

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 855 499**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74 (2006.01)
C07D 239/42 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01)
C07D 271/07 (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.02.2015 PCT/GB2015/050480**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15124932**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.02.2015 E 15706517 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2021 EP 3107898**

54 Título: **Ciclopentanos 1,2-sustituídos como antagonistas de los receptores de orexina**

30 Prioridad:

20.02.2014 EP 14156011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.09.2021

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED
(100.0%)
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**FIELDHOUSE, CHARLOTTE;
GLEN, ANGELA;
MAINE, STEPHANIE;
FUJIMOTO, TATSUHIKO y
ROBINSON, JOHN STEPHEN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 855 499 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

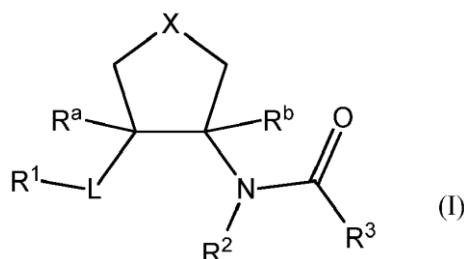
DESCRIPCIÓN

Ciclopentanos 1,2-sustituídos como antagonistas de los receptores de orexina

- 5 La presente invención se refiere a derivados de amida, procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapia, particularmente en el tratamiento o la prevención de afecciones asociadas con el receptor sub-tipo 1 de orexina.
- Los péptidos de orexina (orexina A y orexina B, OxA y OxB), también denominados hipocretinas, fueron descubiertos en 1998 por dos grupos (Sakurai y col, Cell, 1998, 92, 573 y De Lecea y col., Proc. Nat. Acad. Sci., 1998, 95, 322). Estos neuropéptidos se derivan del precursor común pre-pro-orexina y se producen en el hipotálamo lateral. OxA es un residuo de 33 aminoácidos que tiene una potencia similar tanto en los Ox1R (receptores de orexina 1) como en los Ox2R (receptores de orexina 2), mientras que OxB se compone de 28 aminoácidos y se une selectivamente al Ox2R.
- 15 Se cree que los receptores de orexina participan en el comportamiento alimentario (Sakurai y col., Cell, 1998, 92, 573) y también en la regulación de la arquitectura del sueño (Chemelli y col., Cell, 1999, 98, 437). Más recientemente, se ha demostrado que los receptores de orexina participan en la excitación, la recompensa, el aprendizaje y la memoria (Harris et al., Trends Neurosci., 2006, 29, 571).
- 20 WO 2003/099276 describe una amplia clase de compuestos, que incluye determinadas amidas, que son útiles como inhibidores del factor Xa para tratar trastornos tromboembólicos. Chem Abs 2000:45655; Archiv der Pharmazie, 2000, vol. 333 (1), páginas 17-26; y WO 2008/038841 describen compuestos que comprenden un resto de ciclopentilo 1,2 disustituído o un resto heterocíclico saturado de 5 miembros 1,2 disustituído. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2012, vol. 22, páginas 3890-3894; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2014, vol. 24, páginas 1201-1208; British Journal of Pharmacology, 2014, vol. 171, páginas 283-293 y Pharmaceutical Patent Analyst, 2012, vol. 1(3), páginas 329-346 describen ciertos antagonistas de los receptores de orexina.

Se ha descubierto actualmente una clase de compuestos que son antagonistas de los receptores de orexina. Además, determinados compuestos de la invención presentan selectividad para el receptor de orexina 1 sobre el receptor de orexina 2.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona, de esta manera, un compuesto de fórmula



35 donde

- R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₃, alcoxycarbilamino C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, cicloalquilamino -NR⁴R⁵, C₃-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₃, alquilcarbonilamino C₁-C₃, sulfonamido (-SO₂NH₂), alquilsulfonilo C₁-C₃, alquilsulfonilamino C₁-C₃ y -C(O)NR⁶R⁷;
- L representa un enlace, CH₂, O o NR¹²;
- R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;
- 45 R^b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;
- X representa CH₂, CHF o CF₂;
- R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;
- R³ representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, todos opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alquilenilo C₂-C₄, alquilcarbonilo C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₃, cicloalquilo -NR⁸R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆ o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando el propio grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆;
- 50 R⁴ y R⁵ representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo

C₃-C₆, o R⁴ y R⁵ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₃;

5 R⁶ y R⁷ representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶ y R⁷ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno e hidroxilo;

10 R⁸ y R⁹ representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁸ y R⁹ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₃;

15 R¹⁰ y R¹¹ representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno e hidroxilo; y

R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o una cadena de alquileo C₂-C₃ que se une a R¹ para formar un anillo de 5 o 6 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se exprese lo contrario, un grupo sustituyente "alquilo" o un resto alquilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos/restos alquilo C₁-C₈ incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

30 Un grupo sustituyente "alqueno" o un resto alqueno en un grupo sustituyente se refiere a un grupo alquilo insaturado que tiene uno o más enlaces dobles. Los ejemplos de grupos/restos alqueno C₂-C₆ incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1,4-hexadienilo.

Un grupo/resto sustituyente "cicloalquilo" es un anillo de hidrocarbilo saturado que contiene, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

35 Un grupo/resto sustituyente "haloalquilo" o "haloalcoxi" comprende al menos un átomo de halógeno, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro o cinco átomos de halógeno. Algunos ejemplos de grupos/restos haloalquilo C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆ incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

40 Se entenderá que si R⁴ and R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros, el anillo heterocíclico puede contener uno o más (por ejemplo, uno o dos) heteroátomos del anillo adicionales (por ejemplo, átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre), además del átomo de nitrógeno al cual R⁴ y R⁵ están unidos. Sin embargo, se apreciará que la invención no abarca ninguna estructura de anillo inestable ni ningún enlace O-O, O-S o S-S. De haber un sustituyente presente en el anillo, puede estar acoplado a cualquier átomo adecuado del anillo. Los ejemplos de tales anillos heterocíclicos incluyen restos azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piperazino, 1,4-azetiano, azepano y 1,4-oxazepano. Comentarios similares son relevantes con respecto a R⁶ y R⁷, R⁸ y R⁹, y R¹⁰ y R¹¹, cuando forman un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros.

50 Un grupo "heteroarilo" es un grupo arilo de 5 o 6 miembros en el cual se reemplazan de 1 a 4 átomos de carbono del anillo por heteroátomos independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. El grupo heteroarilo puede enlazarse a cualquier átomo del anillo adecuado (es decir, en cualquier carbono o heteroátomo del sistema de anillo heteroarilo).

55 Cuando se describe cualquier resto o grupo en la fórmula (I) como opcionalmente sustituido, se apreciará que el resto o grupo puede encontrarse ya sea no sustituido o sustituido mediante uno o más sustituyentes específicos. Se apreciará que la cantidad y la naturaleza de los sustituyentes se seleccionará con el fin de evitar combinaciones estéricamente no deseadas.

60 R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros sustituidos opcionalmente por al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), alquilo

C₁, C₂ o C₃, alcoxi C₁, C₂ o C₃, alcoxycarbonilo C₁, C₂ o C₃, alcoxycarbonilamino C₁, C₂ o C₃, halcoalquilo C₁, C₂ o C₃, haloalcoxi C₁, C₂ o C₃, cicloalquilamino -NR⁴R⁵, C₃-C₆ (ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino o ciclohexilamino), alquilcarboniloxi C₁, C₂ o C₃, alquilcarbonilamino C₁, C₂ o C₃, sulfonamido, alquilsulfonilo C₁, C₂ o C₃, alquilsulfonilamino C₁, C₂ o C₃ y -C(O)NR⁶R⁷.

5

R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros. Este grupo heteroarilo R¹ comprende uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos heteroaromáticos monocíclicos de 6 miembros incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo y tetrazinilo.

10

En una realización de la invención, R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre (como piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo), estando el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes, independientemente seleccionados de entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), alquilo C₁, C₂ o C₃, alcoxi C₁, C₂ o C₃, alcoxycarbonilo C₁, C₂ o C₃, alcoxycarbonilamino C₁, C₂ o C₃, halcoalquilo C₁, C₂ o C₃, haloalcoxi C₁, C₂ o C₃, cicloalquilamino -NR⁴R⁵, C₃-C₆ (ciclopropilamino, ciclobutilamino, ciclopentilamino o ciclohexilamino), alquilcarboniloxi C₁, C₂ o C₃, alquilcarbonilamino C₁, C₂ o C₃, sulfonamido, alquilsulfonilo C₁, C₂ o C₃, alquilsulfonilamino C₁, C₂ o C₃ y -C(O)NR⁶R⁷.

20

En otra realización, R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de entre nitrógeno y oxígeno (como piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo), estando el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁, C₂ o C₃, alcoxi C₁, C₂ o C₃, alcoxycarbonilo C₁, C₂ o C₃, alcoxycarbonilamino C₁, C₂ o C₃, halcoalquilo C₁, C₂ o C₃, haloalcoxi C₁, C₂ o C₃, cicloalquilamino -NR⁴R⁵, C₃-C₆, alquilcarboniloxi C₁, C₂ o C₃, alquilcarbonilamino C₁, C₂ o C₃, sulfonamido, alquilsulfonilo C₁, C₂ o C₃, alquilsulfonilamino C₁, C₂ o C₃ y -C(O)NR⁶R⁷.

25

En una realización adicional, R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene como los únicos heteroátomos del anillo uno o dos átomos de nitrógeno del anillo (tales como piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo), estando el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno, dos, tres o cuatro (particularmente uno o dos) sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno (particularmente flúor, cloro y bromo), ciclopropilo, alquilo C₁, C₂ o C₃ (particularmente metilo, etilo e isopropilo), alcoxi C₁, C₂ o C₃ (particularmente metoxi), haloalquilo C₁, C₂ o C₃ (particularmente trifluorometilo) y haloalcoxi C₁, C₂ o C₃ (particularmente trifluorometoxi).

35

En aun otra realización, R¹ representa cualquiera de los siguientes restos o se selecciona de entre un grupo que contiene dos o más de tales restos en cualquier combinación:

- (i) 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
- (ii) 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
- (iii) 5-(trifluorometiloxi)piridin-2-ilo,
- (iv) 6-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
- (v) 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo,
- (vi) 5-cloropiridin-2-ilo,
- (vii) 5-bromopiridin-2-ilo,
- (viii) 3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
- (ix) 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
- (x) 3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
- (xi) 5-bromo-3-metoxipiridin-2-ilo,
- (xii) 3-metilo-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
- (xiii) 5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo,
- (xiv) 5-etilpirimidin-2-ilo,
- (xv) 5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo,
- (xvi) 5-cloropirazin-2-ilo,
- (xvii) 5-(etil)pirazin-2-ilo,
- (xviii) 5-(ciclopropil)pirazin-2-ilo,
- (xix) 5-(isopropil)pirazin-2-ilo,
- (xx) 3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo,
- (xxi) 3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo,
- (xxii) 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo, y
- (xxiii) 3-isopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo.

60

En una realización, R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros monosustituido, estando el sustituyente preferiblemente unido en la posición para con respecto al punto de unión del resto -L-, o el anillo de cinco miembros en el caso donde el resto -L- representa un enlace.

5 En una realización de la invención, L representa CH₂, O o NR¹².

En una realización adicional, L representa NR¹².

R^a y R^b representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁, C₂ o C₃ o haloalquilo
10 C₁, C₂ o C₃.

En una realización, R^a y R^b representan, cada uno, un átomo de hidrógeno.

En otra realización, uno de R^a y R^b representa un átomo de hidrógeno y el otro de R^a y R^b representa un grupo alquilo
15 C₁ (es decir, metilo) o haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo).

En una realización adicional, R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y R^b representa un átomo de hidrógeno.

20 X representa CH₂, CHF o CF₂.

En una realización, X representa CH₂.

R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ o cicloalquilo C₃-C₆ (ciclopropilo,
25 ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo).

En una realización, R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo cicloalquilo C₃-C₆.

En otra realización, R² representa un átomo de hidrógeno.

30

R³ representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, todos opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, ciano, o alquilo C₁, C₂ o C₃, haloalquilo C₁, C₂ o C₃, hidroxialquilo C₁, C₂ o C₃, alcoxi C₁, C₂ o C₃, haloalcoxi C₁, C₂ o C₃, alqueno C₂, C₃ o C₄, alquilcarbonilo C₁, C₂ o C₃,
35 C₃, alcocarbonilo C₁, C₂ o C₃, cicloalquilo -NR⁸R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), cicloalquiloxi C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), cicloalquilmetilo C₃-C₆ (ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilometilo o ciclohexilmetilo) o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando el propio grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄ o C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆, o
40 C₁-C₄, o C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂.

R³ representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros. Este grupo heteroarilo R³ comprende uno o más, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro, heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de tales grupos heteroarilos de 5 o 6 miembros incluyen pirrolilo, imidazolilo,
45 pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo y tetrazinilo.

El grupo fenilo o heteroarilo R³ puede estar opcionalmente sustituido por al menos un grupo sustituyente heteroarilo de 5 o 6 miembros. El término grupo sustituyente "heteroarilo", tal como se utiliza en el presente contexto, comprende
50 un total de 5 o 6 átomos del anillo, de los cuales uno, dos, tres o cuatro átomos del anillo son heteroátomos seleccionados independientemente de entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de tales grupos sustituyentes heteroarilo incluyen pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo y tetrazinilo.

55

En una realización de la invención, R³ representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre (tales como piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo), todos opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, ciano, o alquilo C₁, C₂ o C₃, haloalquilo C₁, C₂ o C₃, hidroxialquilo C₁, C₂ o C₃, alcoxi C₁, C₂ o C₃, haloalcoxi C₁, C₂ o C₃, alqueno C₂, C₃ o C₄, alquilcarbonilo C₁, C₂ o C₃, alcocarbonilo C₁, C₂ o C₃, cicloalquilo -NR⁸R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃-C₅, cicloalquiloxi C₃-C₅, cicloalquilmetilo C₃-C₅ o un grupo heteroarilo
60

de 5 o 6 miembros (tales como triazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo e imidazolilo), estando el propio grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo C₁-C₆, o C₁-C₄ o C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₆, o C₁-C₄, o C₁-C₂.

5

En otra realización, R³ representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre (tales como, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo), todos opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de entre flúor, cloro, bromo, alquilo C₁, C₂ o C₃, haloalquilo C₃, C₂ o C₃, alcoxi C₁, C₂ o C₃, haloalcoxi C₁, C₂ o C₃, ciclopropilo, -NR⁸R⁹ (por ejemplo, piperidinilo), o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros (tales como triazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, pirimidinilo e imidazolilo), estando el propio grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.

10

15 En una realización adicional, R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por uno, dos o tres (particularmente uno o dos) sustituyentes independientemente seleccionados de entre flúor, cloro, alquilo C₁, C₂ C₃, alcoxi C₁, C₂ o C₃ o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros (tales como triazolilo, pirazolilo, oxadiazolilo y pirimidinilo), estando el propio grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂, preferiblemente metilo.

20

En aun otra realización, R³ representa cualquiera de los siguientes restos o se selecciona de entre un grupo que contiene dos o más de tales restos en cualquier combinación:

- 25 (i) 2-fluorofenilo,
 (ii) 2-clorofenilo,
 (iii) 2-metilfenilo,
 (iv) 2-ciclopropilfenilo,
 (v) 2-metoxifenilo,
 (vi) 2-etoxifenilo,
 30 (vii) 2-(difluorometoxi)fenilo,
 (viii) 3-metilfenilo,
 (ix) 3-metoxifenilo,
 (x) 2,6-difluorofenilo,
 (xi) 2,6-diclorofenilo,
 35 (xii) 2,6-dimetoxifenilo,
 (xiii) 2,6-dietoxifenilo,
 (xiv) 2-etoxi-5-metilfenilo,
 (xv) 2,5-dimetoxifenilo,
 (xvi) 2-fluoro-6-metoxifenilo,
 40 (xvii) 5-fluoro-2-metoxifenilo,
 (xviii) 3-fluoro-2-metoxifenilo,
 (xix) 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenilo,
 (xx) 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xxi) 5-metil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilo,
 45 (xxii) 5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xxiii) 5-fluoro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilo,
 (xxiv) 5-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xxv) 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo,
 (xxvi) 2-(pirimidin-2-il)fenilo,
 50 (xxvii) 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenilo,
 (xxviii) 2-(1*H*-pirazol-1-il)fenilo,
 (xxix) 2-(1*H*-imidazol-1-il)fenilo,
 (xxx) 2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilo,
 (xxxi) 2-(pirimidin-2-il)-5-fluorofenilo,
 55 (xxxii) 2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xxxiii) 2-metoxi-5-metilfenilo,
 (xxxiv) 2-cloro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xxxv) 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,
 (xxxvi) 5-trifluorometil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 60 (xxxvii) 2-fluoro-6-(pirazol-1-il)fenilo,
 (xxxviii) 5-fluoro-2-(pirazol-1-il)fenilo,
 (xxxix) 5-metil-2-(pirazol-1-il)fenilo,

- (xl) 2-bromo-6-metoxifenilo,
 (xli) 2-metoxi-6-(pirazol-1-il)fenilo,
 (xlii) 5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xliii) 3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 5 (xliv) 5-trifluorometil-2-(1*H*-3-triazol-1-il)fenilo,
 (xlv) 5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilo,
 (xlvi) 2,3-difluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xlvii) 5-ciclopropil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xlviii) 5-cloro-2-(pirazol-1-il)fenilo,
 10 (xlix) 3,5-difluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (l) 2-(difluorometil)fenilo,
 (li) 2-(trifluorometil)fenilo,
 (lii) 3,6-difluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (liii) 2-ciclopropil-6-fluorofenilo,
 15 (liv) 2-(5-etoxipirimidin-2-il)fenilo,
 (lv) 3-(pirimidin-2-il)piridin-2-ilo,
 (lvi) 3-etoxi-6-metilpiridin-2-ilo,
 (lvii) 3-(pirazol-1-il)piridin-2-ilo,
 (lviii) 3-(piperidin-1-il)piridin-2-ilo,
 20 (lix) 3-(trifluorometoxi)piridin-2-ilo,
 (lx) 3-(etoxi)piridin-2-ilo,
 (lxi) 3-(ciclopropil)piridin-2-ilo,
 (lxii) 3-cloropiridin-2-ilo,
 (lxiii) 3-bromopiridin-2-ilo,
 25 (lxiv) 3-metoxipiridin-2-ilo,
 (lxv) 3-(propan-2-iloxi)piridin-2-ilo,
 (lxvi) 6-bromo-3-metoxipiridin-2-ilo,
 (lxvii) 3-metoxi-6-metilpiridin-2-ilo, y
 (lxviii) 3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-ilo.

