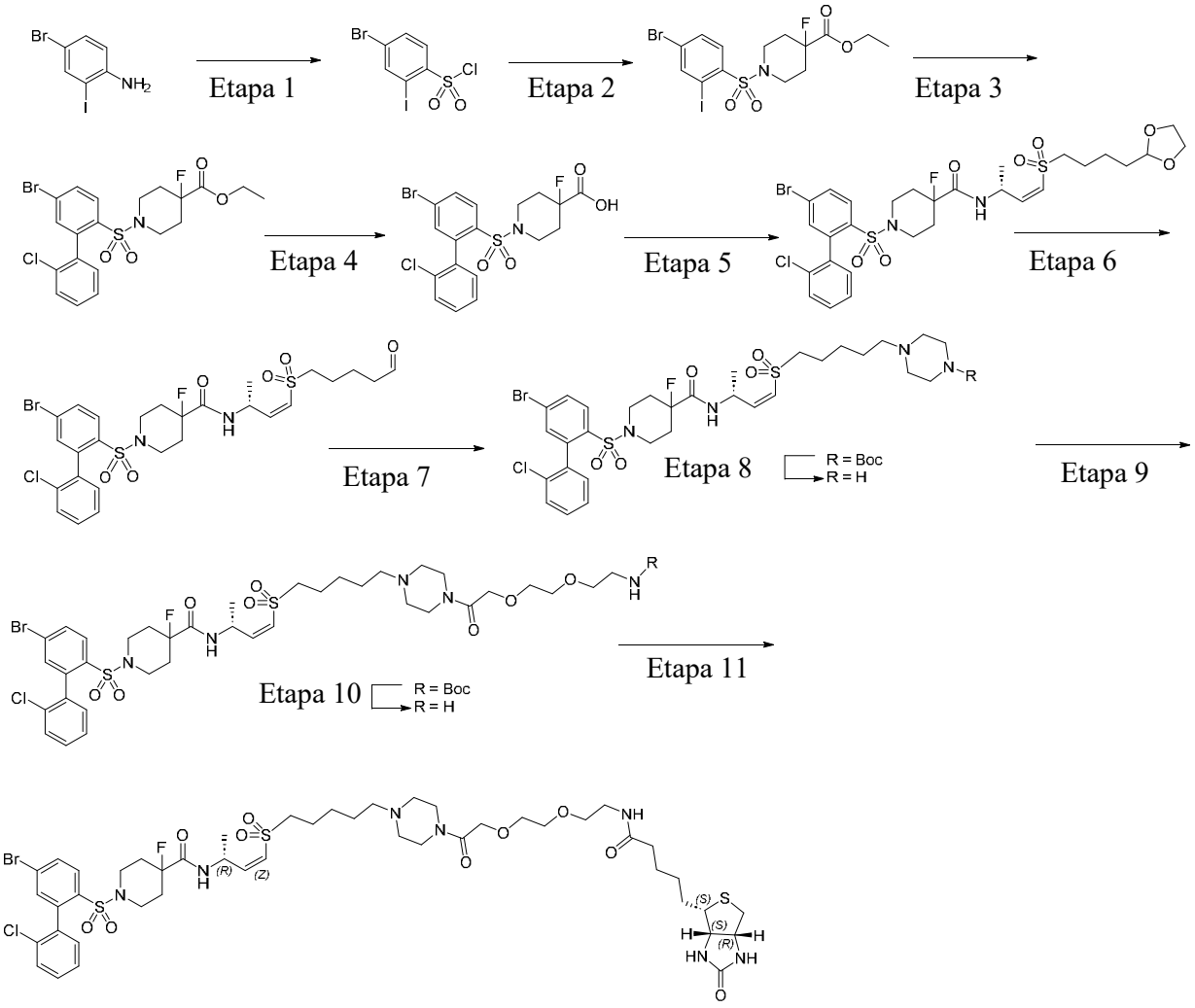
Etapa A: (*R*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)tio)but-3-in-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de (*R*)-but-3-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,90 g, 5,32 mmol, 1,0 eq) en THF (50 ml, 0,09 M) en nitrógeno a -70 °C se añadió lentamente 2,5 M de n-butillitio (4,7 ml, 11,7 mmol, 2,2 eq). La mezcla se agitó durante 1 h antes de añadir azufre (171 mg, 0,660 mmol, 0,12 eq), lo que provocó que la solución se volviera roja. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -70 °C y luego durante 30 min a 0 °C hasta que se completó el consumo de azufre (solución roja oscura). Se añadió 2-(4-bromobutil)-1,3-dioxolano (1,1 g, 5,32 mmol, 1,0 eq) en THF (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió cloruro de amonio ac. sat. y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por columna para dar (*R*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)tio)but-3-in-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 57 % de rendimiento).

Etapa B: (*R*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-in-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de (*R*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)tio)but-3-in-2-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,610 mmol, 1,0 eq) en acetato de etilo (2,0 ml, 0,3 M) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (262 mg, 1,52 mmol, 2,5 eq) a 0℃. La mezcla se dejó calentar hasta rt y se agitó durante 16 horas. La mezcla se vertió en Na_2SO_3 ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio ac. sat., se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto (*R*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-in-2-il)carbamato de *terc*-butilo (250 mg, rendimiento cuantificado) se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

Etapa C: (*R,Z*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de *terc*-butilo (*R*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-in-2-il)carbamato (250 mg, 0,690 mmol, 1,0 eq) en THF (3,0 ml, 0,23 M) se añadió Pd/C (250 mg) y la reacción se agitó a rt durante 30 minutos en H_2 (50 psi). La solución se filtró para obtener el producto bruto que se purificó por FCC (0-25 % de EtOAc en PE) para proporcionar (*R*,*Z*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (130 mg, 52 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa D: (*R,Z*)-4-((4-(1,3-Dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-amina. A una solución de (*R*,*Z*)-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-il)carbamato de *terc*-butilo (130 mg, 0,358 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (2,0 ml, 0,18 M) se añadió monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (82 mg, 0,430 mmol, 1,2 eq) y la reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. La solución bruta se evaporó para obtener la sal de ácido 4-metilbencenosulfónico de (*R*,*Z*)-4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-amina (160 mg, rendimiento cuantificado).

1-((5-Bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((*R,Z*)-4-((5-(4-(2-(2-(2-(5-((*3aS,4S,6aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3.4-*d*]imidazol-4-il)pentanamido)etoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (Sonda de biotina PIK3CA)



Etapa 1: Cloruro de 4-bromo-2-yodo-bencenosulfonil. A una solución de 4-bromo-2-yodo-anilina (1,0 g, 3,36 mmol, 1,0 eq) en HCl concentrado (15 ml) y ácido acético (5 ml, 0,088 M) se añadió $NaNO_2$ (254 mg, 1,1 eq) a 0 °C. Esta **mezcla 1** se agitó a 0 °C durante 1 hora. En un matraz separado, SO_2 se burbujeó a través del ácido acético (33 ml, 0,088 M) durante aproximadamente 10 min a 0 °C antes de añadir CuCl (99 mg, 0,3 eq). El SO_2 se burbujeó a través de la **mezcla 2** durante aproximadamente 10 min. **La mezcla 1** se añadió a la **mezcla 2** a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0-20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con metil *terc*-butil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio ac. sat. y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por FCC (PE:EtOAc 50:1) para dar cloruro de 4-bromo-2-yodo-bencenosulfonilo (4,0 g, 62 % de rendimiento) como un

aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H).

Etapa 2: 1-(4-bromo-2-yodo-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato de etilo. A una solución de cloruro de 4-bromo-2-yodo-bencenosulfonilo (3,6 g, 9,44 mmol, 1,0 eq) y clorhidrato de 4-fluoropiperidina-4-carboxilato de etilo (2,0 g, 9,44 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 ml, 0,94 M) se añadió trietilamina (2,86 g, 28,3 mmol, 3,0 eq) gota a gota a 0 °C. La reacción se agitó a rt durante 1 hora antes de inactivarse con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó por FCC para dar 1-(4-bromo-2-yodo-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato de etilo (4,3 g, 87 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 4,27 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,75 (dt, *J* = 13,0, 2,6 Hz, 2H), 3,18 (td, *J* = 12,8, 2,7 Hz, 2H), 2,12 - 2,31 (m, 2H), 1,99 - 2,08 (m, 2H), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 3: 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato de etilo. A una solución de 1-(4-bromo-2-yodo-fenil)sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato de etilo (878 mg, 1,69 mmol, 1,0 eq) en 1,4-dioxano (9,0 ml, 0,19 M) y 1 M de K_3PO_4 ac. (2,7 ml) se añadió ácido 2-clorofenilborónico (290 mg, 1,86 mmol, 1,1 eq) y tetraquis(trifenilfosfina) (195 mg, 0,169 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 80 °C en nitrógeno durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (PE:EtOAc 3:1) para dar 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato de etilo (400 mg, 47 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,01 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,9, 8,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,27 (m, 3H), 4,22 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,24 (br d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,07 (br d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 1H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,04 - 1,79 (m, 4H), 1,34 - 1,27 (m, 3H).

Etapa 4: Ácido 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico. Se tomaron 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxilato de etilo (460 mg, 0,911 mmol, 1,0 eq) y monohidrato de hidróxido de litio (115 mg, 2,73 mmol, 3,0 eq) en THF/agua (3:1, 8 ml, 0,11 M). La mezcla se agitó a rt durante 2 h antes de concentrarse y acidificarse con 6M HCl para ajustarse a pH 2-4. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar ácido 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (400 mg, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 5:(*R*,*Z*)-*N*-(4-((4-(1,3-Dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida. A una solución de (*R*,*Z*)-4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-amina, ácido 4-metilbencenosulfónico (153 mg, 0,352 mmol, 1,2 eq) en DCM (5,0 ml, 0,06 M) se añadió HATU (167 mg, 0,440 mmol, 1,5 eq) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,734 mmol, 2,5 eq). Después de 5 min, se añadió ácido 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (140 mg, 0,294 mmol, 1,0 eq) y la reacción se agitó a rt durante 2 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por prep-TLC (SiO_2, PE:EtOAc = 1:1) para dar (*R*,*Z*)-*N*-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (210 mg, rendimiento cuantificado).

Etapa 6: (*R*,*Z*)-1-((5-Bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-((5-oxopentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida. A una solución de (*R*,*Z*)-*N*-(4-((4-(1,3-dioxolan-2-il)butil)sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (210 mg, 0,290 mmol, 1,0 eq) en ácido trifluoroacético (3,0 ml, 0,02 M) se añadió HCl concentrado (0,6 ml) en nitrógeno. La reacción se agitó a rt durante 2 h antes de filtrarse y el filtrado se concentró para proporcionar (*R*,*Z*)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-((5-oxopentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (200 mg, 96 % de rendimiento).

Etapa 7: (*R*,*Z*)-4-(5-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)pentil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una solución de (*R*,*Z*)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-((5-oxopentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (200 mg, 0,300 mmol, 1,0 eq) en THF/DCE (1:1, 4,0 ml, 0,07 M) se añadió piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (66 mg, 0,354 mmol, 1,2 eq). Se añadió DIPEA hasta pH ~5 y la mezcla se agitó durante 5 min a rt. Se añadió $NaBH(OAc)_3$ (248 mg, 4,0 eq) y la mezcla se agitó a rt durante 1 hora. La reacción se inactivó con el agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de preparación para dar (*R*,*Z*)-4-(5-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)pentil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 64 % de rendimiento).

Etapa 8: (*R*,*Z*)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-((5-(piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida. A una solución de (*R*,*Z*)-4-(5-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)pentil)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 0,190 mmol, 1,0 eq) en acetonitrilo (2,0 ml, 0,09 M) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (39 mg, 0,230 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos antes de evaporar la solución para proporcionar (*R*,*Z*)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-((5-(piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (150 mg, rendimiento cuantificado), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 9: (*R*,*Z*)-(2-(2-(2-(4-(5-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)pentil)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)etoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo. A una solución de (*R*,*Z*)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-(4-((5-(piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (142 mg, 0,190 mmol, 1 eq) en DCM (5,0 ml, 0,04 M) se añadió HATU (108 mg, 0,280 mmol, 1,5 eq) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (83 µl, 0,470 mmol, 2,5 eq). Después de 5 min, se añadió ácido 2-[2-[2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etoxi]etoxi]acético (50 mg, 0,190 mmol, 1

eq) y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. extraído con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por prep-TLC para dar (*R*,*Z*)-(2-(2-(2-(4-(5-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)pentil)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)etoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (110 mg, 58 % de rendimiento).

Etapa 10:(*R*,*Z*)-*N*-(4-((5-(4-(2-(2-(2-Aminoetoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida. A una solución de ácido (*R*,*Z*)-(2-(2-(2-(4-(5-((3-(1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamido)but-1-en-1-il)sulfonil)pentil)piperazin-1-il)-2-oxoetoxi)etoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo (110 mg, 0,110 mmol, 1,0 eq) en MeCN (20 ml, 0,006 M) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (23 mg, 0,130 mmol, 1,2 eq). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h antes de que el disolvente se evaporara para proporcionar (*R*,*Z*)-*N*-(4-((5-(4-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (90 mg, 91 % de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 11: 1-((5-Bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-((5-(4-(2-(2-(2-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3.4-*d*]imidazol-4-il)pentanamido)etoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida. A una solución de (*R*,*Z*)-*N*-(4-((5-(4-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)-1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoropiperidina-4-carboxamida (88 mg, 0,098 mmol, 1,2 eq) en DCM (5,0 ml, 0,02 M) se añadió HATU (47 mg, 0,120 mmol, 1,5 eq) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (36 µL, 0,200 mmol, 2,5 eq). Después de 5 min, se añadió D-Biotina (20 mg, 0,082 mmol, 1,0 eq) y la reacción se agitó a er durante 2 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl ac. sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por prep-TLC para dar 1-((5-bromo-2'-cloro-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)-4-fluoro-*N*-((*R*,*Z*)-4-((5-(4-(2-(2-(2-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahidro-1*H*-

tieno[3.4-*d*]imidazol-4-il)pentanamido)etoxi)etoxi)acetil)piperazin-1-il)pentil)sulfonil)but-3-en-2-il)piperidina-4-carboxamida (**sonda de biotina PIK3CA**) (10,9 mg, 12 % de rendimiento). MS (ESI): masa calculada para $C_{47}H_{66}BrClFN_7O_{10}S_3$, 1119; m/z encontrada, 1120 $[M+H]^+$.