30 En aun otra realización adicional, cuando R³ representa un grupo fenilo sustituido o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros (tales como, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo), el o los sustituyentes son independientemente cualquiera de los siguientes restos o están independientemente seleccionados de entre un grupo que contiene dos o más de tales restos en cualquier combinación:

- 35 (i) metilo,
 (ii) metoxi,
 (iii) etoxi,
 (iv) isopropiloxi,
 40 (v) difluorometoxi,
 (vi) trifluorometoxi,
 (vii) flúor,
 (viii) cloro,
 (ix) bromo,
 45 (x) difluorometilo,
 (xi) trifluorometilo,
 (xii) piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo),
 (xiii) triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo o 1,2,4-triazol-1-ilo),
 (xiv) pirazolilo (por ejemplo, pirazol-1-ilo),
 50 (xv) oxadiazolil,
 (xvi) 3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il,
 (xvii) 5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-ilo,
 (xviii) pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo),
 (xix) 5-etoxipirimidin-2-ilo,
 55 (xx) imidazolilo (por ejemplo, imidazol-1-ilo), y
 (xxi) ciclopropilo.

60 Cuando R³ representa un grupo fenilo sustituido o un grupo heteroarilo sustituido de 6 miembros, el o los sustituyentes se encuentran unidos, preferiblemente, en las posiciones orto y/o meta con respecto al punto de unión del resto de amida, -NR²C(O)-.

R⁴ y R⁵ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁, C₂ o C₃ o cicloalquilo

C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o R⁴ y R⁵ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, por ejemplo, uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo y alcoxi C₁, C₂ o C₃.

5

En un aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un único heteroátomo del anillo (que es el átomo de nitrógeno al cual R⁴ y R⁵ están unidos).

En un aspecto alternativo, el anillo heterocíclico saturado puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno u oxígeno.

10

En una realización, R⁴ y R⁵ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁, C₂ o C₃ o cicloalquilo C₃-C₆ o C₃-C₅ o C₅-C₆, en particular ciclopropilo, o R⁴ y R⁵ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre flúor, cloro, bromo, hidroxilo y metoxi.

15

En una segunda realización, R⁴ y R⁵ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno.

En una tercera realización, R⁴ y R⁵ representan, cada uno, un grupo alquilo C₁-C₃.

20

En una cuarta realización, uno de R⁴ y R⁵ representa un átomo de hidrógeno y el otro de R⁴ y R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃.

En una quinta realización, uno de R⁴ y R⁵ representa un grupo ciclopropilo y el otro de R⁴ y R⁵ representa un grupo alquilo C₁-C₃.

25

En una sexta realización, R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo azetidínico o pirrolidinilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre flúor, hidroxilo y metoxi.

30

R⁶ y R⁷ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁, C₂ o C₃ o cicloalquilo C₃-C₆ (ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), o R⁶ y R⁷ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, por ejemplo, uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo o yodo) e hidroxilo.

35

En un aspecto, el anillo heterocíclico saturado puede contener un único heteroátomo del anillo (que es el átomo de nitrógeno al cual R⁶ y R⁷ están unidos).

En un aspecto alternativo, el anillo heterocíclico saturado puede contener un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de entre un átomo de nitrógeno u oxígeno.

40

En una realización, R⁶ y R⁷ representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁, C₂ o C₃ o cicloalquilo C₃-C₆ o C₃-C₅ o C₅-C₆, en particular ciclopropilo, o R⁶ y R⁷ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre flúor, cloro, bromo e hidroxilo.

45

En una segunda realización, R⁶ y R⁷ representan, cada uno, un átomo de hidrógeno.

En una tercera realización, R⁶ y R⁷ representan, cada uno, un grupo alquilo C₁-C₃.

50

En una cuarta realización, uno de R⁶ y R⁷ representa un átomo de hidrógeno y el otro de R⁶ y R⁷ representa un grupo alquilo C₁-C₃.

En una quinta realización, uno de R⁶ y R⁷ representa un grupo ciclopropilo y el otro de R⁶ y R⁷ representa un grupo alquilo C₁-C₃.

55

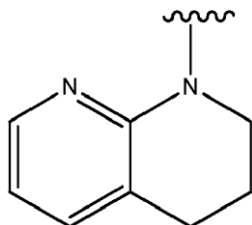
En una sexta realización, R⁶ y R⁷, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo azetidínico o pirrolidinilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre flúor e hidroxilo.

60

R⁸ y R⁹ se definen del mismo modo que R⁴ y R⁵ anteriormente.

R¹⁰ y R¹¹ se definen del mismo modo que R⁶ y R⁷ anteriormente.

R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o una cadena de alquileo C₂-C₃ que se une a R¹ para formar un anillo de 5 o 6 miembros. Así, por ejemplo, se puede formar el siguiente resto cuando R¹² representa una cadena de alquileo C₃ y R¹ representa un grupo piridin-2-ilo:



10 En una realización de la invención, R¹² representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

En otra realización, R¹² representa un átomo de hidrógeno.

En una realización preferida de la invención,

15

R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno, ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃ y haloalcoxi C₁-C₃;

L representa CH₂, O o NR¹²;

20

R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R^b representa un átomo de hidrógeno;

X representa CH₂ o CF₂;

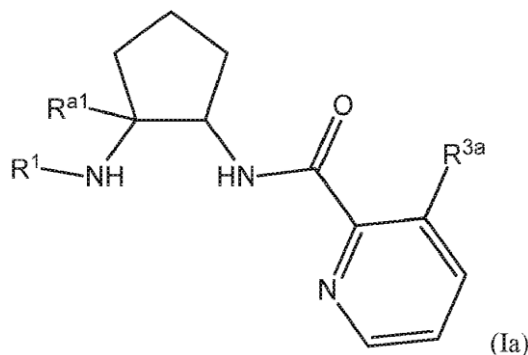
R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo ciclobutilo;

25

R³ representa un grupo fenilo o piridinilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, piperidinilo, o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando el propio grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por al menos un grupo alquilo C₁-C₂ o alcoxi C₁-C₂.

En otra realización preferida, la invención proporciona los compuestos de fórmula

30



donde

35

R¹ es como se definió anteriormente;

R³¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y

R^{3a} representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros.

En un aspecto, R^{3a} en la fórmula (Ia) representa un grupo triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazol-2-ilo) o pirimidinilo (por ejemplo, pirimidin-2-ilo).

40

Los ejemplos de los compuestos de la invención incluyen:

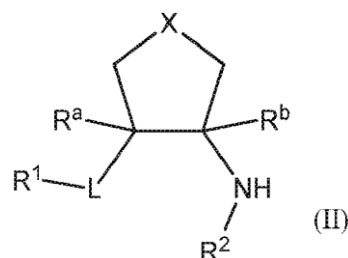
- N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-(4,4-difluoro-2-[[5(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida;
N-(4,4-difluoro-2-[[5(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida;
N-(4,4-difluoro-2-[[5(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida;
5 *N*-[(1*S*,2*S*)-4,4-difluoro-2-[[5 [(trifluorometoxi)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida;
N-[(1*S*,2*S*)-4,4-difluoro-2-[[3-fluoro-5-[(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida;
2-(5-etoxipirimidin-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
2-fluoro-6-metoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
10 *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidin-2-il)benzamida;
5-fluoro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidin-2-il)benzamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida;
2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
15 *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidin-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
20 *N*-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-2-metilciclopentil]-3-(pirimidin-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida;
25 *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidina-2-il)benzamida;
N-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(pirimidin-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
30 *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(pirimidin-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]amino]-4,4-difluorociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;

enantiómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

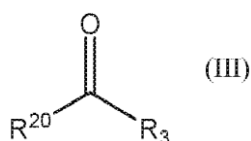
Cabe destacar que cada uno de los compuestos químicos enumerados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

La presente invención también proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, que comprende

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

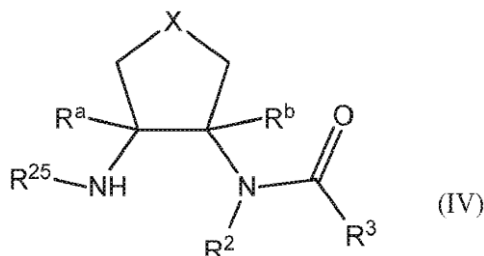


donde L, X, R^a , R^b , R^1 y R^2 se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



donde $R^{2^{\circ}}$ representa un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro) o un grupo hidroxilo y R^3 es como se define en la fórmula (I), o una sal (por ejemplo, una sal de clorhidrato) de la misma; o

- 5 (ii) cuando L representa NH o N(CH₃), hacer reaccionar un compuesto de fórmula



- 10 donde R^{25} representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y X, R^a , R^b , R^2 y R^3 son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V), $R^1 - LG^1$, donde LG^1 representa un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno) y R^1 es como se define en la fórmula (I);

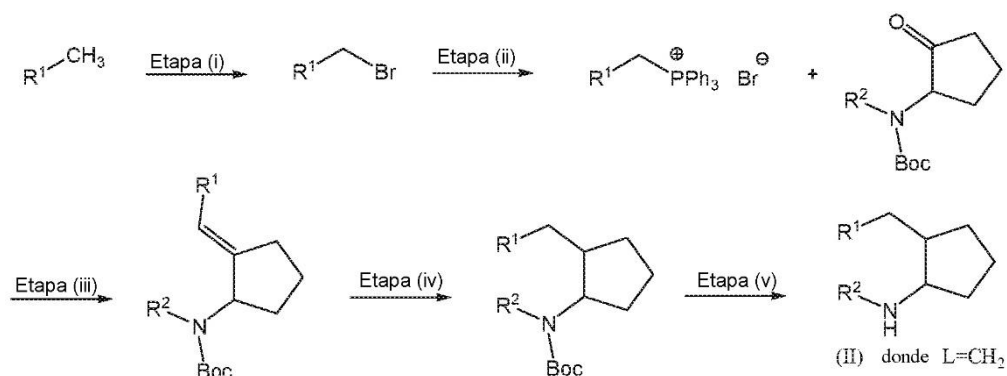
y después, opcionalmente, llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

- 15
- o convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
 - eliminar cualquier grupo protector
 - formar una sal farmacéuticamente aceptable.

- 20 El procedimiento (i) se puede llevar a cabo de forma conveniente mediante la combinación de la amina de fórmula (II) con un cloruro ácido de fórmula (III) en presencia de una base, tal como trietilamina o DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina), en un solvente, tal como diclorometano. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo a partir de la amina de fórmula (II) y un ácido carboxílico de fórmula (III) utilizando cualquiera de los reactivos de acoplamiento conocidos como EDC (1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y HOAt (7-aza-1-hidroxi-benzotriazol), con o HATU (3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio) con una base, tal como DIPEA. Otro
- 25 procedimiento consiste en activar el ácido carboxílico al correspondiente cloruro de ácido *in situ*, por ejemplo, con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalítica de DMF.

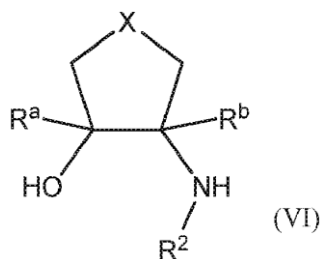
- 30 El procedimiento (ii) puede llevarse a cabo de forma conveniente mediante la mezcla del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (V) en un disolvente como DMSO, acetonitrilo o tolueno y, opcionalmente, en presencia de una base como DIPEA y con calentamiento convencional o utilizando irradiación de microondas.

- 35 Los compuestos de la fórmula (II) en los cuales L representa CH₂, X representa CH₂ y R^a y R^b son cada uno hidrógeno, pueden prepararse de acuerdo con el esquema más adelante. Es probable que el compuesto de bromometileno heterocíclico esté disponible a nivel comercial o se puede preparar mediante bromación del compuesto de metilo heterocíclico correspondiente utilizando, por ejemplo, *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoilo en tetracloruro de carbono a temperatura elevada. La reacción del compuesto de bromometileno heterocíclico con trifenilfosfina en tolueno a temperatura elevada proporcionará el bromuro de fosfonio correspondiente que, con el tratamiento con una base tal como *n*-butil litio en presencia de la cetona cíclica protegida por Boc, proporcionará el alqueno correspondiente. El alqueno puede reducirse mediante hidrogenación utilizando gas hidrógeno en presencia de un
- 40 catalizador como paladio sobre carbono. Por último, el grupo protector Boc puede retirarse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, hidrólisis ácida.



Boc = *tert*-butiloxicarbonilo

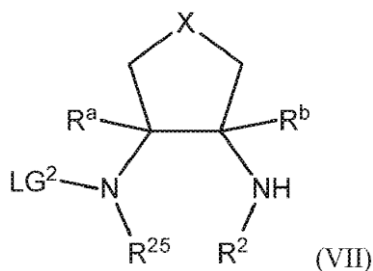
- 5 Los compuestos de la fórmula (II) en los cuales L representa un átomo de oxígeno pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula



- 10 donde X, R^a, R^b y R² son como se definen en la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente, en presencia de una base como hidruro de sodio.

Los compuestos de la fórmula (II) en los cuales L representa NH o N(CH₃) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula

15



en el cual LG² representa un grupo protector, como un grupo *tert*-butiloxicarbonilo, y X, R^a, R^b, R² y R²⁵ son como se definen anteriormente en la fórmula (IV), con un compuesto de fórmula (V) como se definió anteriormente.

20

Los compuestos de la fórmula (IV) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (III) seguido de la eliminación del grupo protector, LG², mediante el tratamiento con un ácido utilizando, por ejemplo, un ácido tal como ácido clorhídrico.

- 25 Los compuestos de las fórmulas (III), (V), (VI) y (VII) se encuentran comercialmente disponibles, se conocen ampliamente en la bibliografía o pueden prepararse mediante la utilización de técnicas conocidas.

Los expertos en la técnica comprenderán que en los procedimientos de la presente invención determinados grupos funcionales de los reactivos tales como los grupos fenol, hidroxilo o amino pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de la fórmula (I) puede implicar, en una etapa apropiada, la introducción y/o eliminación de uno o más grupos protectores.

30

La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado

por J.W.F McOmie, Plenum Press (1973) y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ª edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

- Los compuestos de la fórmula (I) anteriores se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferiblemente una sal de adición de ácido como una sal formiato, hemi-formiato, clorhidrato, bromhidrato, bencensulfonato (besilato), sacarina (por ejemplo, monosacarina), trifluoroacetato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, valerato, propanoato, butanoato, malonato, oxalato, 1-hidroxi-2-naftoato (xinafoato), metansulfonato o *p*-toluensulfonato.
- 10 En un aspecto de la invención, los compuestos de la fórmula (I) pueden tener una o más radiomarcadores. Dichos radiomarcadores pueden introducirse mediante el uso de reactivos que contienen radiomarcadores en la síntesis de los compuestos de la fórmula (I), o pueden introducirse mediante el acoplamiento de los compuestos de la fórmula (I) a restos quelantes capaces de unirse a un átomo de metal radioactivo. Dichas versiones radiomarcadas de los compuestos pueden utilizarse, por ejemplo, en estudios de imagenología para diagnósticos.
- 15 Salvo que se exprese lo contrario, cualquier átomo especificado en esta solicitud también puede ser un isótopo de dicho átomo. Por ejemplo, el término "hidrógeno" abarca ^1H , ^2H y ^3H . Del mismo modo, debe entenderse que los átomos de carbono incluyen ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C , debe entenderse que los átomos de nitrógeno incluyen ^{14}N y ^{15}N , y debe entenderse que los átomos de oxígeno incluyen ^{16}O , ^{17}O y ^{18}O .
- 20 En un aspecto adicional de la invención, los compuestos de la fórmula (I) pueden estar marcados de forma isotópica. Tal como se utiliza en esta solicitud, un compuesto «marcado de forma isotópica» es uno en el cual la abundancia de un núclido particular en una posición atómica en particular dentro de la molécula aumenta sobre el nivel en el que se produce de forma natural.
- 25 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales pueden encontrarse en forma de hidratos o solvatos que constituyen un aspecto de la presente invención. Tales solvatos pueden formarse con solventes orgánicos comunes que incluyen, de forma no taxativa, solventes alcohólicos, por ejemplo, metanol, etanol o isopropanol.
- 30 Cuando los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas estereoisoméricas, se entiende que la invención comprende el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (inclusive atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, inclusive los racematos. El uso de tautómeros y mezclas de los mismos también constituye un aspecto de la presente invención. Se desean particularmente las formas enantioméricamente puras.
- 35 Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales pueden encontrarse en forma amorfa o en una forma polimórfica, o una mezcla de cualquiera de los mismos, cada uno de los cuales constituye un aspecto de la presente invención.
- Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como productos farmacéuticos, en particular como antagonistas de los receptores de orexina, y pueden utilizarse en el tratamiento de
- 40 **la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos** (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis o trastorno esquizoafectivo); **demencia y otros trastornos cognitivos**; **trastornos de la ansiedad** (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno del estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad social, fobias incluida la agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, tricotilomanía o trastorno dismórfico corporal); **trastornos del estado de ánimo** (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos graves, trastornos bipolares incluido bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); **adicción**, que incluye la dependencia de sustancias (por ejemplo, cocaína, opiatos, cannabis o dependencia de los fármacos recetados), dependencia del alcohol, dependencia de la nicotina o trastornos de juego; **trastornos alimentarios** (por ejemplo, atracones, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa u obesidad); **trastornos del sueño** (por ejemplo, trastorno del sueño con movimientos oculares rápidos); **trastornos que se suelen diagnosticar en primera instancia en la infancia, niñez o**
- 50 **adolescencia** (por ejemplo, trastorno del déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, **síndrome del X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de la conducta disruptiva**); **síndrome de las piernas inquietas**; **dolor** (por ejemplo, dolor neuropático incluido dolor inducido por la quimioterapia o migraña); y **trastornos neurodegenerativos** (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o mal de Alzheimer).
- 55 Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para utilizar en terapias, en particular para el tratamiento de afecciones cuyo desarrollo o síntomas están vinculados con la actividad de los receptores de orexina.
- Por lo tanto, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente para preparar un medicamento para el
- 60 tratamiento de afecciones cuyo desarrollo o síntomas están vinculados con la actividad de los receptores de orexina.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, el término «terapia» incluye también «profilaxis» a menos que se indique expresamente lo contrario. Los términos “terapéutico” y “terapéuticamente” deben interpretarse en consecuencia.

- 5 Se espera que la profilaxis sea particularmente pertinente para el tratamiento de personas que hayan padecido un episodio previo del trastorno o afección en cuestión, o que, de otra manera, se considere que corran riesgo de contraerlo. Las personas que corren el riesgo de desarrollar un trastorno o afección en particular incluyen generalmente aquellas que poseen un historial familiar del trastorno o afección, aquellas que se ha identificado mediante pruebas genéticas o evaluaciones que son especialmente susceptibles a desarrollar el trastorno o afección,
10 o aquellas que se encuentran en la fase prodromal de un trastorno.