Ensayo bioquímico

Se generó una solución de **sonda de biotina PIK3CA** a 10 mM y se usó en las pruebas biológicas.

Reactivos	**Soluciones de trabajo con reactivos**	**Número de proveedor y catálogo**	**Conc. de reserva**
Amortiguador de revestimiento	10 ml 0,2 M de solución de carbonato de sodio anhidro (2,2 g/100 ml) 115 ml 0,2 M de solución de bicarbonato de sodio 375 ml de agua DI		
Anticuerpo de captura PIK3CA	Diluido en **amortiguador de revestimiento** 1:83	Señalación celular #4249S	
Amortiguador Tween 20 PBS 20X de 500 ml (**PBST**)		Thermo Fisher n°. 29352	
Amortiguador de bloqueo de Intercept (PBS)		Fisher Scientific #NC1660556	
Amortiguador de dilución	Mezcla 1:1 de **PBST** 1X y **amortiguador de bloqueo** de Intercept		

Conjugados de proteína HRP de alta sensibilidad Pierce NeutrAvidin (**Neutravidin HRP**)	Diluido en **amortiguador de dilución**	Thermo Scientific #PI31030	1:500
Sustrato quimioluminiscente SuperSignal West Pico PLUS (**sustrato HRP**)		Thermo Fisher n°. 34580	1:1 A/B

Protocolo de tratamiento: El lisado celular Jurkat se generó a partir de sedimentos celulares congelados. Las células se descongelaron en hielo y se resuspendieron en solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS) fría (células 12 ml/300e^6) y luego se lisaron mediante sonicación con sonda (pulsos 12x3 segundos). El lisado Jurkat se sembró (50 µl/pocillo) en placas de PCR de 96 pocillos de Armadillo (número de catálogo de Termo Fisher AB2396). El lisado se trató con diluciones en serie de compuestos de prueba hasta 200 µM y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de la incubación del compuesto, se añadió la sonda de biotina PIK3CA a una concentración final de 500 nM y se mezcló el lisado mediante pipeteado suavemente y se incubó durante 1 hora adicional a temperatura ambiente. Luego, la mezcla se diluyó en 75 µl de amortiguador de dilución. La mezcla se centrifugó durante 5 minutos a 4122 g y se almacenó a -80 °C hasta la detección TE ELISA.

Detección TE ELISA: La cuantificación del TE PIK3CA se inició mediante el revestimiento de la placa ELISA (placas de inmunología Thermo Scientific White 384 pocillos; número de catálogo Thermo Fisher 460372). El anticuerpo de captura se diluyó en amortiguador de siembra (1:83) y se añadió a la placa ELISA, 20 µl/pocillo, durante toda la noche a 4 °C. La placa se lavó dos veces con PBST, 100 µl/pocillo, y se bloqueó con la adición de amortiguador de bloqueo (100 µl/pocillo, 1 hora a temperatura ambiente). Durante el bloque, se descongeló el lisado tratado y la sonda etiquetada. Después del bloque, se retiró el amortiguador del bloqueo y se añadió el lisado descongelado a la placa ELISA, 30 µl/pocillo, durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Después de la incubación del lisado, la placa de ensayo se lavó 3

veces con PBST, 100 µl/pocillo. Luego se diluyó la Neutravidina-HRP (1:500 en amortiguador de dilución) y se añadió durante 1 hora a temperatura ambiente, 20 µl/pocillo. Después de la incubación, la placa de ensayo se lavó 4 veces con PBST, se añadieron 100 µl/pocillo, sustrato HRP a la placa, 20 µl/pocillo y se leyó la señal de luminiscencia (lector de placa Clariostar). Para cada compuesto se determinó la potencia del acoplamiento diana (TE_{50}) usando Graphpad Prism.

El compromiso diana representativo de Elisa se presenta en la **Tabla 2,**

N.° de ejemplo	**Nombre de IUPAC**	**Ensayo de compromiso diana de Elisa (µM)**
1	4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,178
2	4-((*R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,339
3	4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,333
4	4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,190
5	4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,728
6	4-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,480
7	4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,680
8	4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,470

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
9	4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,058
10	(*E*)-4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida	0,610
11	4-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,150
12	4-((*R*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,094
13	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida	0,930
14	2-Fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,260
15	2-Fluoro-4-((**R*)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,150
16	2-Fluoro-4-((**S*)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	1,70
17	4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2,6-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,100
18	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida	0,150
19	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**R*)-2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida	0,080

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
20	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**S*)-2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)benzamida	0,830
21	2-Fluoro-4-(2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,320
22	2-Fluoro-4-((**S*)-2-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,220
23	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)benzamida	0,120
24	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**S*)-2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)benzamida	0,082
25	2-Fluoro-4-(3-(2-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,960
26	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,450
27	5-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,100
28	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,063
29	(*S*,*E*)-4-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-(3-(metilsulfonil)alil)benzamida	0,075
30	3-Fluoro-5-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,810

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
31	5-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,650
32	5-((**R*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,270
33	5-((**S*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	6,00
34	3-Fluoro-5-(2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,400
35	3-Fluoro-5-((**R*)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,130
36	3-Fluoro-5-((**S*)-2-(2-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	3,45
37	2-Fluoro-4-(2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,290
38	2-Fluoro-4-((**R*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,120
39	2-Fluoro-4-((**S*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	2,60
40	2-Fluoro-4-((2**R*,4**S*)-2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,120
41	2-Fluoro-4-((2**R*,4**S*)-4-metil-2-fenilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,360

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
42	2-Fluoro-4-((2*S*,4*R*)-2-(2-fluorofenil)-4-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	5,00
43	2-Fluoro-4-((2*S*,4*R*)-4-metil-2-fenilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	7,80
44	3-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)picolinamida	0,180
45	3-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*S*)-2-(*o*-tolil)piperidin-1-il)picolinamida	0,200
46	5-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,230
47	5-((*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,200
48	5-((*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	10,0
49	3-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)picolinamida	0,550
50	3-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*S*)-2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)picolinamida	0,210
51	5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,420
52	5-((*S*)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,200

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
53	5-((*R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	9,70
54	4-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,283
55	4-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,385
56	4-((*R)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,380
57	4-((*S)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,270
58	4-((*R)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,140
59	4-((*S)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	1,00
60	5-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,380
61	5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,250
62	4-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,230
63	4-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,120

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
64	4-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	1,00
65	4-((*R)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,066
66	4-((*S)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	2,20
67	4-(3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,380
68	4-((*S)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,230
69	4-((*R)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	5,00
70	4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,520
71	4-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,880
72	4-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,280
73	4-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,078
74	4-((*S)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,081

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
75	4-((*R)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	4,10
76	4-(2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,430
77	4-((*R)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,220
78	4-((*S)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,970
79	4-((*S)-2-(3-Cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,170
80	4-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,067
81	4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,760
82	4-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,970
83	4-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-dimetilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,690
84	4-(3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,450
85	4-((*S)-3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,310

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
86	4-((*R)-3-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,550
87	5-(2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,450
88	5-((*S)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,210
89	5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,044
90	4-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,047
91	4-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	2,40
92	2-Fluoro-4-((*R)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,150
93	2-Fluoro-4-((*S)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	5,10
94	4-((*S)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2,5-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,160
95	4-((*R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-2,5-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	10,0
96	5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,130