En particular, los compuestos de la invención (que incluyen las sales farmacéuticamente aceptables) se pueden utilizar en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme o trastorno equivoafectivo (p. ej., voces o alucinaciones), trastornos cognitivos (como demencia y problemas de aprendizaje), trastornos de la
15 ansiedad (como trastorno del estrés postraumático o trastornos de pánico) o adicción.

La invención también proporciona un procedimiento para tratar al menos un síntoma o afección asociada con la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (por ejemplo, trastorno psicótico, psicosis o trastorno esquizoafectivo); demencia y otros trastornos cognitivos; trastornos de la ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada,
20 trastorno del estrés postraumático, trastornos de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad social, fobias incluida la agorafobia, trastorno obsesivo compulsivo, tricotilomanía o trastorno dismórfico corporal); trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, trastornos depresivos, trastornos depresivos graves, trastornos bipolares incluido bipolar I y II, manía bipolar, depresión bipolar); adicción incluida la dependencia de sustancias (por ejemplo, cocaína, opiáceos, cannabis o dependencia de los fármacos recetados), dependencia del alcohol, dependencia de la nicotina o
25 trastornos de juego; trastornos alimenticios (por ejemplo, atracones, bulimia nerviosa, anorexia nerviosa u obesidad); trastornos del sueño (por ejemplo, trastorno del sueño con movimientos oculares rápidos); trastornos que se suelen diagnosticar en primera instancia en la infancia, niñez o adolescencia (por ejemplo, trastorno del déficit de atención, trastornos del espectro autista, síndrome de Rett, síndrome del X frágil, síndrome de Asperger y trastornos de la conducta disruptiva); síndrome de las piernas inquietas; dolor (por ejemplo, dolor neuropático incluido dolor inducido
30 por la quimioterapia o migraña); y trastornos neurodegenerativos (por ejemplo, enfermedad de Parkinson o mal de Alzheimer) que comprende la administración a una paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según se definió anteriormente.

Tales síntomas y afecciones incluyen, de forma no taxativa, ansiedad, agitación, hostilidad, pánico, un trastorno
35 alimenticio, un síntoma afectivo, un síntoma del estado de ánimo, un síntoma psicótico negativo y positivo asociado generalmente con trastornos psicóticos y neurodegenerativos.

Para los usos terapéuticos antemencionados, la dosificación administrada variará, desde luego, según el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, de inhalarse, la
40 dosificación diaria del compuesto de la invención puede encontrarse en el intervalo de 0,05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$). De manera alternativa, si el compuesto se administra por vía oral, la dosificación diaria del compuesto de la invención puede encontrarse en el intervalo de 0,01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

45 Los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden utilizarse por sí solos, pero generalmente se administran en forma de una composición farmacéutica en la cual la sal/compuesto de fórmula (I) (ingrediente activo) se asocia con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

50 Por lo tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de la
55 invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se definió anteriormente, con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas se describen, por ejemplo, en “harmaceutics - The Science of Dosage Form Design”, M. E. Aulton, Churchill Livingstone,
60 1988.

Los adyuvantes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones

farmacéuticas de la invención son los que se emplean convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica e incluyen, de modo no taxativo, azúcares, alcoholes de azúcares, almidones, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos
 5 vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato ácido disódico, fosfato ácido potásico, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por vía parenteral, por pulverización por inhalación, por vía rectal, por vía nasal, por vía bucal, por vía vaginal o mediante un depósito implantado. Se prefiere la administración oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable no tóxico convencional. El término parenteral, como se usa en esta invención, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa,
 15 intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. La suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica, mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes (tales como, por ejemplo, Tween 80)
 20 y de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los diluyentes y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. Con esta finalidad, se puede emplear cualquier aceite
 25 fijo no volátil, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, ya que son aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos y suspensiones y soluciones acuosas. Estas formas de dosificación se preparan de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También suelen agregarse agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. En el
 35 caso de la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. De así desearse, pueden agregarse determinados agentes edulcorantes, saborizantes y/o colorantes.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse también en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el ingrediente activo con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se derrita en el recto para liberar el ingrediente activo. Dichos materiales incluyen, pero sin limitación, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

45 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse mediante aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con métodos ampliamente conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, mediante el uso de alcohol bencílico u otros conservantes o promotores de absorción adecuados para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros
 50 agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Según el modo de administración, la composición farmacéutica contendrá preferentemente entre el 0,05 y el 99 %p (porcentaje en peso), más preferentemente entre el 0,05 y el 80 %p, incluso más preferentemente entre el 0.10 y el 70 %p e incluso más preferentemente entre el 0.10 y el 50 %p de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso
 55 basados en la composición total.

Los compuestos de la invención (es decir, los compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) también pueden administrarse junto con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones
 60 antemencionadas.

Por lo tanto, la invención se relaciona además con terapias de combinación en las que se administra un compuesto de la invención o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención con otros

agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones indicadas anteriormente. Dichos agentes terapéuticos pueden seleccionarse de entre los siguientes:

- 5 (i) **antidepresivos** tales como, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetine, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetine, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robaizotan, sertralina, sibutramina, tianeptina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, vortioxetina y equivalentes, e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 10 (ii) **antipsicóticos** que incluyen, por ejemplo, amisulprida, aripiprazol, asenapina, benzisoxidil, bifeprunox, brexpiprazol, carbamazepina, cariprazina, clozapina, clorpromazina, debenzapina, divalproex, duloxetine, eszopiclona, haloperidol, iloperidona, lamotrigina, loxapina, lurasidona, mesoridazina, olanzapina, paliperidona, perlapina, perfenazina, fenotiazina, fenilbutilpiperidina, pimozida, proclorperazina, quetiapina, risperidona, sertindol, sulpirida, suproclona, suriclona, tiordazina, trifluoperazina, trimetozina, valproato, ácido valproico,
- 15 zopiclona, zotepina, ziconapina, ziprasidona, equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (iii) **ansiolíticos** que incluyen, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos. Los ejemplos de ansiolíticos incluyen
- 20 adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepoxida, ciprazepam, diazepam, difenhidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam y zolazepam; y equivalentes e isómeros y/o
- 25 metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (iv) **anticonvulsivos** que incluyen, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrigina, levetiracetam y gabapentina y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (v) **terapias contra el Alzheimer** que incluyen, por ejemplo, donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina, tacrina y equivalentes, e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 30 (vi) **terapias contra la enfermedad de Parkinson** que incluyen, por ejemplo, L-dopa, ropinirol, pramipexol, inhibidores de monoamina oxidasa tipo B (MAO-B) como deprenil, selegilina y rasagilina, inhibidores de catecol-O-metil transferasa (COMT) como entacapona o tolcapona, inhibidores de adenosina A-2, inhibidores de la reabsorción de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina y agonistas de dopamina, e inhibidores de la óxido nítrico sintasa neuronal, y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los
- 35 mismos;
- (vii) **terapias contra la migraña** que incluyen, por ejemplo, almotriptán, amantadina, toxina botulínica A, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, dihidroergotamina, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, topiramato, zolmitriptán y zomitriptán, y
- 40 equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (viii) **terapias contra apoplejías** que incluyen, por ejemplo, abciximab, activasa, citicolina, desmoteplasa y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 45 (ix) **medicamentos contra la incontinencia urinaria** que incluyen, por ejemplo, darafenacina, duloxetine, falvoxato, mirabegron, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacin y tolterodina y equivalentes, isómeros y/o
- 50 metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (x) **terapias contra el dolor neuropático** que incluyen, por ejemplo, capsaicina, gabapentina, lidoderm y pregabalina, y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- (xi) **terapias contra el dolor nociceptivo**, tales como, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofeno, naproxeno y paracetamol, y equivalentes e isómeros y/o metabolitos
- 55 farmacéuticamente activos de los mismos;
- (xii) **medicamentos contra el insomnio**, por ejemplo, alobarbital, alonimid, amobarbital, benzoctamina, butabarbital, capurida, cloral, cloperidona, cloretato, dexclamol, etclorvinol, eszopiclona, etomidato, glutetimida,
- 60 halazepam, hidroxizina, lorediplon, meclucualona, melatonina, mefobarbital, metacualona, midafur, nisobamato, pentobarbital, fenobarbital, propofol, ralmeteon, roletamida, suvorexant, triclofos, secobarbital, zaleplon y zolpidem, zopiclona y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;

- (xiii) **estabilizadores del estado de ánimo**, por ejemplo, carbamazepina, divalproex, gabapentina, lamotrigina, litio, olanzapina, quetiapina, valproato, ácido valproico y verapamil, y equivalentes e isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de los mismos;
- 5 (xiv) ligandos de 5HT1B tales como, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 99/05134 y WO 02/08212;
- (xv) agonistas de mGluR2;
- 10 (xvii) agonistas del nicotínico alfa 7 tales como, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 96/006098, WO 97/030998, WO 99/003859, WO 00/042044, WO 01/029034, WO 01/60821, WO 01/36417, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 2004/016617, WO 2004/016616 y WO 2004/019947;
- (xvii) inhibidores del receptor de quimiocinas CCR1; y
- 15 (xviii) agonistas de delta opioides tales como, por ejemplo, los compuestos descritos en WO 97/23466 y WO 02/094794.

Tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del rango de dosis descrito en la presente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de los rangos de dosis aprobados y/o en la dosis que se establece en la referencia de publicación.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una combinación (por ejemplo, para el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos cognitivos o dolor) de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente y uno o más agentes seleccionados de entre carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamil, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona y litio.

La invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende, en combinación, una preparación de un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, y una preparación de un segundo ingrediente activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamil, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, para uso simultáneo, secuencial o independiente en terapia.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit que comprende una preparación de un primer ingrediente activo que es un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente, y una preparación de un segundo ingrediente activo que es carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamil, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona o litio, e instrucciones para la administración simultánea, secuencial o independiente de las preparaciones a un paciente que lo necesite.

A continuación, la presente invención se explicará con más detalle haciendo referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos.

Los procedimientos usados para la síntesis de los compuestos de la invención se ilustran mediante los esquemas generales que aparecen a continuación y los ejemplos preparativos los que siguen. Los proveedores comerciales tienen disponibles los materiales de partida y los reactivos utilizados para preparar estos compuestos. Estos esquemas generales son meramente ilustrativos de los métodos mediante los cuales los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse y el experto en la técnica puede realizar y sugerir varias modificaciones a estos esquemas haciendo referencia a la presente descripción.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) se registraron a 400 MHz; los cambios químicos (δ) se informan en partes por millón. Los espectros se registraron utilizando un instrumento Bruker 400 Avance con una sonda DUL o una sonda BBFO de 5 mm. El control del instrumento se realizó con el software Bruker TopSpin 2.1, a menos que se indique lo contrario.

La pureza se evaluó utilizando UPLC con detección de UV (matriz de fotodiodos) con una amplia variedad de longitudes de onda, normalmente 220-450 nm, utilizando un sistema Waters Acquity UPLC con columnas BEH o HSS C18 Acquity UPLC (2,1 mm id x 50 mm de largo) operada a 50 o 60 °C. Las fases móviles consistieron típicamente en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía o bien ácido fórmico al 0,05 % o amoníaco al 0,025 %.

Los espectros de masa se registraron con un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Waters SQD con ionización a presión atmosférica, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos se purificaron mediante el uso de cromatografía en sílice o alúmina de fase normal o mediante métodos cromatográficos de fase inversa, utilizando un cartucho Biotage o Isolute KPNH, cartucho SCX y cartuchos de extracción de fase sólida SCX-2.

- 5 Se realizó una cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, por sus siglas en inglés) utilizando un sistema Agilent Technologies 1100 Series o un sistema de autopurificación Waters típicamente utilizando columnas Waters de 19 mm id x 100 mm o 19 mm id x 250 mm C18 como materiales XBridge o SunFire 5 μ m a 20 mL/min. Las fases móviles consistieron típicamente en acetonitrilo o metanol mezclado con agua que contenía o bien ácido fórmico al 0,1 % o amoniaco al 0,1 %, a menos que se indique lo contrario.

10

En las siguientes descripciones, "temperatura ambiente" denota una temperatura en el intervalo de entre 20 °C y 25 °C.

Las abreviaturas utilizadas en los ejemplos específicos tienen los siguientes significados:

15

Aza-HOBt (HOAt) = 7-aza-1-hidroxibenzotriazol

BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo

Boc = *tert*-butiloxicarbonilo

DCM = Diclorometano

20

DIAD = azodicarboxilato de diisorpopilo

DIPEA = *N,N*-diisopropiletilamina

DMF = *N,N*-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

25

HATU = 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-oxid hexafluorofosfato

IPA = propano-2-ol

LiHMDS = Bis(trimetilsilil)amida de litio

MTBE = 2-metoxi-2-metilpropano

NMP = *N*-metil-2-pirrolidona

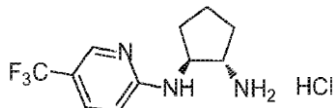
30

TBTU = tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-*l*-il)-*N,N,N'*,*N'*-tetrametiluronio

TOTU = [Bis(dimetilamino)metileno][*(Z)*-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilideno)amino]tetrafluoroborato de oxonio

1. Compuestos intermedios

- 35 **Compuesto intermedio 1: (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina clorhidrato**

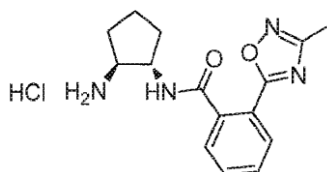


- Se cargó un vial de microondas con *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 1,0 g, 4,99 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 52334-81-3; 0,997 g, 5,49 mmol), DIPEA (2,62 ml, 14,98 mmol) y DMSO (16,6 ml). La reacción se calentó mediante irradiación de microondas a 140 °C durante 2 horas y se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) para obtener un sólido de color crema al que se añadieron metanol (10 ml) y HCl en 1,4-dioxano (4M, 6,24 ml, 24,97 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.

- ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56-1,83 (m, 4 H), 2,02-2,22 (m, 2 H), 3,25-3,35 (m, 1 H), 4,06-4,18 (m, 1 H), 6,68-6,72 (m, 1 H), 7,65-7,82 (m, 2 H), 8,18 (s. br., 2 H), 8,37 (s. br., 1 H).

- 50 MS ES⁺: 246

Compuesto intermedio 2: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida



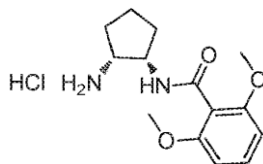
Una mezcla de ácido 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (número de registro CAS 475105-77-2; 0,84 g, 4,12 mmol), *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 0,75 g, 3,74 mmol), HATU (2,14 g, 5,62 mmol) y trietilamina (1,57 ml, 11,23 mmol) se agitó en DMF seca (12,5 ml) a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró *al vacío*. A continuación, el material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina). El sólido de color crema resultante se recristalizó en acetato de etilo, al que a continuación se añadió metanol (10 ml) y HCl en 1,4-dioxano (4M, 4,68 ml, 18,72 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56-1,82 (m, 4 H), 1,94-2,04 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 3,35-3,43 (m, 1 H), 4,10-4,26 (m, 1 H), 7,12-7,28 (m, 1 H), 7,63-7,80 (m, 2 H), 7,94-8,00 (m, 1 H), 8,08-8,25 (br. s., 2 H) y 8,75-8,80 (m, 1 H).

MS ES⁺: 287

15

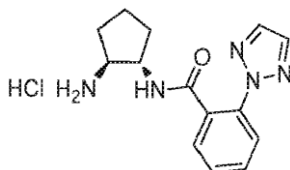
Compuesto intermedio 3: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]-2,6-dimetoxibenzamida



A una solución de *N*-[(1*R*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 721395-15-9; 0,50 g, 2,50 mmol) en DCM seca (8,3 ml) se añadieron DIPEA (1,3 ml, 7,49 mmol) y cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo (número de registro CAS 1989-53-3; 0,75 g, 3,74 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas y a continuación, se dividió entre DCM y agua, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. Se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 50-100 % acetato de etilo/gasolina). A continuación, al sólido resultante se le añadieron 1,4-dioxano (2 ml) y HCl en 1,4-dioxano (4 M, 2 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación, se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.

MS ES⁺: 265

30 **Compuesto intermedio 4: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida**

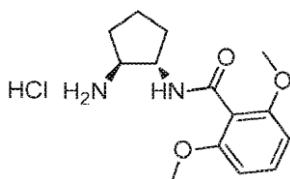


Se preparó según el procedimiento para clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida (**Compuesto intermedio 2**) a partir de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 1,58 g, 7,94 mmol) y ácido 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 1,64 g, 8,68 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48-1,79 (m, 4 H), 1,93-2,10 (m, 2 H), 3,36-3,42 (m, 1 H), 4,06-4,14 (m, 1 H), 7,49-7,61 (m, 1 H), 7,62-7,69 (m, 2 H), 7,81-7,86 (m, 1 H), 8,08 (s. br, 2 H), 8,18 (s. br., 2 H) y 8,62-8,68 (m, 1 H).