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
97	5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,590
98	5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	1,60
99	4-((*S)-3-(2,4-Diclorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,170
100	4-((*R)-3-(2,4-Diclorofenil)morfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	6,50
101	4-((*R)-1-(2-Clorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,420
102	4-((*S)-1-(2-Clorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	2,70
103	6-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,041
104	6-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,930
105	5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,130
106	5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,120
107	5-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,260

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
108	5-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	1,20
109	5-((*S)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,068
110	4-((*R)-2-(2-Clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	1,00
111	4-((*S)-2-(2-Clorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	12,0
112	4-((*S)-1-(2-Clorofenil)-3-oxoisoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,190
113	4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,130
114	4-((*S)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	5,22
115	4-((*R)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,066
116	4-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,810
117	4-(2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,770
118	4-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-2-ciano-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,320

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
119	4-(3-(2-Clorofenil)tiomorfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,200
120	4-(2-(2,5-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	1,00
121	4-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,220
122	4-((**S*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,130
123	5-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,990
124	4-(2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,310
125	4-((**R*)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,190
126	4-((**S*)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	3,70
127	4-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,260
128	4-((**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R,E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,130
129	4-(2-(2,4-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,710

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
130	5-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,280
131	5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,220
132	5-((**S*)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,740
133	5-((**R*)-2-(2-Clorofenil) piperidin-1-il)-*N*-((*R*, *E*)-4-(metilsulfonil) but-3-en-2-il) pirimidina-2-carboxamida	0,020
134	5-((**S*)-2-(2-Clorofenil) piperidin-1-il)-*N*-((*R*, *E*)-4-(metilsulfonil) but-3-en-2-il) pirimidina-2-carboxamida	0,600
135	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,017
136	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,130
137	4-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(etilsulfonil)but-3-en-2-il)-2-fluorobenzamida	0,085
138	5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,410
139	5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,057
140	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,033

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
141	4-(*rac*-(2**R*,4**R*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,350
142	4-((2**S*,4**S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,160
143	4-(*rac*-(2**S*,4**R*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxi-4-metilpirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,170
144	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,060
145	5-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,035
146	5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,033
147	5-((**S*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,490
148	5-(2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,400
149	5-((**R*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,150
150	5-((**S*)-2-(2,6-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	4,30
151	5-(2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,290

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
152	5-((*S)-2-(2,3-Difluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,170
153	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	0,200
154	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*S)-2-(*o*-tolil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	0,100
155	5-(2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,760
156	5-((*R)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,270
157	5-((*S)-2-(2,4-Dimetilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	4,70
158	5-(3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,320
159	5-((*S)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,120
160	5-((*R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	5,26
161	5-(2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,270
162	5-((*R)-2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,120

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
163	5-((*S)-2-(2-Fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,10
164	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	0,280
165	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*R)-2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	0,170
166	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((*S)-2-(2-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	2,90
167	5-(2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,950
168	5-((*R)-2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,520
169	5-((*S)-2-Ciclohexilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	17,0
170	5-(2-(2,3-Diclorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,140
171	5-((*S)-2-(2,3-Diclorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,066
172	5-((*R)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,260
173	5-((*S)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,180

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
174	5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,180
175	5-((**S*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,096
176	5-((**R*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	6,50
177	5-((**S*)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,270
178	5-((**R*)-3-(2-Cloro-4-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	7,80
179	5-((**R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,250
180	5-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,10
181	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,011
182	5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	3,60
183	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,011

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
184	6-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,033
185	5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,068
186	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,036
187	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(etilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,120
188	5-(2-(2-Fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,770
189	5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,360
190	5-((**R*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,190
191	5-(3-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,350
192	5-((**R*)-3-(2-Cloro-6-fluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,190
193	5-(3-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,230
194	5-((**R*)-3-(2-Cloro-3,6-difluorofenil)morfolino)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,110

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
195	5-((*S)-2-(2-Fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,360
196	5-((*R)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,041
197	5-((*S)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	2,60
198	5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,097
199	5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,550
200	5-(*rac*-(1*S,2*R,5*R)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,051
201	5-((1*S,2*R,5*R)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,023
202	5-((1*R,2*S,5*S)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,90
203	5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,098
204	5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,270
205	5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4,4-difluoropiperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,054

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
206	5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,034
207	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,016
208	5-(*rac*-(1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,092
209	5-((1**S*,2**S*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,490
210	5-((1**R*,2**R*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,067
211	5-(*rac*-(1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,390
212	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,200
213	5-(6-(2-Clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,130

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
214	5-((*R)-6-(2-Clorofenil)-4-oxa-7-azaspiro[2.5]octan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,074
215	5-((*R)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,025
216	5-((*S)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	2,20
217	5-(*rac*-(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,023
218	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,013
219	5-(5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,240
220	5-((*S)-5-(2-Clorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,120
221	5-(5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,420
222	5-((*R)-5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,068
223	5-((*S)-5-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1,4-oxazepan-4-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	3,90

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
224	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,290
225	6-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,150
226	6-((**R*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,170
227	6-((**S*)-2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,200
228	2-(2-(2-Clorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-5-carboxamida	0,500
229	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,110
230	6-((**S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,210
231	6-((**R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,2052
232	6-((**S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,770
233	6-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,860
234	6-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,570

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
235	6-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,150
236	6-((*R)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,740
237	6-((*S)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,660
238	5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,096
239	5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,80
240	6-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-5-fluoro-*N*-((*R*, *E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,150
241	5-((*S*)-2-(2-clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,100
242	5-((*S)-2-(2-Cloro-5-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,250
243	5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,049
244	5-((*S)-2-(2-Cloro-6-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,035
245	5-((*R)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,180

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
246	5-((*S)-2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,20
247	5-(2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,120
248	5-((*R)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,064
249	5-((*S)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,850
250	5-((*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,770
251	5-((*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,021
252	5-((*S)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,059
253	5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,038
254	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,90
255	5-((*R)-3-(2-Clorofenil)morfolino)-3-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,180

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
256	5-(*rac*-(2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,086
257	5-((2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,690
258	5-((2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,041
259	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,079
260	6-((**S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,033
261	6-((**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,082
262	4-((**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,120
263	4-((**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	2,90
264	4-((**R*)-2-(2,4-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,390
265	4-((**S*)-2-(2,4-Difluorofenil)piperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	2,80
266	3-Fluoro-5-((**S*)-2-(4-fluoro-2-metilfenil)piperidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,320

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
267	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**S*)-3-(2,3,4-trifluorofenil)morfolino)benzamida	0,540
268	2-Fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-((**R*)-3-(2,3,4-trifluorofenil)morfolino)benzamida	23,0
269	4-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,567
270	4-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Clorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,069
271	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,034
272	4-(*rac*-(1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,081
273	4-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,043
274	4-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-4-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,150
275	6-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-4-fluoro-fenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*E*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil)piridina-3-carboxamida	0,320

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
276	4-(2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,100
277	4-((2*S*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,044
278	4-((2*S*,4*R*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,064
279	4-((2**S*,4**S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,040
280	4-((2**S*,4**R*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	2,20
281	4-((2**R*,4**S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,084
282	4-(2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,300
283	4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,180
284	4-((**S*)-2-(2-Clorofenil)-4,4-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,780
285	5-((**R*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,140
286	5-((**S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,60

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
287	5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,120
288	5-(2-((**R*)-2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,062
289	5-(2-((**S*)-2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	2,90
290	5-(3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,240
291	5-((**R*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)morfolino)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,100
292	6-(2-(2-Clorofenil)azepan-1-il)-4-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,300
293	4-(3-(2-Clorofenil)-1-oxidotiomorfolino)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,790
294	4-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,920
295	4-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-2,5-difluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	13,0
296	5-(2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,590
297	5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-oxopirrolidin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,290

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
298	4-(2-(2-Clorofenil)-4-oxopiperidin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,070
299	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,063
300	5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,720
301	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	69,0
302	4-((**R*)-2-(2-Clorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-2-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)benzamida	0,120
303	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-3-(trifluorometil)picolinamida	0,210
304	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,032
305	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,010
306	8-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)imidazo[1,2-a]piridina-5-carboxamida	0,130

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
307	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,014
308	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,350
309	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	14,0
310	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,007
311	*N*-((*R*,*E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida	0,032
312	*N*-((*R*,*E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida	3,00
313	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	31,0

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
314	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,120
315	*N*-((*R*,*E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida	0,033
316	*N*-((*R*,*E*)-4-(Ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)pirimidina-2-carboxamida	5,90
317	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,031
318	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	2,10
319	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Clorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,020
320	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,008

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
321	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,062
322	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	7,30
323	5-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,091
324	5-((1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,027
325	5-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	2,60
326	7-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-2H-indazol-4-carboxamida	0,180
327	5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	6,10
328	5-((3a*R*,4*R*,6a*S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,210

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
329	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-ciclopropilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,085
330	5-(2-(2-Clorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)picolinamida	0,970
331	5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,075
332	5-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropilpiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,20
333	5-((1*S*,3a*S*,6a*S*)-5-Acetil-1-(2-cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,120
334	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2-difluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,051
335	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2-metoxietil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,170
336	5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,160
337	5-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metilpiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	11,0

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
338	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-metilhexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,259
339	5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,085
340	5-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	4,20
341	(3a*S*,4*S*,6a*S*)-4-(2-cloro-3-fluorofenil)-5-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato de *terc*-butilo	0,170
342	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,390
343	5-((1*S*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(dimetilamino)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,160
344	5-((7*S*,9a*R*)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,037
345	5-((7*R*,9a*S*)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,20

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
346	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-6-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,305
347	5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,014
348	5-((**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,020
349	5-((**S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,044
350	5-((1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	3,34
351	5-((1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,014
352	(1**R*,2**R*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida	0,440
353	(1**S*,2**S*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida	18,0
354	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,052

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
355	*N*-((*R*,*E*)-4-(Metilsulfonil)but-3-en-2-il)-5-(2-(2-(trifluorometoxi)fenil)pirrolidin-1-il)pirazina-2-carboxamida	0,550
356	5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,042
357	5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,830
358	5-((**S*)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,028
359	5-((1**S*,2**R*,5**R*,6**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,095
360	5-((1**R*,2**S*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,50
361	(1**R*,2**S*,5**S*,6**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-*N*,*N*-dimetil-3-(5-(((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)carbamoil)pirazin-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida	0,320
362	5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,017
363	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	5,10

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
364	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,066
365	5-((3a**S*,4**R*,6a**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,013
366	5-((3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	7,43
367	5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,053
368	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	8,90
369	5-((1**R*,4**S*,5**R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,062
370	5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2,6-Difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,066
371	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2,6-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	5,50

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
372	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,120
373	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	7,90
374	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-6,6-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,150
375	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-Difluoro-2-(2-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	8,00
376	5-((*R*)-2-(2-Clorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,130
377	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,067
378	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	25,0
379	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-6-(Difluorometil)-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,210

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
380	5-((1*S*,3*S*,5*S*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,024
381	5-((1*S*,3*R*,5*S*)-3-(2-Cloro-3-fluorofenil)-2-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,061
382	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	3,70
383	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((metoxi-d_3)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,016
384	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	5,00
385	5-((*R*)-2-(2-Clorofenil)-2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,320
386	5-((*R*)-6-(2,3-Difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,095
387	5-((*S*)-6-(2,3-Difluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	7,70
388	5-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(2,3-Difluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,137

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
389	5-((3a*R,4*S,6a*S)-4-(2,3-Difluorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	46,0
390	5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	13,0
391	5-((1*R,2*R,5*S,6*R)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(ciclopropoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,031
392	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,098
393	5-((1*R,3a*S,6a*R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,086
394	5-((1*S,3a*R,6a*S)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(oxetan-3-il)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	23,0
395	5-((1*S,2*S,5*R,6*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,023
396	5-((1*R,3a*S,6a*R)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,081

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
397	5-((1*S*,3a*R*,6a*S*)-1-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetil)hexahidropirrolo[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	8,70
398	5-((*R*)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,030
399	5-((*S*)-6-(2-Cloro-3-fluorofenil)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	1,40
400	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	13,0
401	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,026
402	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	9,10
403	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,008
404	5-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,120

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
405	5-((1*R*,2*R*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	18,0
406	5-((rac-(1*R,2*S,5*S)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-oxa-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,170
407	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,014
408	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	19,0
409	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,073
410	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	17,0
411	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(cianometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,041

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
412	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	15,0
413	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(2-hidroxipropan-2-il)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,300
414	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-Ciano-2-(2,3-difluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,027
415	5-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,056
416	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,029
417	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,008
418	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,520
419	5-((1*R*,4*S*,5*R*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	5,10

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
420	5-((1*S*,4*R*,5*S*)-4-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,020
421	5-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-ciclopropil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,110
422	5-((1*S*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	4,10
423	5-((1*R*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-1-(metoximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,470
424	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,031
425	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-6,6-Difluoro-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	3,10
426	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	5,07
427	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-(fluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,020

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
428	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-6-Ciano-2-(3-fluoro-2-metilfenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,011
429	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	11,0
430	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-((difluorometoxi)metil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,040
431	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,70
432	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,009
433	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	5,24
434	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metoxi-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,024

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
435	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(3-Fluoro-2-metilfenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,017
436	5-((1*S*,2*S*,5*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6,6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,110
437	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,009
438	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-3-azabiciclo[3.2.0]heptan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,40
439	5-((*R*)-1-(2,3-Difluorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,700
440	5-((*S*)-1-(2,3-Difluorofenil)isoindolin-2-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,070
441	5-((*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,075
442	5-((*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-4-metil-5-oxopiperazin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	20,0
443	4-(Difluorometil)-5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	3,30

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
444	4-(Difluorometil)-5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2,3-difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,028
445	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,089
446	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	7,80
447	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,061
448	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	20,0
449	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-6-(trifluorometil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	1,00
450	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	7,80

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
451	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,160
452	5-((1*S*,2*S*,5*R*,6*S*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	64,0
453	5-((1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-2-(3-Cloropiridin-2-il)-6-ciano-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,260
454	5-((7*R*,9a*R*)-7-(2-Cloro-3-fluorofenil)hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,170
455	5-((2*R*,4*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,210
456	5-((2*S*,4*S*)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	16,0
457	5-((2*S*,4*R*)-2-(2,3-Difluorofenil)-4-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,310
458	5-((*S*)-2-(3-Fluoro-2-metoxifenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,470
459	5-((2*S*,5*R*)-2-(2-Clorofenil)-5-metilpirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,059