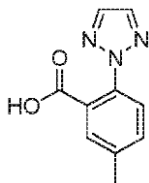
40 MS ES⁺: 272

Compuesto intermedio 5: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2,6-dimetoxibenzamida



Se preparó según el procedimiento para clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-aminociclopentil]-2,6-dimetoxibenzamida (**Compuesto intermedio 3**) a partir de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 1,0 g, 4,99 mmol) y cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo (número de registro CAS 1989-53-3; 1,50 g, 7,99 mmol), excepto que, una vez completada la reacción, esta se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El compuesto intermedio protegido por Boc se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener un sólido blanco. Después de la desprotección con HCl en 1,4-dioxano, la destilación azeotrópica en tolueno proporcionó el compuesto del título.
MS ES⁺: 265

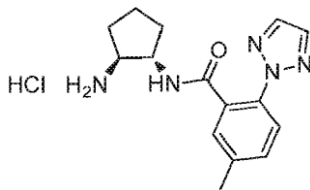
Compuesto intermedio 6: ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoico



15

A una solución de 2H-1,2,3-triazol (número de registro CAS 288-36-8; 1,99 g, 28,93 mmol) en DMF (7,0 ml) a 0-10 °C se añadieron carbonato de cesio (4,7 g, 14,45 mmol), *trans*-1-*N*,2-*N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,127 g, 1,45 mmol), yoduro de cobre(I) (0,068 g, 0,36 mmol) y ácido 2-yodo-5-metilbenzoico (número de registro CAS 52548-14-8; 3,79 g, 14,46 mmol). La reacción se sometió a irradiación de microondas a 125 °C durante 15 minutos y a continuación, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (0-3 % metanol / DCM) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR DMSO-*d*₆ δ ppm 2,42 (s, 3 H), 7,49-7,52 (m, 1 H), 7,58-7,64 (m, 2 H), 8,05 (s, 2 H), 13,01 (s, 1 H).
MS ES⁺: 204

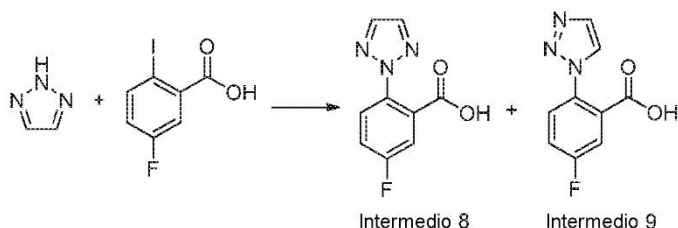
Compuesto intermedio 7: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



30

A una solución de ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoico (**Compuesto intermedio 6**; 254 mg, 1,25 mmol) en DCM seca (4,16 ml) se añadieron EDC (359 mg, 1,87 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (255 mg, 1,87 mmol), trietilamina (6,9 ml, 4,99 mmol) y *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 250 mg, 1,25 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 72 horas y a continuación, se dividió entre DCM y agua, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener un sólido de color blanco pálido. Este compuesto intermedio protegido por Boc se disolvió en HCl en 1,4-dioxano (4 M, 3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.
MS ES⁺: 285

Compuestos intermedios 8 y 9: ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (Compuesto intermedio 8) y ácido 5-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (Compuesto intermedio 9)



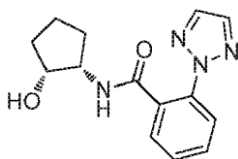
A una solución de 2H-1,2,3-triazol (número de registro CAS 288-36-8; 4,0 g, 57,97 mmol) en DMF (14,0 ml) se añadieron carbonato de cesio (18,84 g, 57,97 mmol), *trans*-1-*N*,2-*N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,510 g, 5,797 mmol), yoduro de cobre(I) (0,276 g, 1,449 mmol) y ácido 5-fluoro-2-yodobenzoico (número de registro CAS 52548-63-7; 7,71 g, 28,98 mmol) a 0-10 °C. La mezcla de reacción resultante se calentó y a continuación, mediante irradiación de microondas a 125°C durante 15 horas con agitación. La maza de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-3 % metanol / DCM) para obtener ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 8**) (también comercialmente disponible número de registro CAS 1186050-64-5) ácido 5-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico bruto (**Compuesto intermedio 9**). El compuesto bruto (**Compuesto intermedio 9**) obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (sílice, 0-3 % metanol / DCM) y a continuación, mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

Compuesto Intermedio 9

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 7,41-7,45 (m, 1 H), 7,50-7,52 (m, 1 H), 7,57-7,60 (m, 1 H), 7,83-7,84 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H).

MS ES⁺: 208

Compuesto intermedio 10: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidrox ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



25

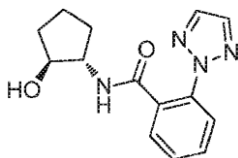
Trietilamina (1,52 ml, 10,90 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (0,59 g, 4,36 mmol) y EDC (0,84 g, 4,36 mmol) se añadieron a una solución de clorhidrato de (1*R*,2*S*)-2-aminociclopentano-1-ol (número de registro CAS 137254-03-6; 0,50 g, 3,63 mmol) y ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 0,76 g, 4,00 mmol) en DCM (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 hora y a continuación, se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 - 1,59 (m, 3 H), 1,62 - 1,88 (m, 3 H), 3,79 - 3,93 (m, 1 H), 3,94 - 4,10 (m, 1 H), 4,29 - 4,39 (m, 1 H), 7,49 - 7,58 (m, 1 H), 7,58 - 7,67 (m, 2 H), 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 8,05 (s, 2 H)

MS ES⁺: 273

35

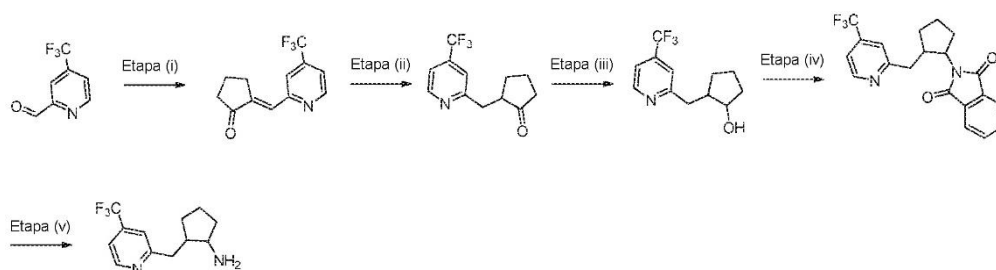
Compuestos intermedios 11: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2--hidrox ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



40 Se preparó según el procedimiento para clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidrox ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 10**) a partir de ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 531 mg, 2,81 mmol), clorhidrato de (1*S*,2*S*)-2-aminociclopentano-1-ol (número de registro CAS 68327-04-8; 368 mg, 2,67 mmol) y DIPEA (1401 μl, 8,02 mmol) para obtener el compuesto del título.

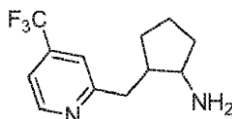
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 - 1,48 (m, 2 H), 1,49 - 1,79 (m, 3 H), 1,83 - 1,97 (m, 1 H), 3,80 - 3,88 (m, 1 H), 3,89 - 3,98 (m, 1 H), 4,57 - 4,67 (m, 1 H), 7,43 - 7,55 (m, 2 H), 7,56 - 7,67 (m, 1 H), 7,73 - 7,83 (m, 1 H), 8,03 (s, 2

H), 8,09 - 8,23 (m, 1 H)
MS ES⁺: 273



5

Compuesto intermedio 12: 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-amina



10 Etapa (i): 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metilideno]ciclopentan-1-ona

Una solución de 4-(trifluorometil)piridina-2-carbaldehído (número de registro CAS 132470-83-8; 1,00 g, 5,71 mmol) y 4-(ciclopent-1-en-1-il)morfolina (número de registro CAS 936-52-7; 0,90 ml, 5,60 mmol) en tolueno (15 ml) se calentó a 90 °C durante 18 horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron gota a gota HCl concentrado (2 ml) y agua (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a continuación, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación, se basificó con 2 M NaOH (ac.). Los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 40 mL) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-20 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 2,01 - 2,10 (m, 2 H), 2,34 - 2,48 (m, 2 H), 3,13 - 3,26 (m, 2 H), 7,23 - 7,34 (m, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 1 H), 8,83 - 8,94 (m, 1 H)
MS ES⁺: 242

25 Etapa (ii): 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ona

Una solución de 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metilideno]ciclopentan-1-ona (0,513 g, 2,13 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 50 % húmedo, 0,226 g, 0,11 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-30 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 - 1,67 (m, 1 H), 1,68 - 1,89 (m, 1 H), 1,94 - 2,05 (m, 1 H), 2,05 - 2,25 (m, 2 H), 2,25 - 2,42 (m, 1 H), 2,54 - 2,73 (m, 1 H), 2,74 - 2,95 (m, 1 H), 3,21 - 3,41 (m, 1 H), 7,27 - 7,47 (m, 2 H), 8,59 - 8,80 (m, 1 H)

MS ES⁺: 244

Etapa (ii): 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ol

Se añadió borohidruro de sodio (0,117 g, 3,08 mmol) a una solución de 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ona (0,375 g, 1,54 mmol) en etanol (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación, se inactivó con agua (5 mL) y 2M HCl (ac., 5 ml). Los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 30 mL) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-35 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título como dos diastereómeros.

Diastereómero 1: 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ol

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,42 - 1,70 (m, 3 H), 1,72 - 1,94 (m, 3 H), 1,97 - 2,13 (m, 1 H), 2,87 - 3,00 (m, 1 H), 3,02 - 3,17 (m, 1 H), 3,82 - 4,00 (m, 1 H), 7,30 - 7,49 (m, 2 H), 8,59 - 8,77 (m, 1 H)

MS ES⁺: 246

Diastereómero 2: 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ol

^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm 1,27 - 1,43 (m, 1 H), 1,51 - 1,80 (m, 3 H), 1,83 - 2,07 (m, 2 H), 2,09 - 2,25 (m, 1 H), 2,94 - 3,06 (m, 2 H), 3,84 - 3,98 (m, 1 H), 7,31 - 7,47 (m, 2 H), 8,63 - 8,73 (m, 1 H)

5 MS ES⁺: 246

Etapa (iv): 2-(2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

Se añadió DIAD (0,26 ml, 1,36 mmol) a una solución de trifetilfosfina (0,350 g, 1,34 mmol), 2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (número de registro CAS 136918-14-4; 0,197 g, 1,34 mmol) y 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ol (diastereómero 2) (0,252 g, 1,03 mmol) en THF (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación, se añadieron trifetilfosfina (0,175 g, 0,69 mmol) y DIAD (0,130 ml, 0,69 mmol) adicionales. La reacción se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente y a continuación, se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm 1,46 - 1,65 (m, 2 H), 1,78 - 1,93 (m, 2 H), 2,01 - 2,12 (m, 2 H), 2,29 - 2,46 (m, 1 H), 2,76 - 2,93 (m, 2 H), 4,65 - 4,83 (m, 1 H), 7,11 - 7,26 (m, 2 H), 7,63 - 7,81 (m, 4 H), 8,50 - 8,58 (m, 1 H)

MS ES⁺: 375

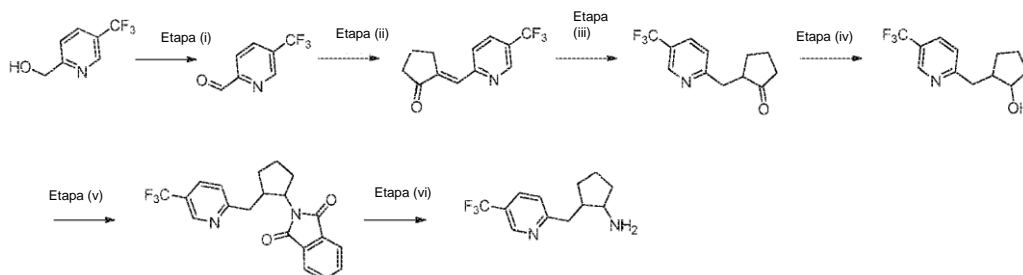
20

Etapa (v): 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-amina

Se añadió metanamina (40 % ac., 1 ml, 11,55 mmol) a una solución de 2-(2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (0,100 g, 0,27 mmol) en etanol (6 ml) en un vial de microondas. El vial se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación, se calentó a 60 °C durante 5 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía SCX (2M de amoniaco en metanol) para obtener el compuesto del título.

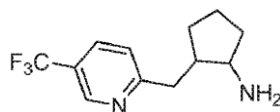
^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm 1,50 - 1,79 (m, 4 H), 1,79 - 2,02 (m, 2 H), 2,18 - 2,35 (m, 1 H), 2,86 - 3,02 (m, 1 H), 3,05 - 3,21 (m, 1 H), 3,26 - 3,38 (m, 1 H), 7,33 - 7,48 (m, 2 H), 8,62 - 8,74 (m, 1 H)

30 MS ES⁺: 245



Compuesto intermedio 13: 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-amina

35



Etapa (i): 5-(trifluorometil)piridina-2-carbaldehído

A una solución de [5-(trifluorometil)piridin-2-il]metanol (número de registro CAS 31181-84-7; 5,00 g, 28,2 mmol) en DCM (60 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (número de registro CAS 87413-09-0; 13,17 g, 31,10 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación, se añadió una solución saturada de tiosulfato sódico (ac., 100 ml). La reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente y a continuación, se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (60 ml) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (ac, 60 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-20 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

MS ES⁺: 176

Etapa (ii): 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilideno]ciclopentan-1-ona

Una solución de 5-(trifluorometil)piridina-2-carbaldehído (3,32 g, 18,96 mmol) y 4-(ciclopent-1-en-1-ilmorfolina (número de registro CAS 936-52-7; 2,97 ml, 18,58 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó hasta 90 °C durante 18 horas. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron gota a gota HCl concentrado (2 ml) y agua (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y a continuación, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación, se basificó con 2M NaOH (ac.). Los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 40 mL) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-20 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,94 - 2,13 (m, 2 H), 2,31 - 2,51 (m, 2 H), 3,11 - 3,36 (m, 2 H), 7,22 - 7,43 (m, 1 H), 7,51 - 7,72 (m, 1 H), 7,87 - 8,09 (m, 1 H), 8,95 (s, 1 H)
MS ES⁺: 242

15 Etapa (iii): 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ona

Una solución de 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilideno]ciclopentan-1-ona (0,513 g, 2,13 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 50 % húmedo, 0,226 g, 0,11 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-40 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,50 - 1,67 (m, 1 H), 1,71 - 1,88 (m, 1 H), 1,92 - 2,05 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 2 H), 2,26 - 2,41 (m, 1 H), 2,62 - 2,79 (m, 1 H), 2,82 - 3,02 (m, 1 H), 3,16 - 3,41 (m, 1 H), 7,18 - 7,50 (m, 1 H), 7,80 - 8,00 (m, 1 H), 8,80 (br. s., 1 H)
MS ES⁺: 244

Etapa (iv): 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ol

Se añadió borohidruro de sodio (0,036 g, 0,954 mmol) a una solución de 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ona (0,116 g, 0,48 mmol) en etanol (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación, se inactivó con agua (5 ml) y 2M HCl (ac, 5 ml), se basificó con 2M NaOH (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-30% acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título como dos diastereómeros.

Diastereómero 1: 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ol

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 0,79 - 0,96 (m, 1 H), 1,22 - 1,40 (m, 1 H), 1,44 - 1,59 (m, 2 H), 1,60 - 1,71 (m, 1 H), 1,73 - 1,91 (m, 2 H), 1,98 - 2,13 (m, 1 H), 2,89 - 3,02 (m, 1 H), 3,03 - 3,14 (m, 1 H), 3,84 - 3,98 (m, 1 H), 7,26 - 7,41 (m, 1 H), 7,85 - 7,98 (m, 1 H), 8,77 (s, 1 H)

MS ES⁺: 246

Diastereómero 2: 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ol

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 0,80 - 0,95 (m, 1 H), 1,26 - 1,40 (m, 1 H), 1,51 - 1,78 (m, 3 H), 1,84 - 2,05 (m, 2 H), 2,09 - 2,21 (m, 1 H), 2,92 - 3,11 (m, 2 H), 3,84 - 3,98 (m, 1 H), 7,29 - 7,45 (m, 1 H), 7,79 - 7,94 (m, 1 H), 8,78 (s, 1 H)

MS ES⁺: 246

Etapa (v): 2-(2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

Se añadió DIAD (0,348 mL, 1,791 mmol) a una solución de 2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (número de registro CAS 136918-14-4; 0,263 g, 1,791 mmol), trifenilfosfina (0,470 g, 1,791 mmol) y 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-ol (diastereómero 2) (0,366 g, 1,492 mmol) en THF (2 ml) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y a continuación, se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-20 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,48 - 1,66 (m, 1 H), 1,74 - 1,92 (m, 2 H), 2,01 - 2,15 (m, 2 H), 2,32 - 2,53 (m, 1 H), 2,68 - 2,95 (m, 3 H), 4,76 (m, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 1 H), 7,64 - 7,81 (m, 5 H), 8,59 (s, 1 H)
MS ES⁺: 375

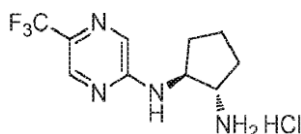
Etapa (vi): 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-amina

Se añadió metanamina (40 % ac., 3 ml, 34,7 mmol) a una solución de 2-(2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona (0,316 g, 0,84 mmol) en etanol (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 24 horas y a continuación, se añadió metanamina (40 % ac, 3 ml, 34,7 mmol) adicional. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación, se volvió a suspender en etanol (5 ml) y metanamina (40 % ac, 3 ml, 34,7 mmol). La reacción se agitó durante 72 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetoneitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) y a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 50-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
MS ES⁺: 245

Compuesto intermedio 14: (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazina-2-il]ciclopentano-1,2-diamina clorhidrato

10

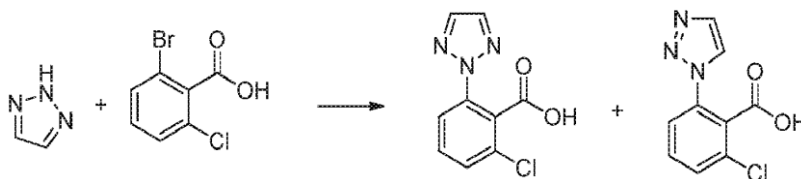


Una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 5,01 g, 27,5 mmol), *N*-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 5 g, 24,97 mmol) y DIPEA (13,08 ml, 74,9 mmol) en DMSO (50 ml) se calentó en un vial sellado a 120°C durante 2 horas y a continuación, a 140°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (400 ml) y agua (200 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 5-40 % acetato de etilo/gasolina). A continuación, al sólido resultante se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 30 ml, 120 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró *al vacío*, se trituró con éter dietílico y se filtró para obtener el compuesto del título.