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
460	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)-4-(trifluorometil)nicotinamida	0,220
461	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,690
462	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-2-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,280
463	5-((1**S*,2**R*,5**R*)-2-(2-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,071
464	5-((1**R*,2**S*,5**S*)-2-(2-Fluorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	7,30
465	6-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)nicotinamida	0,063
466	5-((**R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,029
467	5-((**S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)pirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	2,10
468	5-((3a**S*,4**R*,6a**R*)-4-(2-Clorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,027
469	5-((3a**R*,4**S*,6a**S*)-4-(2-Clorofenil)tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*c*]pirrol-5(3*H*)-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	12,0

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
470	5-((2*R*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,190
471	5-((2*S*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-metoxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,096
472	5-((2*S*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,130
473	5-((2*R*,4*S*)-2-(2-Clorofenil)-4-hidroxipirrolidin-1-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirazina-2-carboxamida	0,220
474	5-((*S*)-2-(2-Clorofenil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,075
475	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,011
476	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-metil-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,400
477	5-((1*R*,2*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	1,20
478	5-((1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6-metil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,010

N.° de ejemplo	Nombre de IUPAC	Ensayo de compromiso diana de Elisa (μM)
479	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*E*)-4-(metilsulfonil)alil)pirimidina-2-carboxamida	0,019
480	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(metilsulfonil)pent-1-en-3-il)pirimidina-2-carboxamida	0,170
481	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*S*,*E*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,870
482	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-1-ciclopropil-3-(metilsulfonil)alil)pirimidina-2-carboxamida	0,230
483	5-((1*R*,2*S*,5*S*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,011
484	5-((1*S*,2*R*,5*R*)-2-(2-Cloro-3-fluorofenil)-6,6-difluoro-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-((*R*,*E*)-4-(ciclopropilsulfonil)but-3-en-2-il)pirimidina-2-carboxamida	0,450

Análisis de fosfo-AKT (S473) *in vitro*

La actividad funcional de los compuestos para inhibir el pAKT se evaluó en líneas celulares H358 como se indica a continuación.

Materiales

Completar medios

FBS, catálogo de Corning n.° 35-010-CV

Anti-Anti, catálogo de Gibco n.° 15240-062

Placa de 96 pocillos, catálogo Corning n.° 3610

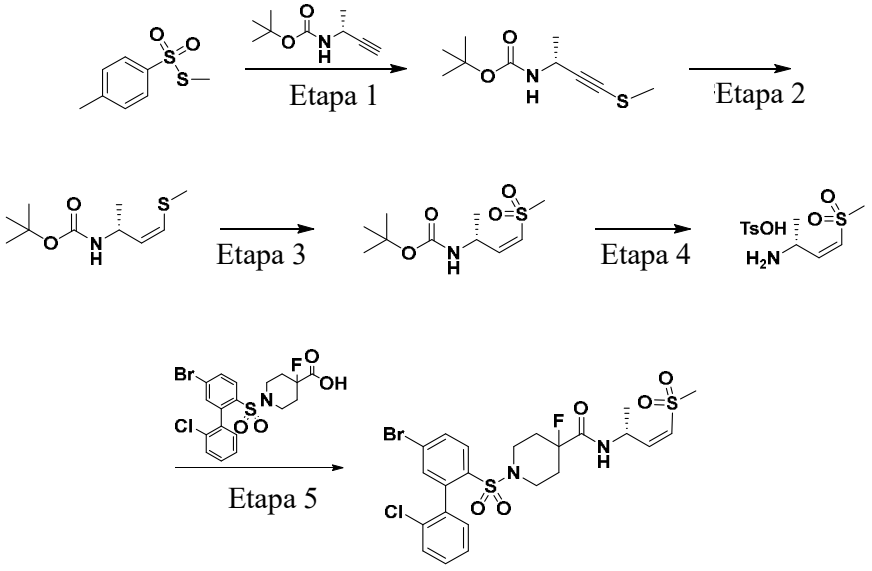
TrypLE, catálogo de Gibco n.° 12604013

Kit HTRF fosfo-AKT(S473), catálogo Cisbio n.° 64AKSPET

Las células se separaron del matraz de cultivo de tejidos con TrypLE. Las células se sedimentaron a 500 xg durante 5 min, se retiró TrypLe y luego se resuspendieron en el volumen necesario de medio + 1 % de FBS para dar la densidad celular apropiada (17.500 células/ml para FaDu; 20.000 células/ml para H358). Se dispensaron 100 µl de pocillo/suspensión celular en la placa de 96 pocillos mientras se mantenían los pocillos externos de la placa libres de células y se llenaron con PBS para evitar la evaporación de los pocillos interiores. La placa se incubó a 37 °C y se dejó adherir durante toda la noche. Las células se trataron con una respuesta a la dosis del compuesto y se incubaron a 37 °C durante 30 minutos. A continuación, las células se procesaron y se evaluaron los niveles de pAKT(S473) siguiendo las especificaciones del kit Cisbio HTRF.

Se usó 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida como estándar interno para que el ensayo normalice la Imáx y la inhibición absoluta de pAKT para 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida varía del 40-89 % para la línea celular H358.

Síntesis de 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida



Etapa 1: *N*-[(*R*)-1-metil-3-metilsulfanil-prop-2-inil]carbamato de *terc*-butilo. Se añadió gota a gota solución de *n*-butillitio (40 ml, 99,3 mmol, 2,1 eq) a una solución de *N*-[(1*R*)-1-metilprop-2-inil]carbamato de *terc*-butilo (8,0 g, 47,3 mmol, 1,0 eq) y *N*,*N*,*N*,*N*-tetrametiletilenodiamina (5,5 g, 47,3 mmol, 1,0 eq) en THF anhidro (30 ml, 0,24 M) a 0 °C en N_2. Después de 30 minutos, se añadió 1-metil-4-metilsulfanilsulfonil-benceno (10 g, 49,6 mmol, 1,1 eq) en THF (80 ml, 0,60 M) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl ac. sat. a 0 °C luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (PE:EtOAc = 5:1) para proporcionar *N*-[(*R*)-1-metil-3-metilsulfanil-prop-2-inil]carbamato de *terc*-butilo (9,0 g, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,65 - 4,76 (m, 1H) 4,50 - 4,63 (m, 1H) 2,37 (s, 3H) 1,46 (s, 9H) 1,39 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Etapa 2: *N*-[(*Z* ,*R*)-1-metil-3-metilsulfanil-alil]carbamato de *terc*-butilo. *N*-[(*R*)-1-metil-3-metilsulfanil-prop-2-inil]carbamato de *terc*-butilo (3,0 g, 13,9 mmol, 1,0 eq), catalizador Lindlar (900 mg) y hexeno (6 ml) se recogieron en metanol (30 ml, 0,46 M). La mezcla se agitó en H_2 (30 psi) a 25 °C durante 3 h antes de filtrarse. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por FCC sobre sílice (PE:EtOAc = 3:1) para proporcionar *N*-[(*Z,R*)-1-metil-3-metilsulfanil-alil]carbamato de *terc*-butilo (2,6 g, 86 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 5,96 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,43 (dd, *J* = 8,0, 9,5 Hz, 1H), 4,63 - 4,34 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Etapa 3: *N*-[(*Z*,*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]carbamato de *terc*-butilo. A una solución de *N*-[(*Z*,*R*)-1-metil-3-metilsulfanil-alil]carbamato de *terc*-butilo (2,6 g, 12,0 mmol, 1,0 eq) en DCM (10 ml, 1,2 M) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (6,2 g, 35,9 mmol, 3,0 eq) en porciones durante 5 min. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h antes de diluirse con Na_2SO_3 ac. sat. y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (PE:EtOAc = 1:1) para proporcionar *N*-[(*Z*,*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]carbamato de *terc*-butilo (2,4 g, 79 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,31 - 6,22 (m, 1H), 6,21 - 6,11 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,19 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 4:(*R,Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina. *N*-[(*Z*,*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]carbamato de *terc*-butilo (2,4 g, 9,47 mmol, 1,0 eq) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (1,8 g, 9,47 mmol, 1,0 eq) se recogieron en ACN (30 ml, 0,32 M). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 h. Después del enfriamiento a rt, la reacción se concentró al vacío para proporcionar (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (3,0 g, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (br s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,75 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 9,6, 11,2 Hz, 1H), 5,09 (br s, 2H), 4,95 - 4,75 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,31 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Etapa 5: 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida. Se combinaron ácido 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-piperidina-4-carboxílico (500 mg, 1,05 mmol, 1,0 eq), (*R*,*Z*)-4-(metilsulfonil)but-3-en-2-amina (438 mg, 1,36 mmol, 1,3 eq), $T_3P^®$ (1,67 g, 2,62 mmol, 2,5 eq), y *N*,*N*-diisopropiletilamina (407 mg, 3,15 mmol, 3,0 eq) en DCM (5,0 ml, 0,21 M). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h antes de diluirse con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por FCC en sílice (0-50 % de EtOAc en

PE) para proporcionar 1-[4-bromo-2-(2-clorofenil)fenil]sulfonil-4-fluoro-*N*-[(*Z*,1*R*)-1-metil-3-metilsulfonil-alil]piperidina-4-carboxamida (428 mg, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI): masa calculada para $C_{23}H_{25}BrClFN_2O_5S_2$, 606; m/z encontrada, 607 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,37 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,99 - 7,92 (m, 1H), 7,92 - 7,86 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 4,1 Hz, 2H), 6,45 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 6,28 (dd, *J* = 9,5, 11,1 Hz, 1H), 5,44 - 5,27 (m, 1H), 3,21 - 3,05 (m, 5H), 2,79 - 2,69 (m, 1H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,02 - 1,61 (m, 4H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H).

Los datos bioquímicos representativos para la inhibición del pAKT se presentan en la **Tabla 3,**

N.° de ejemplo	**IC_{50} de pAKT H358 (μM)**	**Imáx de pAKT H358 (% de control)**
1	0,168	82,0
2	0,088	98,9
4	0,311	110,6
5	0,386	95,4
6	0,138	104,6
7	0,722	112,6
8	0,441	128,3
9	0,029	66,2
10	0,399	69,2
12	0,071	72,1
13	0,742	100,3
14	0,163	60,7
15	0,107	88,7
16	0,590	65,5
17	0,043	79,2

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
18	0,072	92,5
19	0,078	90,1
20	0,572	81,1
21	0,354	56,6
22	0,150	48,4
23	0,191	70,5
24	0,115	86,6
25	0,758	64,4
26	0,451	113,8
27	0,149	97,7
28	0,074	98,9
29	0,033	76,2
30	0,155	96,8
31	0,639	94,9
32	0,093	77,1
33	0,940	80,1
34	0,412	99,3
35	0,274	96,8
36	0,338	68,5
37	0,783	106,1
38	0,093	86,1
39	0,910	82,3
40	0,137	75,5
41	0,429	70,6
42	2,03	42,3

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
43	>5,0	--
44	0,311	86,5
45	0,186	102,5
46	0,316	102,4
47	0,247	51,4
48	2,39	49,1
49	0,630	103,0
50	0,202	94,8
51	>5,0	--
52	0,231	98,9
53	>5,0	--
54	0,289	67,0
55	0,168	108,1
56	0,159	61,1
57	0,166	98,1
58	0,084	78,9
59	0,367	94,6
60	0,298	113,9
61	0,144	102,4
62	0,032	80,1
63	0,067	61,8
64	0,150	48,4
65	0,050	75,9
66	1,73	57,5
67	0,169	69,2

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
68	0,119	67,3
69	>5,0	--
70	0,127	74,3
71	>5,0	--
72	0,214	93,7
73	0,049	76,4
74	0,056	92,6
75	1,38	51,1
76	0,141	60,6
77	0,076	65,7
78	0,271	78,9
79	0,086	86,6
80	0,059	86,2
81	0,319	84,3
82	0,254	65,8
83	0,249	85,2
85	0,113	65,1
86	0,240	72,2
88	0,283	82,7
89	0,041	98,6
90	0,017	88,0
91	0,813	70,0
92	0,086	55,4
93	>5,0	--
94	0,121	82,7

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
95	>5,0	--
96	0,080	101,7
97	0,483	96,6
98	1,64	79,8
99	0,065	61,1
100	>5,0	--
101	0,035	80,7
102	0,274	85,5
103	0,035	54,3
104	0,567	47,1
105	0,066	110,7
106	0,036	112,4
107	0,173	88,3
108	0,566	70,9
109	0,045	88,7
110	0,561	51,9
111	>5,0	--
112	0,213	74,2
115	0,030	79,4
119	0,227	101,8
120	0,700	51,2
121	0,229	96,8
122	0,149	88,8
123	0,602	85,1
124	0,273	77,7

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
125	0,117	60,7
126	1,40	82,6
127	0,241	90,5
128	0,104	86,9
129	0,381	58,9
131	0,145	88,7
132	0,459	99,1
133	0,038	106,5
134	0,691	97,2
135	0,017	111,3
136	0,085	89,7
137	0,050	68,8
138	0,311	103,7
140	0,031	100,8
142	0,294	93,9
143	0,303	104,3
144	0,076	100,8
145	0,066	98,3
146	0,028	108,8
147	0,329	112,3
148	0,603	103,3
149	0,208	111,4
150	1,91	71,0
151	0,469	106,9
152	0,170	111,4

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
153	0,445	103,1
154	0,192	113,8
155	0,735	102,5
156	0,321	102,8
157	2,25	52,3
158	0,356	102,5
159	0,094	100,4
160	1,96	66,6
161	0,355	106,5
162	0,140	105,7
163	0,871	101,1
164	0,398	102,3
165	0,147	102,8
166	1,57	111,6
167	0,725	109,9
168	0,487	110,3
169	1,13	57,7
170	0,099	108,1
171	0,078	105,9
172	0,183	118,1
173	0,126	110,7
175	0,115	104,5
176	2,39	69,0
177	0,302	105,2
178	1,77	72,6

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
179	0,203	102,6
180	0,614	104,1
181	0,013	112,8
182	1,89	94,5
183	0,014	111,5
184	0,051	107,1
186	0,045	114,8
187	0,154	116,8
188	1,07	112,4
190	0,148	97,5
192	0,186	104,6
194	0,140	106,5
195	0,513	99,9
196	0,070	110,2
197	>5,0	--
198	0,075	99,3
199	0,295	100,5
201	0,029	107,6
202	1,45	107,5
204	0,509	108,8
205	0,099	109,7
207	0,031	106,6
209	0,766	103,1
210	0,119	101,5
212	0,366	108,7