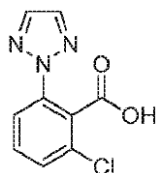
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49 - 1,88 (m, 4 H), 2,02 - 2,22 (m, 2 H), 3,24 - 3,47 (m, 1 H), 4,12 - 4,28 (m, 1 H), 7,99 - 8,14 (m, 1 H), 8,18 - 8,48 (m, 5 H)

MS ES⁺: 247

25



Compuesto intermedio 15: ácido 2-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il) benzoico

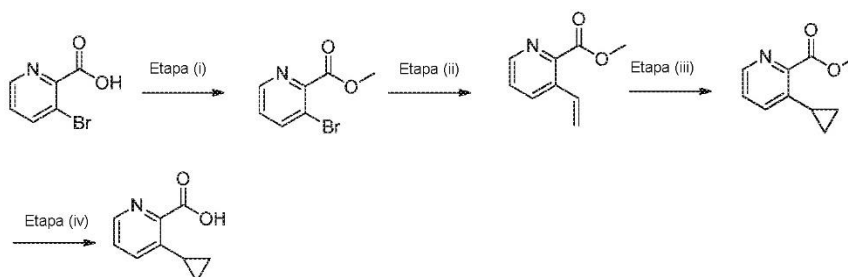


30

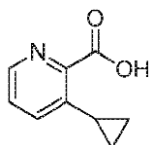
A la solución de 2H-1,2,3-triazol (número de registro CAS 288-36-8; 4,0 g, 57,97 mmol) en DMF (14 ml) se añadieron carbonato de cesio (18,84 g, 57,97 mmol), *trans*-1-*N*,2-*N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,510 g, 5,80 mmol), yoduro de cobre(I) (0,276 g, 1,45 mmol) y ácido 2-bromo-6-clorobenzoico (número de registro CAS 93224-85-2; 6,78 g, 28,98 mmol) a 0-10 °C. La reacción se sometió a irradiación de microondas a 125 °C durante 15 minutos y a continuación, se dividió entre acetato de etilo (3 x 100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se acidificó con 2M HCl (ac.) para obtener pH 2 y a continuación, se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (0-3 % metanol/DCM) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm 7,62-7,67 (m, 2H), 7,92-7,94 (m, 1H), 8,17 (s, 2H), 13,73 (s, 1H)

MS ES⁺: 224, 226



Compuesto intermedio 16: ácido 3-ciclopropilpiridina-2-carboxílico



5

Etapa (i): 3-bromopiridina-2-carboxilato de metilo

A una solución de 3-bromopiridina-2-carboxilato de metilo (número de registro CAS 30683-23-9; 2,0 g, 9,90 mmol) en metanol (15 ml) se añadió H₂SO₄ concentrado (3 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (50 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 3,91 (s, 3H), 7,53-7,56 (m, 1H), 8,25-8,28 (m, 1H) 8,62-8,64 (m, 1H)

MS ES⁺: 218

Etapa (ii): 3-etenilpiridina-2-carboxilato de metilo

Se disolvieron 3-bromopiridina-2-carboxilato de metilo (1,0 g, 4,63 mmol) y viniltrifluoroborato de potasio (número de registro CAS 13682-77-4; 0,744 g, 5,56 mmol) en IPA (15 ml). A continuación, a esto se añadió trietilamina (0,467 g, 4,63 mmol) y la mezcla se desgasificó en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaldio(II) (0,075 g, 0,092 mmol) y la reacción se agitó a 100°C durante 4 horas. La reacción se diluyó con agua (75 ml) y se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite"). Los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 50 ml), se lavaron con agua (25 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-18 % acetato de etilo/n-hexano para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 3,88 (s, 3H), 5,49-5,52 (m, 1H), 5,93-5,98 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 7,58-7,62 (m, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H)

MS ES⁺: 164

30

Etapa (iii): 3-ciclopropilpiridina-2-carboxilato de metilo

A una solución agitada de diiodometano (2,46 g, 9,20 mmol) en DCM seca (5 ml) a -10°C se añadió dietilcinc en hexano (1 M, 9,2 ml, 9,20 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos bajo nitrógeno. A continuación, a esto se añadió 3-etenilpiridina-2-carboxilato de metilo (0,30 g, 1,84 mmol) en forma de solución DCM (5 ml) durante un periodo de 15 minutos. A continuación, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (25 ml) y los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (25 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-15 % acetato de etilo/n-hexano) para obtener el compuesto del título.

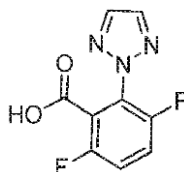
MS ES⁺: 178

40

Etapa (iv): ácido 3-ciclopropilpiridina-2-carboxílico

A una solución de 3-ciclopropilpiridina-2-carboxilato de metilo (80 mg, 0,45 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio (55 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación, se acidificó la reacción a pH 2 usando 1M HCl (ac.) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título.

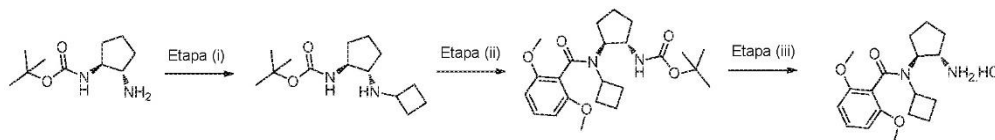
45

MS ES⁺: 164**Compuesto intermedio 17: ácido 3,6-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico**

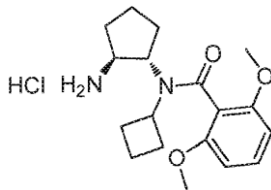
5

A la solución de 2H-1,2,3-triazol (número de registro CAS 288-36-8; 0,23 g, 3,33 mmol) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se añadieron carbonato de cesio (1,0 g, 3,33 mmol), *trans*-1-*N*,2-*N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,047 g, 0,33 mmol), yoduro de cobre(I) (0,015 g, 0,08 mmol) y ácido 2-bromo-3,6-difluorobenzoico (número de registro CAS 124244-65-1; 0,40 g, 1,68 mmol). La reacción se agitó a 120°C durante 30 minutos y a continuación, se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-5 % de metanol/DCM) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) 7,63-7,69 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 8,19 (s, 2H), 13,87 (br. s., 1H)

15 MS ES⁺: 225**Compuesto intermedio 18: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-*N*-ciclobutil-2,6-dimetoxibenzamida**

20

**Etapa (i): *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(ciclobutilamino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo**

25 A una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 600 mg, 3,00 mmol) en DCM seca (10 ml) se añadieron ciclobutanona (número de registro CAS 1191-95-3; 248 µl, 3,30 mmol), ácido acético (257 µl, 4,49 mmol) y tamices moleculares. A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, a esto se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (952 mg, 4,49 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se basificó añadiendo 2M NaOH (aq) y los compuestos orgánicos se lavaron con DCM, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*.

Etapa (ii): *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(*N*-ciclobutil-2,6-dimetoxibenzamida)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo.

35 A una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(ciclobutilamino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1,573 mmol) en DCM seca (5,3 ml) se añadieron DIPEA (1,3 ml, 7,86 mmol) y cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo (número de registro CAS 1989-53-3; 473 mg, 2,359 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación, se dividió entre DCM y agua, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

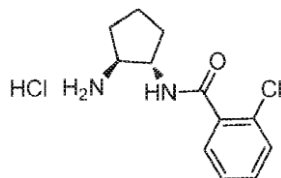
40 MS ES⁺: 419**Etapa (iii): clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-*N*-ciclobutil-2,6-dimetoxibenzamida**

45 A una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(*N*-ciclobutil-2,6-dimetoxibenzamida)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (1,34 g, 3,20 mmol) en metanol (11 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 8,00 ml, 32,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas (durante la noche) y a continuación, se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente

con tolueno para obtener el compuesto del título.
MS ES⁺: 319

Compuesto intermedio 19: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-clorobenzamida

5



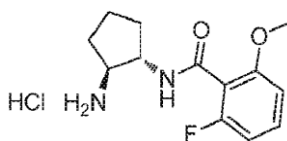
A una solución agitada de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 500 mg, 2,497 mmol) en DCM seca (8,3 ml) se añadieron trietilamina (1,74 ml, 12,48 mmol) y cloruro de 2-clorobenzilo (número de registro CAS 609-65-4; 476, 3,74 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100% acetato de etilo/gasolina). El compuesto intermedio protegido por Boc se disolvió en 1,4-dioxano (8 ml) y a esto se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 6,0 ml, 23,91 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación, se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50 - 1,83 (m, 4 H), 1,98 - 2,16 (m, 2 H), 3,35 - 3,45 (m, 1 H), 4,06 - 4,31 (m, 1 H), 7,37 - 7,61 (m, 4 H), 8,03 - 8,25 (m, 2 H), 8,62 - 8,74 (m, 1 H)

MS ES⁺: 239

20

Compuesto intermedio 20: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida



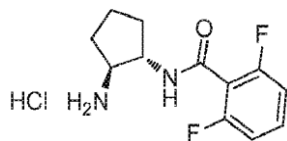
25 Se preparó según el procedimiento para clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-clorobenzamida (**Compuesto intermedio 19**) a partir de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 500 mg, 2,50 mmol), ácido 2-fluoro-6-metoxibenzoico (número de registro CAS 137654-21-8; 637 mg, 3,74 mmol) y 1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano, 2,4,6-tripropil-, 2,4,6-trióxido (número de registro CAS 68957-94-8; 50 % en acetato de etilo, 2,2 ml, 3,74 mmol). La posterior desprotección con HCl proporcionó el compuesto del título.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 - 1,79 (m, 4 H), 1,95 - 2,14 (m, 2 H), 3,34 - 3,42 (m, 1 H), 4,04 - 4,19 (m, 1 H), 6,77 - 6,99 (m, 2 H), 7,33 - 7,50 (m, 1 H), 7,94 - 8,11 (m, 2 H), 8,64 - 8,78 (m, 1 H)

MS ES⁺: 253

Compuesto intermedio 21: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2,6-difluorobenzamida

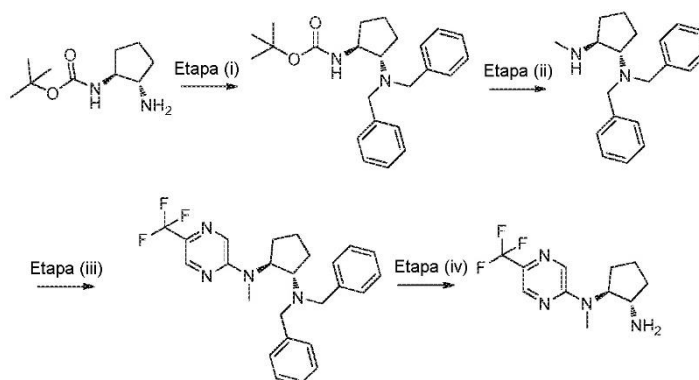
35



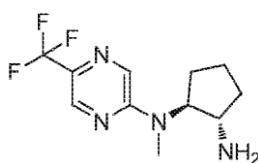
Se preparó según el procedimiento para clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-clorobenzamida (**Compuesto intermedio 19**) a partir de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 500 mg, 2,50 mmol), ácido 2,6-difluorobenzoico (número de registro CAS 385-00-2; 592 mg, 3,74 mmol) y 1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano, 2,4,6-tripropil-, 2,4,6-trióxido (número de registro CAS 68957-94-8; 50 % en acetato de etilo, 2,2 ml, 3,74 mmol). La posterior desprotección con HCl proporcionó el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,49 - 1,79 (m, 4 H), 1,94 - 2,13 (m, 2 H), 3,34 - 3,41 (m, 1 H), 4,02 - 4,16 (m, 1 H), 6,77 - 6,98 (m, 2 H), 7,34 - 7,47 (m, 1 H), 7,93 - 8,11 (m, 2 H), 8,66 - 8,78 (m, 1 H)

45 MS ES⁺: 241



Compuesto intermedio 22: (1S,2S)-1-N-metil-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina



5

Etapa (i): N-[(1S,2S)-2-(dibencilamina)ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo

TA una suspensión de *N*-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 10 500 mg, 2,50 mmol) y carbonato de potasio (518 mg, 3,74 mmol) en DMF (5 ml) se añadió (bromometil)benceno (número de registro CAS 100-39-0; 356 μ l, 3,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, a esto se añadió (bromometil)benceno adicional (número de registro CAS 100-39-0; 356 μ l, 3,00 mmol) y se siguió agitando durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (3 x 30ml) y salmuera (30 ml). Los compuestos orgánicos se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron 15 *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm 1.16 - 1.29 (m, 1 H), 1.37 - 1.67 (m, 12 H), 1.68 - 1.82 (m, 1 H), 1.92 - 2.06 (m, 1 H), 2.70 - 2.87 (m, 1 H), 3.46 (d, $J=13.64$ Hz, 2 H), 3.77 (d, $J=13.64$ Hz, 2 H), 4.28 - 4.49 (m, 1 H), 7.15 - 7.47 (m, 11 H)

20 MS ES⁺: 381

Etapa (ii): (1S,2S)-1-N,1-N-dibencil-2-N-metilciclopentano-1,2-diamina

A una solución de *N*-[(1S,2S)-2-(dibencilamino)ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo (320 mg, 0,841 mmol) en THF (2,8 25 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio en THF (1 M, 1,3 ml, 1,261 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y a continuación, se calentó hasta 60 °C durante 3 hora. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó añadiendo sulfato sódico decahidratado, se filtró y se lavó con THF y acetato de etilo. El filtrado se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm 1,16 - 1,33 (m, 1 H), 1,52 - 1,90 (m, 5 H), 2,24 - 2,33 (m, 3 H), 2,72 - 2,94 (m, 2 30 H), 3,37 - 3,50 (m, 2 H), 3,56 - 3,66 (m, 1 H), 3,69 - 3,85 (m, 2 H), 7,13 - 7,51 (m, 10 H)

Etapa (iii): (1S,2S)-1-N,1-N-dibencil-2-N-metil-2-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

Una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 198 mg, 1,087 mmol), 35 (1S,2S)-1-N,1,-N-dibencil-2-N-metilciclopentano-1,2-diamina (291 mg, 0,988 mmol) y DIPEA (518 μ l, 2,97 mmol) en DMSO (3,3 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 4 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-15 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

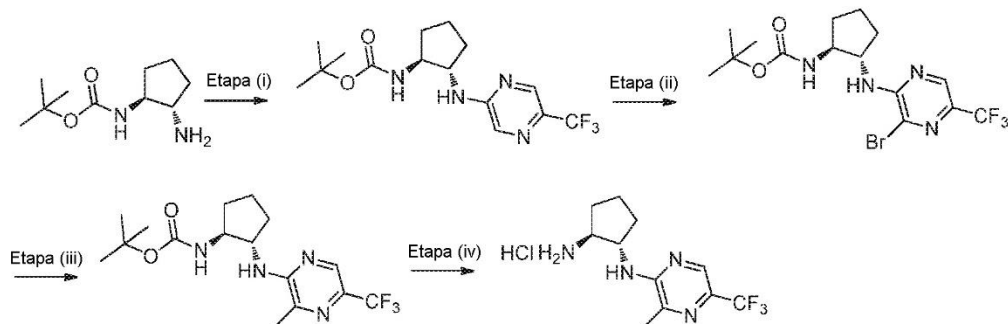
40 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm 1.43 - 1.58 (m, 2 H), 1.61 - 1.93 (m, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 3.17 - 3.33 (m, 1 H), 3.41 (d, $J=13.64$ Hz, 2 H), 3.76 (d, $J=13.64$ Hz, 2 H), 5.12 - 5.29 (m, 1 H), 7.03 - 7.29 (m, 10 H), 7.96 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H) MS ES⁺: 441

Etapa (iv): (1S,2S)-1-N-metil-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

45

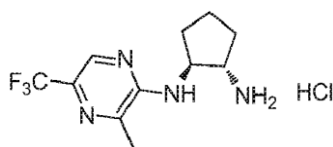
A una solución de (1*S*,2*S*)-1-*N*,1-*N*-dibencil-2-*N*-metil-2-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (285 mg, 0,647 mmol) en acetato de etilo (2 ml) y etanol (1 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 50 % húmedo, 100 mg, 0,094 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo un balón de gas hidrógeno durante 18 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al*

5 *vacío* para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,37 - 1,56 (m, 1 H), 1,61 - 1,87 (m, 3 H), 1,88 - 2,08 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 3,24 - 3,42 (m, 1 H), 4,52 - 4,71 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H)
 MS ES⁺: 261



10

Compuesto intermedio 23: clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina



15

Etapa (i): *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

Una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 2,0 g, 10,98 mmol), *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 2 g, 9,99 mmol) y DIPEA (5,23 ml, 30,0 mmol) en DMSO (20 ml) se selló y calentó a 140°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (2 x 100ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 10-40 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

20 ¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.32 - 1.66 (m, 11 H), 1.71 - 1.96 (m, 2 H), 2.07 - 2.24 (m, 1 H), 2.30 - 2.51 (m, 1 H), 3.76 - 4.04 (m, 2 H), 4.69 - 4.92 (m, 1 H), 6.07 - 6.24 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H)
 MS ES⁺: 347

Etapa (ii): *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

30

A una solución de ((1*S*,2*S*)-2-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)ciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (3,49 g, 10,08 mmol) en DCM seca (67 ml) a 0°C se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (número de registro CAS 128-08-5; 2,15 g, 12,09 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una porción adicional de 1-bromopirrolidina-2,5-diona (número de registro CAS 128-08-5; 1,70 g, 9,56 mmol) y la reacción se agitó

35 durante 24 horas más. La reacción se concentró *al vacío* y a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-30 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.31 - 1.62 (m, 11 H), 1.72 - 1.92 (m, 2 H), 2.08 - 2.24 (m, 1 H), 2.36 - 2.56 (m, 1 H), 3.75 - 4.14 (m, 2 H), 4.63 - 4.87 (m, 1 H), 6.78 - 6.96 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H)
 MS ES⁺: 425, 427

40

Etapa (iii): *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (800 mg, 1,88 mmol), ácido metilborónico (número de registro CAS 13061-96-6; 338 mg, 5,64 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (217 mg, 0,19 mmol) y 2 M carbonato potásico (ac, 3,8 ml, 7,53 mmol) en 1,4-dioxano (6,3 ml) se selló, se evacuó y se purgó con nitrógeno y a continuación, se sometió a irradiación de microondas a 120°C

45 durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (10 ml). Los

compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.34 - 1.53 (m, 11 H), 1.73 - 1.93 (m, 2 H), 2.08 - 2.20 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H), 2.48 - 2.64 (m, 1 H), 3.73 - 3.89 (m, 1 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 4.75 - 4.85 (m, 1 H), 6.45 - 6.57 (m, 1 H), 8.20 (s, 1 H)

MS ES⁺: 361

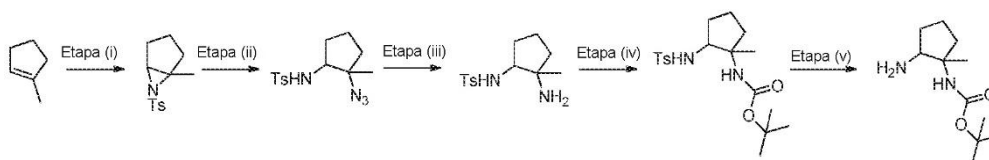
Etapa (iv): clorhidrato de (1S,2S)-1-N-metil-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

10

A una solución de *N*-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (480 mg, 1,332 mmol) en metanol (5 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 3,33 ml, 13,32 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a continuación, se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.

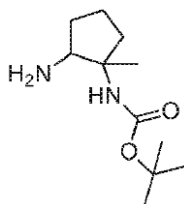
15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 - 1,85 (m, 4 H), 1,99 - 2,23 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 3,46 - 3,65 (m, 1 H), 4,28 - 4,46 (m, 1 H), 7,24 - 7,41 (m, 1 H), 8,13 - 8,37 (m, 4 H)

MS ES⁺: 261



20

Compuesto intermedio 24: *N*-(2-amino-1-metilciclopentil)carbamato de terc-butilo



25 Etapa (i): 1-metil-6-(4-metilbencenosulfonil)-6-azabicyclo[3,1,0]hexano

A una solución de 1-metilciclopent-1-eno (número de registro CAS 693-89-0; 50,0 g, 609,75 mmol) cloro(4-metilbencenosulfonil)azanuro de sodio (número de registro CAS 127-65-1; 192 g, 680,85 mmol) en THF (2500 ml) se añadió tribromuro de trimetilfenilamonio (13,3 g, 61,57 mmol). La reacción se agitó vigorosamente a 25 °C durante 12

30 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (1500 ml) y los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 1000 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (500 ml), salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-2,5 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.15 - 1.25 (m, 1H) 1.46 - 1.70 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.88 - 1.93 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 3.34-3.35 (m, 1H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.74-7.76 (m, 2H)

MS ES⁺: 251

Etapa (ii): *N*-(2-azido-2-metilciclopentil)-4-metilbenceno-1-sulfonamida

40 A una solución de 1-metil-6-(4-metilbencenosulfonil)-6-azabicyclo[3,1,0]hexano (55 g, 219,12 mmol) en IPA (1000 ml) y agua (1000 ml) se añadió azida sódica (57,0 g, 876,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (1000 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 500 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título.

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20-1,30 (m, 4H), 1,45-1,63 (m, 5H), 2,38 (s, 3H) 3,33-3,39 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,69-7,77 (m, 3H)

MS ES⁺: 294

Etapa (iii): *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)-4-metilbenceno-1-sulfonamida

50

A una solución de *N*-(2-azido-2-metilciclopentil)-4-metilbenceno-1-sulfonamida (52,0 g, 176,87 mmol) en metanol

(1100 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 10,0 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de gas hidrógeno durante 12 h. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (s, 3H), 1,20-1,22 (m, 1H), 1,36-1,52 (m, 5H) 2,38 (s, 3H) 2,94-2,98 (m, 1H)

5 4,11 (br. s, 1H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,69-7,71 (m, 2H)

MS ES $^+$: 268

Etapa (iv): *N*-[1-metil-2-(4-metilbencenosulfonamido)-ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

10 A una solución de *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)-4-metilbenceno-1-sulfonamida (48,0 g, 179,10 mmol) en DCM (1400 ml) se añadieron trietilamina (27,13 g, 268,65 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (número de registro CAS 24424-99-5; 46,85 g, 214,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se dividió entre acetato de etilo (1000 ml) y agua (800 ml). Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. A continuación, el sólido se trituró

15 con hexano (300 ml) para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (s, 3H), 1,18-1,57 (m, 14H), 1,92 (m, 1H) 2,67 (s, 3H) 3,53 (m, 1H) 6,24 (br. s, 1H), 7,27-7,39 (m, 2H), 7,60-7,69 (m, 3H)

MS ES $^+$: 368

20 Etapa (v): *N*-(2-amino-1-metilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de gránulos de litio (7,17 g, 1195 mmol) y naftaleno (57,39 g, 448,36 mmol) en dimetoxietano seco (1900 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la solución de color azul intenso se enfrió a 0°C y se añadió una solución de *N*-[1-metil-2-(4-metilbencenosulfonamido)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (55,0 g,

25 149,45 mmol) en dimetoxietano seco (300 ml), gota a gota, durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. El litio no disuelto se eliminó por filtración y se añadió al filtrado una solución de 1M HCl (ac, 720 ml). La capa orgánica se lavó con 1M HCl adicional (ac, 2 x 600 ml). Las capas acuosas combinadas se lavaron con éter dietílico (2 x 600) y a continuación, se basificaron con 2 M NaOH (ac.) para obtener un pH de 12-14. A continuación, volvió a extraerse la capa acuosa con acetato de etilo (5 x 600 m). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre

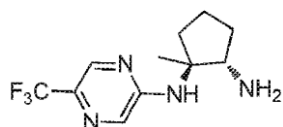
30 sulfato sódico y a continuación, se concentraron *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-4 % de metanol/DCM) para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (s, 3H), 1,14-1,27 (m, 2H), 1,40 (s, 9H) 1,44-1,55 (m, 2H) 1,76-1,86 (m, 2H) 2,72 (br. s, 2H), 3,09 (m, 1H) 6,61 (br. s, 1H)

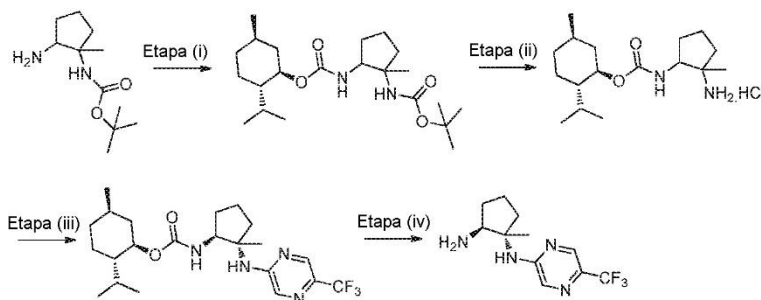
MS ES $^+$: 214

35

Compuesto intermedio 25: (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina



40 Procedimiento 1:



45 Etapa (i): (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propano-2-il)ciclohexil *N*-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)-2-metilciclopentilo)carbamato

A una solución de *N*-(2-amino-1-metilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (**Compuesto intermedio 24**; 5,49 ml, 26,1 mmol) en DCM (87 ml) a 0 °C se añadió DIPEA (4,56 ml, 26,1 mmol) seguida de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propano-2-

il)ciclohexil cloroformato (número de registro CAS 14602-86-9; 17,15 g, 78 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (150 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) Se volvió a extraer la capa acuosa con DCM (100 ml) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron adicionalmente con una solución saturada de bicarbonato sódico (ac,

5 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 0.72 - 1.79 (m, 30 H), 1.81 - 2.34 (m, 6 H), 3.80 - 4.01 (m, 1 H), 4.44 - 4.90 (m, 2 H), 5.98-6.11 (m, 1 H)
 MS ES⁺: 397

10

Etapla (ii): clorhidrato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino)-2-

A una solución de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-[[*terc*-butoxi]carbonil]amino)-2-
 15 154 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,62 - 2,09 (m, 27 H), 3,75 - 4,00 (m, 1 H), 4,30 - 4,55 (m, 1 H), 7,31 - 7,46 (m, 1 H), 7,96 (br. s., 3 H)

MS ES⁺: 297

20

Etapla (iii): (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato

Una solución de clorhidrato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)carbamato
 25 (5,14 g, 15,44 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 2,097 ml, 16,98 mmol) y DIPEA (8,10 ml, 46,32 mmol) en DMSO (51,5 ml) se calentó a 140 °C durante 17 hours. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-15 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del
 30 título como un único diastereómero.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 0.68 - 2.04 (m, 27 H), 2.06 - 2.20 (m, 1 H), 2.41 - 2.64 (m, 1 H), 4.56 - 4.70 (m, 1 H), 4.85 - 5.03 (m, 1 H), 7.64 - 8.08 (m, 1 H), 8.21 (br. s., 1 H)

MS ES⁺: 443

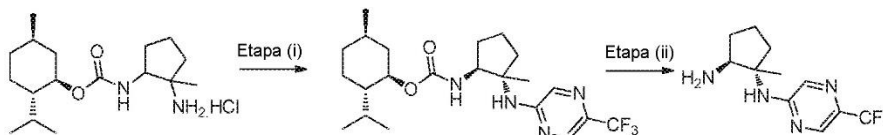
35 Etapla (iv): (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

A una solución de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato (1,03 g, 2,328 mmol) en ácido acético (8 ml) se añadió HBr (6 M, 1,940 ml, 11,64 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 20 horas en un vial sellado y a continuación, se enfrió. A continuación, señadió
 40 HBr adicional (6 M, 1,00 ml, 6 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 36 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 5-100 % agua (con 0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.32 (s, 3 H), 1.37 - 1.51 (m, 1 H), 1.63 - 1.76 (m, 2 H), 1.85 - 2.22 (m, 3 H), 3.17 - 3.35 (m, 1 H), 5.44 (br. s., 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H)

45 MS ES⁺: 261

Procedimiento 2:



50

Etapla (i): (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato

Una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 0,816 ml, 6,61 mmol),
 55 clorhidrato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)carbamato (**Compuesto intermedio 27**; 2,00 g, 6,01 mmol) y DIPEA (3,15 ml, 18,02 mmol) en DMSO (10 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 5 horas. La reacción se diluyó con acetatp de etilo (100 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secaron sobre

sulfato de magnesio, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-20 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título
MS ES⁺: 443

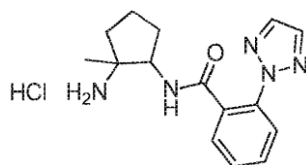
5 Etapa (ii): (1S,2S)-1-metil-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

A una solución (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil N-[(S,2S)-2-metil-2-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato (1,03 g, 2,33 mmol) en ácido acético (8 ml) se añadió HBr (6M, 1,94 ml, 11,64 mmol). La reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 20 h. A esto se añadió HBr adicional (6M, 1,00 ml, 6,00 mmol) y la reacción de calentó a 90 °C durante 36 horas y a continuación, se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (con 0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.32 (s, 3 H), 1.33 - 2.19 (m, 6 H), 3.21 - 3.35 (m, 1 H), 5.44 (br. s., 1 H), 7.89 (s, 1 H), 8.29 (s, 1 H)

MS ES⁺: 261

Compuesto intermedio 26: clorhidrato de N-(2-amino-2-metilciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

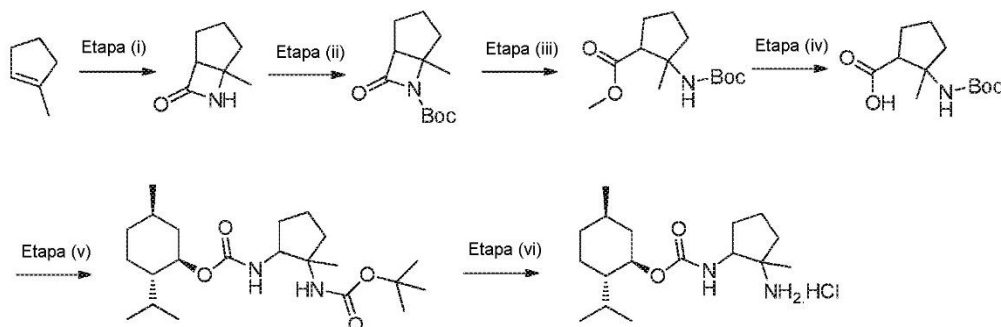


20

A una solución de cloruro de 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoil (213 mg, 1,03 mmol) (que se preparó a partir de ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 0,194 g, 1,03 mmol) y cloruro de tionilo (0,112 ml, 1,541 mmol)) en DCM seca (3,1 ml) se añadieron N-(2-amino-1-metilciclopentil)carbamato de *tert*-butilo (**Compuesto intermedio 24**; 200 mg, 0,93 mmol) y DIPEA (489 µl, 2,80 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación, se dividió entre una solución saturada de bicarbonato sódico y DCM, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina). A continuación, el producto resultante se disolvió en 1,4-dioxano (5 ml) y a esto se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 2,3 ml, 9,33 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación, se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.

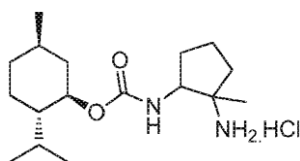
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 1,55 - 1,80 (m, 4 H), 1,84 - 2,01 (m, 2 H), 4,10 - 4,28 (m, 1 H), 7,54 - 7,60 (m, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 2 H), 7,81 - 7,86 (m, 1 H), 7,98 (br. s., 3 H), 8,07 (s, 2 H), 8,60 - 8,76 (m, 1 H)

MS ES⁺: 286



35

Compuesto Intermedio 27: clorhidrato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil N-(2-amino-2-metilciclopentil)carbamato



40

Etapa (i): 5-metil-6-azabicyclo[3,2,0]heptano-7-ono

- A una solución de 1-meticiclopent-1-eno (número de registro CAS 693-89-0; 38,5 mL, 365 mmol) en éter dietílico (220 ml) a 0 °C se añadió, gota a gota, [(clorosulfonyl)imino]metanona (número de registro CAS 1189-71-5; 33,3 ml, 383 mmol). A continuación, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y a continuación, se calentó a 36 °C durante 72 h. A continuación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió, gota a gota, una solución de sulfito de sodio (73,5 g) en agua (400 ml), seguida de la adición de hidróxido de potasio al 15 % p/v (500 ml) para obtener un pH de 7-8. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 200 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título.
- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,23 - 1,36 (m, 1 H), 1,37 - 1,81 (m, 8 H), 2,82 - 2,95 (m, 1 H), 7,60 (br. s., 1 H)

Etapas (ii): 5-metil-7-oxo-6-azabicyclo[3,2,0]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo

- A una solución de 5-metil-6-azabicyclo[3,2,0]heptano-7-ono (41,39 g, 331 mmol) en THF (500 ml) se añadió *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (0,404 g, 3,31 mmol), trietilamina (115 ml, 827 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (81 ml, 347 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación, se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, gasolina, a continuación, 10 % acetato de etilo/gasolina, a continuación 20 % acetato de etilo/gasolina (gradiente escalonado)) para obtener el compuesto del título.
- 15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.69 (m, 15 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H)

Etapas (iii): metil-2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino-2-metilciclopentano-1-carboxilato

- Se añadió gota a gota metóxido de sodio (30 %, 85 ml, 457 mmol) a una solución de 5-metil-7-oxo-6-azabicyclo[3,2,0]heptano-6-carboxilato de *tert*-butilo (51,52 g, 229 mmol) en metanol (400 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. A continuación, la reacción se concentró *al vacío*, se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml) y la fase acuosa volvió a extraerse con acetato de etilo (200 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título, que se utilizó sin purificación adicional.
- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.69 (m, 15 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H)
- 30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.69 (m, 15 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H)

Etapas (iv): ácido 2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino-2-metilciclopentano-1-carboxílico

- Se añadió hidróxido de litio (23,50 g, 981 mmol) a una solución de metil-2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino-2-metilciclopentano-1-carboxilato (50,51 g, 196 mmol) en THF (300 ml) y agua (150 ml). La reacción se calentó a 50 °C durante 18 h y a continuación, a 60 °C durante 18 h. La reacción se concentró *al vacío* y a continuación, se acidificó a pH 7 con HCl concentrado y a continuación, a pH 3 con 2 M HCl (ac.). Los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 300 ml) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.
- 35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.69 (m, 15 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H)
- 40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.69 (m, 15 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H)

Etapas (v): (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-1-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)-2-metilciclopentil)carbamato

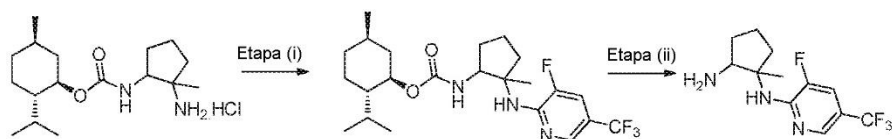
- A una solución de ácido 2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino-2-metilciclopentano-1-carboxílico (42,68 g, 175 mmol) y trietilamina (25,7 ml, 184 mmol) en tolueno (250 ml) a temperatura ambiente se añadió {[ácido(fenoxi)fosforil]oxi}benzeno (número de registro CAS 26386-88-9; 37,8 ml, 175 mmol) como solución en tolueno (100 ml). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas y a continuación, se añadió (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propano-2-il)ciclohexano-1-ol (número de registro CAS 2216-51-5; 14,25 g, 91 mmol). A continuación, la reacción se calentó a 90 °C durante 20 horas y a continuación, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó añadiendo agua (50 ml) y se siluyó con acetato de etilo (200 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, gasolina - 10 % acetato de etilo/gasolina - 20 % (acetato de etilo/gasolina gradiente escalonado)) para obtener el compuesto del título (una mezcla de trans-amino compuestos) que pasó a la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.69 (m, 15 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H)
- 50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.69 (m, 15 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H)
- 55 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.30 - 1.69 (m, 15 H), 1.75 - 1.88 (m, 2 H), 2.07 - 2.20 (m, 1 H), 3.08 - 3.17 (m, 1 H)

Etapas (vi): clorhidrato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)carbamato

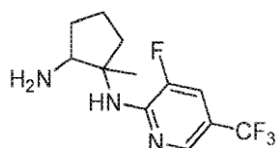
- A una solución de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-[[*tert*-butoxi]carbonil]amino)-2-metilciclopentil)carbamato (25,2 g, 63,5 mmol) en DCM (100 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 60 ml, 240 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación, se añadió HCl adicional en 1,4-dioxano (4 M, 20 ml, 80 mmol) y se agitó durante 24 horas más a temperatura ambiente. La reacción se

concentró *al vacío* y se purificó mediante cromatografía SCX (2 M amoníaco en metanol). El residuo resultante se suspendió en DCM / metanol ya esto se le añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 10 ml, 40 mmol) y se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró *al vacío* y se evaporó adicionalmente a partir de éter dietílico y a continuación, de metanol para obtener el compuesto del título como una mezcla de *trans*-amino compuestos.

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 0,68 - 1,76 (m, 22 H), 1,77 - 2,09 (m, 5 H), 3,81 - 4,00 (m, 1 H), 4,35 - 4,54 (m, 1 H), 7,29 - 7,46 (m, 1 H), 7,88 - 8,10 (m, 3 H)



10 **Compuesto intermedio 28: 1-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-metilciclopentano-1,2-diamina**



15 **Etapa (i): (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil N-(2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-2-metilciclopentil)carbamato**

Una solución de clorhidrato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil N-(2-amino-2-metilciclopentil)carbamato (**Compuesto intermedio 27**; 1,00 g, 3,00 mmol), 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 89402-42-6; 0,412 ml, 3,30 mmol) y DIPEA (1,57 ml, 9,01 mmol) en DMSO (10 ml) se sometió a irradiación de microondas a 20 140 °C durante 3 horas. A continuación, la reacción se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-12 % éter dietílico/gasolina) para obtener el compuesto del título como un único *trans*-enantiómero.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DCM-}d_2$) δ ppm 0.68 - 2.17 (m, 26 H), 2.51 - 2.72 (m, 1 H), 4.02 - 4.23 (m, 1 H), 4.53 - 4.69 (m, 1 H), 4.92 (br. s., 1 H), 7.15 - 7.32 (m, 2 H), 8.03 - 8.19 (m, 1 H)

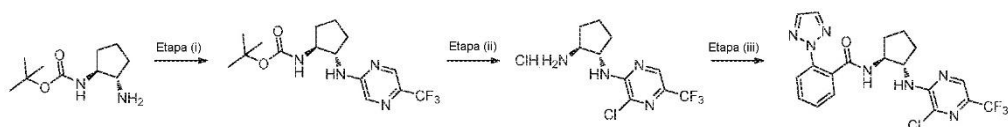
25 MS ES⁺: 460

Etapa (ii): 1-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-metilciclopentano-1,2-diamina

A una solución de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil N-(2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-2-metilciclopentil)carbamato (0,533 g, 1,16 mmol) en ácido acético (4 ml) se añadió HBr (6 M, 0,98 ml, 5,80 mmol). La reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 24 horas. A esto se añadió HBr adicional (6 M, 0,50 ml, 3,00 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante otras 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía SCX (2 M amoníaco en metanol) y a continuación, se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % 35 agua (con 0,05 % de amoníaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título como un único *trans*-enantiómero.