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
214	0,099	107,8
215	0,031	109,4
216	1,49	93,7
218	0,017	112,9
219	0,340	90,0
220	0,264	91,8
222	0,093	100,4
223	2,15	72,7
224	0,098	87,0
225	0,113	86,4
226	0,121	81,9
227	0,125	92,1
228	0,333	78,1
229	0,134	80,0
230	0,168	46,9
231	0,219	61,9
232	0,501	61,9
233	0,408	75,0
234	0,350	74,6
235	0,132	87,7
236	0,454	76,7
237	0,436	74,2
238	0,099	102,3
239	0,705	81,3
240	0,056	68,9

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
241	0,098	107,8
242	0,124	91,3
243	0,036	110,3
244	0,042	108,7
245	0,145	108,2
246	0,460	125,9
247	0,098	103,4
248	0,065	99,7
249	0,540	99,7
250	0,394	100,1
251	0,022	100,3
252	0,090	100,6
253	0,036	110,9
254	1,08	91,0
255	0,384	94,8
257	0,613	111,7
258	0,051	109,8
259	0,078	108,7
260	0,029	89,9
261	0,058	63,7
262	0,050	86,0
263	>5,0	--
264	0,215	70,9
265	1,35	46,6
266	0,179	90,9

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
267	0,211	81,4
268	>5,0	--
269	0,170	95,5
270	0,044	95,1
271	0,069	107,9
272	0,045	76,4
273	0,014	90,4
274	0,059	92,4
275	0,167	82,6
276	0,088	64,4
277	0,026	93,7
278	0,051	88,1
279	0,052	106,6
280	1,86	95,9
281	0,210	105,3
282	0,213	65,1
283	0,102	63,8
284	0,320	77,3
285	0,105	97,3
287	0,701	74,4
288	0,072	109,2
289	1,83	82,9
291	0,155	97,7
292	0,047	20,2
293	1,07	112,6

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
294	0,836	80,7
295	>5,0	--
297	0,483	101,9
298	0,144	94,8
299	0,114	111,1
300	0,856	106,2
301	>5,0	--
302	0,082	90,2
303	0,107	74,6
304	0,081	111,7
305	0,016	109,4
306	0,068	96,2
307	0,020	106,2
308	0,299	108,8
309	>5,0	--
310	0,044	101,8
311	0,042	118,6
312	1,64	90,9
313	1,34	28,7
314	0,225	99,3
315	0,076	114,7
316	2,63	38,4
317	0,064	108,4
318	3,19	70,6
319	0,029	106,8

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
320	0,010	103,3
321	0,097	104,9
322	1,76	29,8
323	0,123	106,9
324	0,020	108,4
325	0,695	69,3
326	0,160	97,2
327	1,22	63,1
328	0,179	102,4
329	0,148	119,3
330	0,724	96,3
331	0,091	116,8
332	0,441	100,9
333	0,804	111,6
334	0,081	124,5
335	0,221	121,3
336	0,105	119,4
337	>5,0	--
338	0,224	110,0
339	0,136	105,3
340	1,82	68,9
341	0,267	112,1
342	1,77	84,1
343	0,259	107,9
344	0,072	110,3

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
345	1,29	85,7
346	0,210	71,5
347	0,027	102,8
348	0,031	105,1
349	0,055	115,6
350	1,08	51,9
351	0,028	110,5
352	0,832	113,0
353	>5,0	--
354	0,070	114,2
355	0,402	88,7
356	0,019	103,8
357	0,297	104,6
358	0,018	109,8
359	0,172	96,6
360	0,923	57,4
361	0,417	101,9
362	0,028	115,8
363	2,29	57,4
364	0,096	112,9
365	0,024	108,7
366	1,61	42,3
367	0,052	116,3
368	2,02	52,6
369	0,080	106,5

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
370	0,081	106,3
371	0,709	43,8
372	0,160	93,2
373	>5,0	--
374	0,209	112,6
375	>5,0	--
376	0,297	103,1
377	0,118	108,3
378	0,448	23,9
379	0,321	104,8
380	0,024	104,4
381	0,049	103,3
382	1,19	68,5
383	0,025	104,1
384	0,792	70,8
385	0,352	99,3
386	0,078	104,7
387	1,59	58,2
388	0,126	107,5
389	>5,0	--
390	0,882	61,6
391	0,025	107,3
392	0,210	107,1
393	0,155	112,0
394	>5,0	--

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
395	0,027	112,6
396	0,113	114,6
397	1,99	65,2
398	0,023	104,3
399	0,788	102,6
400	0,546	25,7
401	0,039	111,2
402	2,25	38,5
403	0,013	111,9
404	0,271	111,1
405	>5,0	--
406	0,513	112,1
407	0,024	113,6
408	>5,0	--
409	0,140	114,3
410	>5,0	--
411	0,085	107,4
412	>5,0	--
413	0,429	97,7
414	0,040	112,0
415	0,042	106,3
416	0,048	103,6
417	0,027	109,6
418	0,787	103,1
419	1,22	80,3

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
420	0,013	103,5
421	0,077	95,8
422	1,82	42,7
423	0,369	41,2
424	0,038	117,9
425	1,40	68,0
426	>5,0	--
427	0,032	115,2
428	0,023	120,7
429	>5,0	--
430	0,088	113,7
431	0,994	98,8
432	0,014	108,2
433	2,17	55,3
434	0,017	115,5
435	0,017	103,2
436	0,155	104,7
437	0,011	101,3
438	0,729	84,2
439	0,785	78,0
440	0,045	93,2
441	0,094	112,8
442	1,94	58,5
443	0,679	59,2
444	0,023	103,2

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
445	0,087	101,3
446	2,05	39,3
447	0,116	107,6
448	2,41	24,9
449	0,470	99,5
450	1,26	37,7
451	0,195	105,5
452	>5,0	--
453	0,470	106,1
454	0,123	97,6
455	0,109	105,4
456	3,09	37,2
457	0,318	124,9
458	0,279	92,7
459	0,038	105,4
460	0,075	73,9
461	0,482	64,9
462	0,170	80,2
463	0,141	121,5
464	2,08	54,4
465	0,091	51,0
466	0,063	111,3
467	0,768	90,2
468	0,042	108,8
469	1,25	37,7

N.° de ejemplo	IC_{50} de pAKT H358 (μM)	Imáx de pAKT H358 (% de control)
470	0,156	105,3
471	0,123	107,7
472	0,323	111,1
473	0,435	112,6
474	0,121	85,0
475	0,019	114,5
476	0,435	108,5
477	1,61	92,7
478	0,013	109,8
479	0,023	103,7
480	0,183	107,2
481	0,691	120,2
482	0,146	90,4
483	0,012	111,3
484	0,359	111,7

Se entiende que los ejemplos y modalidades descritos en la presente descripción son solo con fines ilustrativos y que varias modificaciones o cambios a la luz de los mismos se sugerirán a los expertos en la técnica y deben incluirse dentro del espíritu y el alcance de esta solicitud y el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente descripción se incorporan por la presente como referencia en su totalidad para todos los fines.