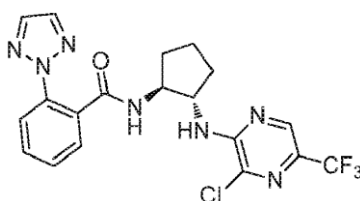
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DCM-}d_2$) δ ppm 1.28 - 1.50 (m, 4 H), 1.59 - 1.79 (m, 4 H), 1.88 - 2.25 (m, 3 H), 3.25 - 3.45 (m, 1 H), 5.25 (br. s., 1 H), 7.21 - 7.36 (m, 1 H), 8.08 - 8.19 (m, 1 H)

MS ES⁺: 278



40

Compuesto intermedio 29: N-[(1S,2S)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



Etapla (i): N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de terc-butilo

- 5 Una solución de N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 1 g, 4,99 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 1,09 g, 5,99 mmol) y DIPEA (2,62 ml, 14,98 mmol) en DMSO (17 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
- 10 ¹H NMR (400 MHz, METHANOL-*d*₄) δ ppm 1.35 (s, 9 H), 1.48 - 1.64 (m, 2 H), 1.71 - 1.85 (m, 2 H), 2.03 - 2.23 (m, 2 H), 3.72 - 3.86 (m, 1 H), 4.14 - 4.25 (m, 1 H), 7.84 - 7.98 (m, 1 H), 8.18 - 8.29 (m, 1 H)
MS ES⁺: 347

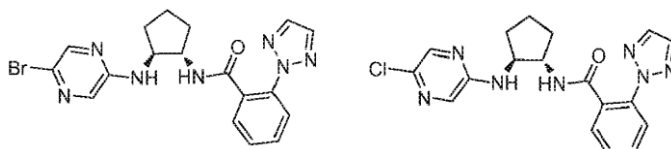
15 Etapla (ii): clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

- A una solución de N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo (1,04 g, 3,00 mmol) en DCM seca (10 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (número de registro CAS 128-08-5; 0,80 g, 4,50 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas y a continuación, se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-50 % acetato de etilo/gasolina). A continuación, a esto se añadió BCl en 1,4-dioxano (4 M, 7,51 ml, 30,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.
- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 - 1,83 (m, 4 H), 2,00 - 2,16 (m, 2 H), 3,54 - 3,66 (m, 1 H), 4,39 - 4,57 (m, 1 H), 7,80 - 8,04 (m, 4 H), 8,42 - 8,53 (m, 1 H)
MS ES⁺: 281

Etapla (iii): N-[(1S,2S)-2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

- 30 A una solución de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (530 mg, 1,67 mmol) en DMF seca (5,6 ml) se añadieron ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 348 mg, 1,84 mmol), HATU (953 mg, 2,51 mmol) y trietilamina (699 μl, 5,01 mmol) y a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se dividió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
- 35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.49 - 1.77 (m, 4 H), 1.93 - 2.05 (m, 1 H), 2.06 - 2.17 (m, 1 H), 4.18 - 4.29 (m, 1 H), 4.33 - 4.44 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 1 H), 7.72 - 7.78 (m, 1 H), 7.79 - 7.87 (m, 3 H), 8.41 - 8.57 (m, 2 H)
MS ES⁺: 452

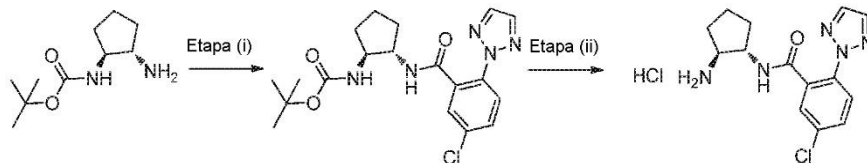
- Compuestos intermedios 30a y 30b: N-[(1S,2S)-2-[[5-bromopirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (Compuesto intermedio 30a) y N-[(1S,2S)-2-[[5-cloropirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (Compuesto intermedio 30b)**



- Una solución de clorhidrato de N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 4**; 1,00 g, 3,25 mmol), 2-bromo-5-cloropirazina (número de registro CAS 912773-21-8; 0,691 g, 3,57 mmol) y DIPEA (1,7 ml, 9,75 mmol) en DMSO (11 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 3 horas. La

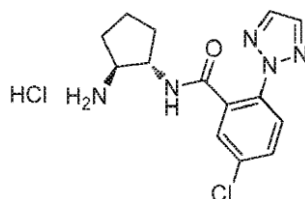
mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina y a continuación, 0-20 % metanol/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título como una mezcla de ambos productos.

5



Compuesto intermedio 31: clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

10



Etapa (i): *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamido]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

15 Una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 120 mg, 0,60 mmol), ácido 5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 38a**; número de registro CAS 1293284-54-4; 134 mg, 0,60 mmol), TBTU (231 mg, 0,72 mmol) y DIPEA (0,116 g, 0,9 mmol) en DMF (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y

20 se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-30 % acetato de etilo/*n*-hexano) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1.20-1.42 (m, 11H), 1.55-1.60 (m, 2H), 1.83-1.86 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 8.05 (s, 2H), 8.45-8.47 (m, 1H)
MS ES⁺: 406

25

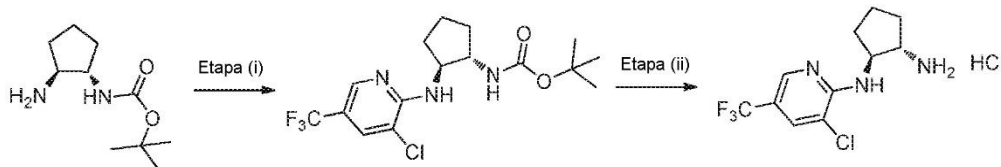
Etapa (ii): clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

A una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamido]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (170 mg, 0,418 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente

30 durante la noche y a continuación, se concentró *al vacío*. El sólido se trituró con éter dietílico (3 x 1 ml) para obtener el compuesto del título.

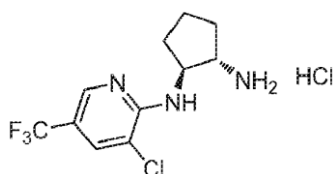
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1,55-1,73 (m, 4H), 1,92-2,10 (m, 2H), 3,40-3,42 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 7,72-7,75 (m, 1H), 7,79-7,80 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 8,10-8,14 (m, 4H), 8,76-8,78 (m, 2H)
MS ES⁺: 306

35



Compuesto intermedio 33: (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina clorhidrato

40

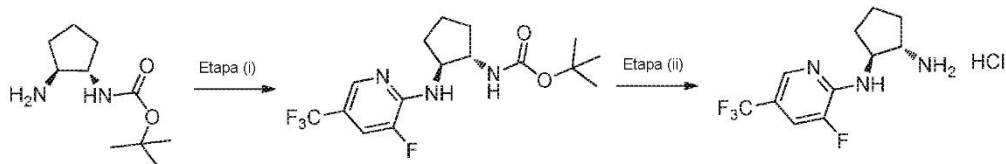


Etapa (i): N-[(1S,2S)-2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de terc-butilo

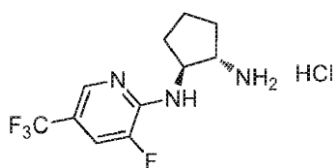
- 5 Una solución de N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 2 g, 9,99 mmol), 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 72537-17-8; 1,44 g, 10,98 mmol) y DIPEA (1,744 ml, 9,99 mmol) en DMSO (35 ml) se calentó a 140 °C durante 5 horas. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y
- 10 se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-15 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, mediante cromatografía en columna (sílice, 0-10 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 (s, 9 H), 1.39 - 1.77 (m, 4 H), 1.81 - 1.95 (m, 1 H), 2.03 - 2.21 (m, 1 H), 3.86 - 3.98 (m, 1 H), 4.09 - 4.20 (m, 1 H), 6.78 - 7.10 (m, 2 H), 7.95 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H)
- 15 MS ES⁺: 380

Etapa (ii): (1S,2S)-1-N-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina clorhidrato

- A una solución de N-[(1S,2S)-2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo (2,23 g, 5,87 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 15 ml, 60,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,57 - 1,83 (m, 4 H), 1,98 - 2,19 (m, 2 H), 4,35 - 4,53 (m, 1 H), 7,17 - 7,36 (m, 1 H), 7,95 - 8,05 (m, 1 H), 8,15 (br. s., 3 H), 8,31 - 8,44 (m, 1 H)
- 25 MS ES⁺: 280



- Compuesto intermedio 34: (1S,2S)-1-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina clorhidrato**
- 30



Etapa (i): N-[(1S,2S)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de terc-butilo

- 35 Una solución de N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 2 g, 9,99 mmol), 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 89402-42-6; 2,011 g, 10,98 mmol) y DIPEA (1,744 ml, 9,99 mmol) en DMSO (35 ml) se calentó a 140 °C durante 5 horas. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los
- 40 compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-15 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
- ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.41 (s, 9 H), 1.47 - 1.65 (m, 2 H), 1.73 - 1.92 (m, 2 H), 2.08 - 2.24 (m, 1 H), 2.29 - 2.48 (m, 1 H), 3.78 - 4.17 (m, 2 H), 4.93 - 5.15 (m, 1 H), 5.86 - 6.03 (m, 1 H), 7.26 - 7.39 (m, 1 H), 8.08 - 8.21 (m, 1 H)
- 45 H)
MS ES⁺: 364

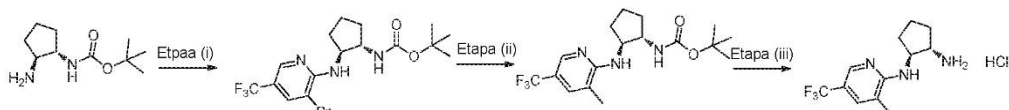
Etapa (ii): (1S,2S)-1-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina clorhidrato

A una solución de *N*-[(1S,2S)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (2,57 g, 7,08 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4 M, 20 ml, 80 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.

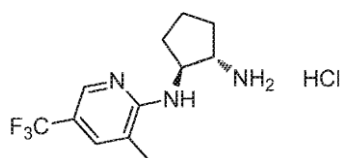
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 - 1,83 (m, 4 H), 1,99 - 2,20 (m, 2 H), 3,39 - 3,53 (m, 1 H), 4,29 - 4,47 (m, 1 H), 7,54 - 7,69 (m, 1 H), 7,73 - 7,89 (m, 1 H), 8,11 - 8,33 (m, 4 H)

MS ES⁺: 264

10

**Compuesto intermedio 35: (1S,2S)-1-N-[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina clorhidrato**

15

**Etapa (i): N-[(1S,2S)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo**

Una solución de *N*-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 2 g, 9,99 mmol), 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 71701-92-3; 2,86 g, 10,98 mmol) y DIPEA (1,74 ml, 9,99 mmol) en DMSO (35 ml) se calentó a 140 °C durante 5 horas. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, mediante cromatografía en columna (sílice, 0-15 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, mediante cromatografía en columna (sílice, 0-10 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 1.45 - 1.56 (m, 2 H), 1.75 - 1.92 (m, 2 H), 2.09 - 2.53 (m, 2 H), 3.77 - 4.19 (m, 2 H), 4.80 - 5.09 (m, 1 H), 6.20 - 6.37 (m, 1 H), 7.72 - 7.89 (m, 1 H), 8.21 - 8.38 (m, 1 H)

MS ES⁺: 425

30

Etapa (ii): N-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

Una mezcla de *N*-[(1S,2S)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (1,26 g, 2,96 mmol), ácido metilborónico (número de registro CAS 13061-96-6; 0,532 g, 8,88 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,342 g, 0,296 mmol) y carbonato potásico (1,303 g, 9,43 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1,5 ml) se selló, se evacuó y se purgó con nitrógeno y se sometió a irradiación de microondas a 140°C durante 1 hora. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Los compuestos orgánicos se extrajeron con etil acetato (2 x 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-60 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.31 (s, 9 H), 1.37 - 1.57 (m, 2 H), 1.58 - 1.71 (m, 2 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 2.08 - 2.19 (m, 4 H), 3.81 - 3.97 (m, 1 H), 4.07 - 4.19 (m, 1 H), 6.31 - 6.47 (m, 1 H), 6.86 - 7.00 (m, 1 H), 7.43 - 7.54 (m, 1 H), 8.11 - 8.21 (m, 1 H)

MS ES⁺: 360

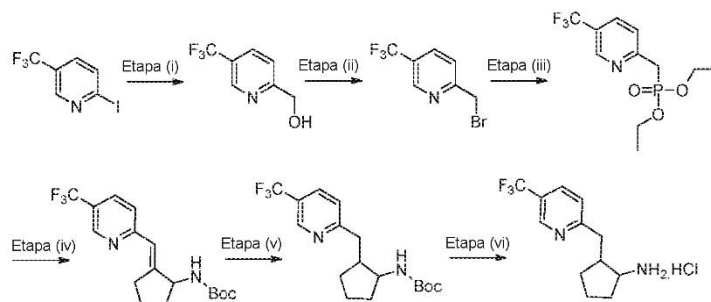
45

Etapa (iii): (1S,2S)-1-N-[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina clorhidrato

A una solución de *N*-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (580 mg, 1,614 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4M, 4 ml, 16,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.

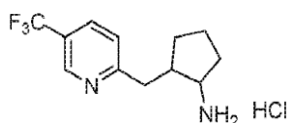
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,74 - 1,96 (m, 4 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 2,37 - 2,57 (m, 1 H), 3,63 (s, 3 H), 4,30

- 4,50 (m, 1 H), 4,77 - 4,94 (m, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,53 - 8,86 (m, 4 H)
MS ES⁺: 260



5

Compuesto intermedio 36: 2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-amina clorhidrato



10 Etapa (i): [5-(trifluorometil)piridin-2-il]metanol

A la solución de 2-yodo-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 100366-75-4; 10 g, 69,4 mmol) en tolueno (250 ml) a -78°C se añadió n-BuLi en hexano (2,5 M, 15,0 mL, 37,5 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos. A esto se añadió, gota a gota, DMF (3,5 ml) y a continuación, se agitó -78°C durante 1 hora. Se añadieron borohidruro de sodio (2,74 g, 72,0 mmol) y metanol (50 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 30 minutos y a continuación, se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La reacción se enfrió a -10°C y a continuación, a esto se añadió una solución saturada de cloruro de amonio. Los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (2 x 200 ml) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 4,66-4,65 (m, 2H), 5,69-5,66 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 8,87 (s, 1H)

MS ES⁺: 178

Etapa (ii): 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)piridina

25

A una solución de [5-(trifluorometil)piridin-2-il]metanol (5,0 g, 28,24 mmol) en DCM (50 ml) se añadió tribromofosfano (0,58 g, 3,50 mmol) a 0°C. Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. A continuación, la reacción se vertió en agua (50 ml) y los compuestos orgánicos se extrajeron con DCM (2 x 50 ml), se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título, que se usó sin purificación adicional.

MS ES⁺: 240, 242

Etapa (iii): dietil [[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]fosfonato

A una solución de 2-(bromometil)-5-(trifluorometil)piridina (3,0 g, 12,5 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió fosfito de tritilo (6,2 g, 37,0 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 17 horas y a continuación, se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/n-hexano) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.06 -1.27(m, 6H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.95-4.08 (m, 4H), 7.61-7.59 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.90-8.89 (m, 1H)

MS ES⁺: 298

Etapa (iv): N-[(2E)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metileno]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

A la suspensión de dietil ((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)fosfonato (2,0 g, 6,71 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se añadió *tert*-butóxido de potasio (1,5 g, 13,42 mmol) y a continuación, se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, a esto se añadió una solución de *N*-(2-oxociclopentil)carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 477585-30-1; 1,62 g, 8,05 mmol) en THF (20 ml) y la reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación, se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se

extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-15 % acetato de etilo/n-hexano) para obtener el compuesto del título.
MS ES⁺: 343

5

Etapa (iv): *N*-[(-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo

A una solución de *N*-[(2*E*)-2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilideno]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 4,38 mmol) en metanol (5 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 50 % húmedo, 300 mg) y 2M NaOH (5 ml).

10 La reacción resultante se agitó bajo un balón de gas hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-70% acetato de etilo/n-hexano) para obtener el compuesto del título.

MS ES⁺: 345

15

Etapa (vi): clorhidrato de 2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentan-1-amina

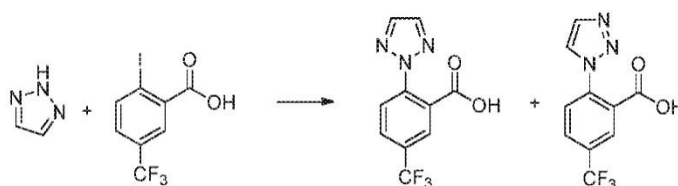
A una solución de *N*-(2-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) a 0 °C se añadió, gota a gota, HCl en 1,4-dioxano (12 %, 15,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación, se concentró *al vacío*. A continuación, a esto se añadió DCM (50 ml) y una solución de bicarbonato sódico (ac., 7,5 %, 15 ml). Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0-2 % metanol/DCM) y a continuación, se trató con HCl en 1,4-dioxano (12 %, 5 ml), se agitó durante 2 horas, se concentró *al vacío* y se trituró con éter dietílico para obtener el compuesto del título.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1.40-1.76 (m, 5H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.55-3.59 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.75 (bs, 3H), 8.15-8.17 (m, 1H), 8.90 (s, 1H)

MS ES⁺: 245

Productos intermedios 37a y 37b: ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoico (Compuesto intermedio 37a) y ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (Compuesto intermedio 37b)

30



Intermedio 37a Intermedio 37b

A una solución de 2H-1,2,3-triazol (número de registro CAS 288-36-8; 1,0 g, 10,86 mmol) en DMF (4 ml) a 0-10 °C se añadió carbonato de cesio (4,71 g, 14,49 mmol), yoduro de cobre (I) (68 mg, 0,36 mmol), *trans*-1-*N*,2-*N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (200 mg, 1,44 mmol) y ácido 2-yodo-5-(trifluorometil)benzoico (número de registro CAS 702641-04-1; 2,28 g, 7,24 mmol). La reacción se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 15 minutos y a continuación, se dividió entre acetato de etilo (2 x 100 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl (ac., 2M) para obtener un pH de 2 y los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-3 % metanol/DCM) para obtener ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoico (**Compuesto intermedio 37a**; también comercialmente disponible número de registro CAS 1384066-81-2). Las fracciones mixtas se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna (sílice, 0-3 % metanol/DCM) seguida de HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico) para obtener ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (**Compuesto intermedio 37b**).

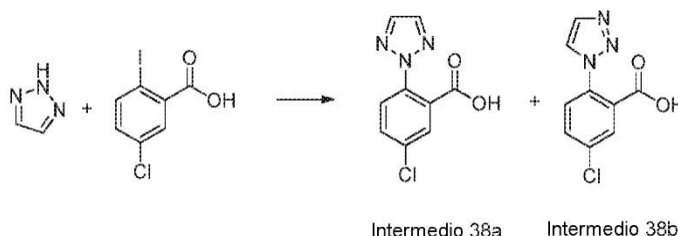
Compuesto intermedio 37a:

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,07-8,08 (m, 3 H), 8,20 (s, 2 H), 13,57 (bs, 1 H)
MS ES⁺: 258

Compuesto intermedio 37b:

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,90-7,97 (m, 2 H), 8,16-8,21 (m, 2 H), 8,65 (s, 1 H), 13,65 (bs, 1 H)
MS ES⁺: 258

Compuestos intermedios 38a y 38b: ácido 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 38a**)
5 y ácido 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (**Compuesto intermedio 38b**)



Se preparó según el procedimiento para ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoico (**Compuesto intermedio 37a**) y ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (**Compuesto intermedio 37b**) a partir de 2H-1,2,3-triazol (número de registro CAS 288-36-8; 1,0 g, 10,86 mmol) y ácido 5-cloro-2-yodobenzoico (número de registro CAS 13421-00-6; 2,00 g, 7,24 mmol). El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-3 % metanol/DCM) para obtener ácido 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 38a**; también comercialmente disponible número de registro CAS 1293284-54-4). Las fracciones mixtas se purificaron
15 adicionalmente mediante cromatografía en columna (sílice, 0-3 % metanol/DCM) para obtener ácido 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (**Compuesto intermedio 38b**).

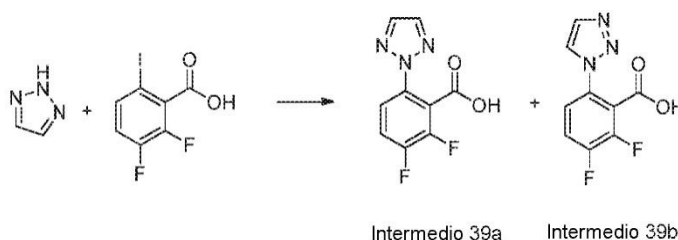
Compuesto intermedio 38a:

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,76-7,83 (m, 3 H), 8,12 (s, 2 H), 13,42 (bs, 1 H) MS ES⁺: 224

Compuesto intermedio 38b:

25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,66-7,68 (m, 1 H), 7,84-7,93 (m, 3 H), 8,54 (s, 1 H), 13,50 (bs, 1 H)
MS ES⁺: 224

Compuestos intermedios 39a y 39b: ácido 2,3-difluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 39a**) y ácido 2,3-difluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (**Compuesto intermedio 39b**)



30

Se preparó según el procedimiento para ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoico (**Compuesto intermedio 37a**) y ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (**Compuesto intermedio 37b**) a partir de 2H-1,2,3-triazol (número de registro CAS 288-36-8; 0,75 g, 10,86 mmol) y ácido 2,3-difluoro-6-yodobenzoico (número de registro CAS 333780-75-9; 1,54 g, 5,43 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (0,2 ml). El sólido bruto se purificó
35 mediante cromatografía en columna (sílice, 0-3 % metanol/DCM) para obtener ácido 2,3-difluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 39a**). Las fracciones mixtas se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna (sílice, 0-3 % metanol/DCM) seguida de HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico) para obtener ácido 2,3-difluoro-6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico
40 (**Compuesto intermedio 39b**).

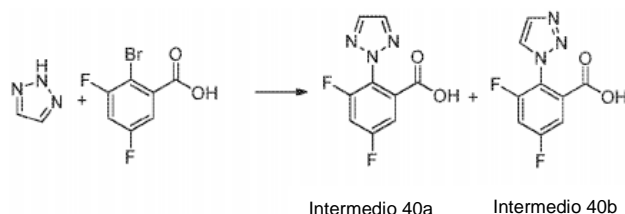
Compuesto intermedio 39a:

45 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,73-7,79 (m, 2 H), 8,16 (s, 2 H), 14,05 (bs, 1 H) MS ES⁺: 226

Compuesto intermedio 39b:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,60-7,63 (m, 1 H), 7,79-7,86 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 14,17 (bs, 1 H)
MS ES⁺: 226

Compuestos intermedios 40a y 40b: ácido 3,5-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 40a**) y ácido 3,5-difluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (**Compuesto intermedio 40b**)



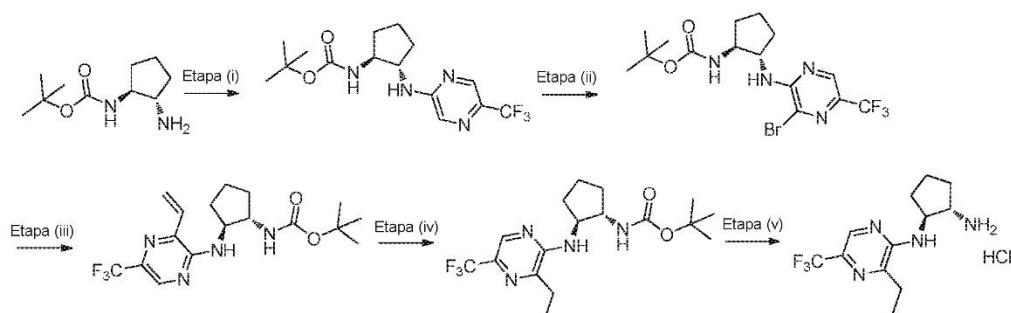
Se preparó según el procedimiento para ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoico (**Compuesto intermedio 37a**) y ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (**Compuesto intermedio 37b**) a partir de 2H-1,2,3-triazol (número de registro CAS 288-36-8; 1,0 g, 10,86 mmol) y ácido 2-bromo-3,5-difluorobenzoico (número de registro CAS 651027-01-9; 1,27 g, 5,43 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). El sólido bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-3 % metanol/DCM) para obtener ácido 3,5-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 40a**). Las fracciones mixtas se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna (sílice, 0-3 % metanol/DCM) seguida de HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico) para obtener ácido 3,5-difluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (**Compuesto intermedio 40b**).

Compuesto intermedio 40a:

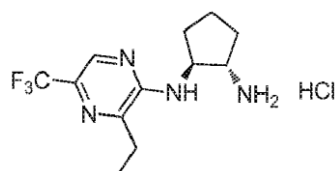
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,63-7,66 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 8,12 (s, 2H), 13,63 (bs, 1H)
MS ES⁺: 226

Compuesto intermedio 40b:

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 7,68-7,71 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 13,70 (bs, 1H)
MS ES⁺: 226



Compuesto intermedio 41: clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina



Etapas (i): *N*-[[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

Una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 2,0 g, 10,98 mmol), *N*-

[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]carbamato de *tert*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 2 g, 9,99 mmol) y DIPEA (5,23 ml, 30,0 mmol) en DMSO (20 ml) se selló y se calentó a 140°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (2 x 100ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en

5 columna (sílice, 10-40 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.32 - 1.66 (m, 11 H), 1.71 - 1.96 (m, 2 H), 2.07 - 2.24 (m, 1 H), 2.30 - 2.51 (m, 1 H), 3.76 - 4.04 (m, 2 H), 4.69 - 4.92 (m, 1 H), 6.07 - 6.24 (m, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H)
 MS ES⁺: 347

10 Etapa (ii): *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de ((1*S*,2*S*)-2-((5-(trifluorometil)pirazin-2-il)amino)ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (3,49 g, 10,08 mmol) en DCM seca (67 ml) a 0°C se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (número de registro CAS 128-08-5; 2,15 g, 12,09 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una porción

15 adicional de 1-bromopirrolidina-2,5-diona (número de registro CAS 128-08-5; 1,70 g, 9,56 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas más. La reacción se concentró *al vacío* y a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-30 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.31 - 1.62 (m, 11 H), 1.72 - 1.92 (m, 2 H), 2.08 - 2.24 (m, 1 H), 2.36 - 2.56 (m, 1 H), 3.75 - 4.14 (m, 2 H), 4.63 - 4.87 (m, 1 H), 6.78 - 6.96 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H)
 20 MS ES⁺: 425, 427

Etapa (iii): *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etenil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

Una suspensión de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (650

25 mg, 1,53 mmol), 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (número de registro CAS 75927-49-0; 942 mg, 6,11 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (177 mg, 0,15 mmol) y carbonato potásico (845 mg, 6,11 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,8 ml) se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 1 hora. La reacción se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se filtraron a través de una fritada hidrófoba y se

30 concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm 1,30 - 1,62 (m, 11 H), 1,74 - 1,87 (m, 2 H), 2,02 - 2,17 (m, 1 H), 2,41 - 2,61 (m, 1 H), 3,73 - 3,85 (m, 1 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 4,81 - 4,95 (m, 1 H), 5,62 - 5,74 (m, 1 H), 6,30 - 6,42 (m, 1 H), 6,71 - 6,90 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H)
 35 MS ES⁺: 373

Etapa (iv): *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo

A una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etenil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (460

40 mg, 1,24 mmol) en metanol (12 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 50 % húmedo) (131 mg, 0,124 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite"). A continuación, a esto se añadió paladio sobre carbono adicional (10 % en peso, 50 % húmedo) (131 mg, 0,124 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante 72 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca

45 comercial "Celite") y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,24 - 1,64 (m, 14 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 2,01 - 2,19 (m, 1 H), 2,37 - 2,57 (m, 1 H), 2,61 - 2,80 (m, 2 H), 3,77 - 3,90 (m, 1 H), 3,91 - 4,09 (m, 1 H), 4,82 - 4,97 (m, 1 H), 6,36 - 6,55 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H)
 MS ES⁺: 375

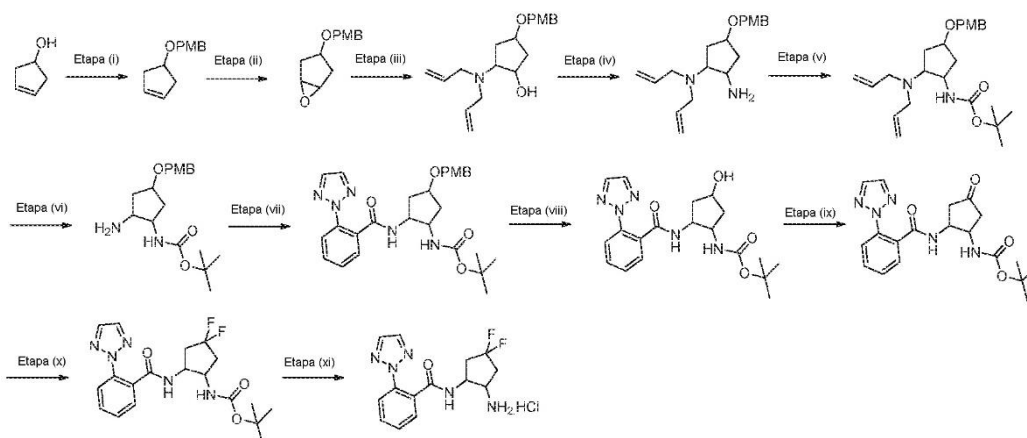
50

Etapa (v): clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

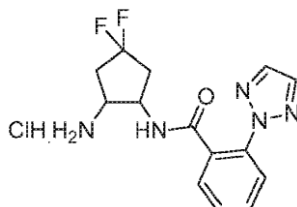
A una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *tert*-butilo (366 mg, 0,98 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4*M*, 3 ml, 12,0 mmol). La reacción se agitó a

55 temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación, se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,16 - 1,29 (m, 3 H), 1,53 - 1,84 (m, 4 H), 1,95 - 2,20 (m, 2 H), 2,66 - 2,82 (m, 2 H), 3,43 - 3,71 (m, 1 H), 4,28 - 4,47 (m, 1 H), 8,16 (br. s., 3 H), 8,30 (s, 1 H)
 MS ES⁺: 275

60



Compuesto intermedio 42: clorhidrato de *N*-(2-amino-4,4-difluorociclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



5

Etapa (i): 1-[(ciclopent-3-en-1-iloxi)metil]-4-metoxibenceno

A una solución de ciclopent-3-en-1-ol (número de registro CAS 14320-38-8; 15 g, 178 mmol) en THF seco (357 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió hidruro de sodio (60 %, 9,27 g, 232 mmol). Después de que cesara la efervescencia, se añadió, gota a gota, 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (número e registro CAS 824-94-2; 31,4 ml, 232 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas, a continuación se inactivó añadiendo metanol y se concentró *al vacío*. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante 15 cromatografía en columna (sílice, 0-50 % DCM/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 2.33 - 2.47 (m, 2 H), 2.49 - 2.66 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 4.20 - 4.32 (m, 1 H), 4.40 (s, 2 H), 5.62 - 5.75 (m, 2 H), 6.86 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.24 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H)

Etapa (ii): 3-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-oxabicyclo[3,1,0]hexano

20 A una solución de 1-[(ciclopent-3-en-1-iloxi)metil]-4-metoxibenceno (9,64 g, 47,2 mmol) en DCM seca (52 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió ácido 3-clorobenceno-1-carboperoxoico (número de registro CAS 937-14-4; 16,29 g, 94 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación, se filtró. El filtrado se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico y a continuación, con una 25 solución saturada de bicarbonato sódico. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.86 - 2.17 (m, 4 H), 3.39 - 3.50 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.99 - 4.14 (m, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 6.85 (d, *J*=8.60 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H)

30

Etapa (iii): 2-[bis(prop-2-en-1-il)amino]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]ciclopentan-1-ol

A una solución de 3-[(4-metoxifenil)metoxi]-6-oxabicyclo[3,1,0]hexano (10,21 g, 46,4 mmol) en etanol (66 ml) se añadió bis(prop-2-en-1-il)amina (número de registro CAS 124-02-7; 13,51 g, 139 mmol). La reacción se calentó en un vial sellado a 105 °C durante 72 días. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y a continuación, se purificó mediante 35 cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina y a continuación, 0-30 % (0,1 % amoniaco/metanol)/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 - 1.54 (m, 1 H), 1.56 - 1.73 (m, 1 H), 1.73 - 1.88 (m, 1 H), 2.06 - 2.25 (m, 1 H), 2.78 - 2.95 (m, 1 H), 2.99 - 3.23 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 3.78 - 3.94 (m, 1 H), 3.95 - 4.09 (m, 1 H), 4.27 - 4.36 (m, 2 H), 4.57 - 4.67 (m, 1 H), 5.02 - 5.25 (m, 4 H), 5.71 - 5.90 (m, 2 H), 6.89 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 7.22 (d, *J*=8.60 Hz, 2 H)

MS ES⁺: 318

Etapa (iv): 4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-*N*,1-*N*-bis(prop-2-en-1-il)ciclopentan-1,2-diamina

A una solución de 2-[bis(prop-2-en-1-il)amino]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]ciclopentan-1-ol (8,75 g, 27,6 mmol) en MTBE seco (92 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadieron trietilamina (7,68 ml, 55,1 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,58 ml, 33,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. A continuación, a esto se añadió trietilamina adicional (7,68 ml, 55,1 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, seguido de la adición de hidróxido de amonio (25 % ac., 82 ml, 590 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación, se dividió entre MTBE y agua. La capa acuosa se volvió a extraer con MTBE. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 - 2,21 (m, 4 H), 2,72 - 3,29 (m, 6 H), 3,66 - 3,78 (m, 3 H), 3,81 - 3,99 (m, 1 H), 4,25 - 4,43 (m, 2 H), 5,00 - 5,32 (m, 4 H), 5,65 - 5,93 (m, 2 H), 6,82 - 6,98 (m, 2 H), 7,14 - 7,29 (m, 2 H)
MS ES⁺: 317

15

Etapa (v): *N*-{2-[bis(prop-2-en-1-il)amino]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 4-[(4-metoxifenil)metoxi]-1-*N*, 1-*N*-bis(prop-2-en-1-il)ciclopentano-1,2-diamina (9,79 g, 30,9 mmol) en THF (56 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió una solución saturada de carbonato sódico (46,4 ml, 46,4 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (número de registro CAS 24424-99-5; 10,77 ml, 46,4 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente durante 72 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (sílice C18, 5-95 % agua (0,05 % amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 1,47 - 1,59 (m, 1 H), 1,61 - 1,79 (m, 1 H), 1,79 - 1,93 (m, 1 H), 1,93 - 2,21 (m, 1 H), 2,91 - 3,07 (m, 3 H), 3,07 - 3,24 (m, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,79 - 3,98 (m, 2 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 4,93 - 5,26 (m, 4 H), 5,66 - 5,89 (m, 2 H), 6,89 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H)
MS ES⁺: 417

30 Etapa (vi): *N*-{2-amino-4-[(4-metoxifenil)metoxi]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo

A una solución de *N*-{2-[bis(prop-2-en-1-il)amino]-4-[(4-metoxifenil)metoxi]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo (1,77 g, 4,25 mmol) en DCM seca (21 ml) se añadieron 1,3-dimetil-1,3-diazinano-2,4,6-triona (número de registro CAS 769-42-6; 1,161 g, 7,44 mmol) y tetrakis(trifenilfosfano) paladio (0,113 g, 0,098 mmol). La reacción se agitó a 45 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se purificó mediante cromatografía SCX(2M de amoniaco en metanol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28 - 1,42 (m, 10 H), 1,44 - 1,61 (m, 1 H), 1,81 - 2,07 (m, 1 H), 2,12 - 2,37 (m, 1 H), 2,72 - 3,09 (m, 1 H), 3,18 - 3,52 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,81 - 3,95 (m, 1 H), 4,22 - 4,38 (m, 2 H), 6,89 (d, *J*=8,34 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J*=8,30 Hz, 2 H)

40 MS ES⁺: 337**Etapa (viii): *N*-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamido]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo**

A una solución de *N*-{2-amino-4-[(4-metoxifenil)metoxi]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo (1,71 g, 5,08 mmol) en DMF seca (17 ml) se añadieron ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 1,06 g, 5,59 mmol), HATU (2,90 g, 7,62 mmol) y trietilamina (2,13 ml, 15,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37 (s, 9 H), 1,46 - 1,59 (m, 1 H), 1,58 - 1,77 (m, 1 H), 1,86 - 1,97 (m, 1 H), 2,18 - 2,37 (m, 1 H), 3,67 - 3,79 (m, 4 H), 3,83 - 4,01 (m, 2 H), 4,32 (s, 2 H), 6,85 - 6,95 (m, 2 H), 7,17 - 7,31 (m, 2 H), 7,44 - 7,54 (m, 2 H), 7,55 - 7,66 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,96 - 8,05 (m, 2 H)

55 MS ES⁺: 508**Etapa (viii): *N*-{4-hidroxi-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamido]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo**

A una solución de *N*-{4-[(4-metoxifenil)metoxi]-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamido]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo (1,85 g, 3,64 mmol) en DCM (36 ml) y agua (0,364 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió 4,5-dicloro-3,6-dioxociclohexa-1,4-dieno-1,2-dicarbonitrilo (número de registro CAS 84-58-2 1,655 g, 7,29 mmol).

60

La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a continuación, se dividió entre una solución saturada de bicarbonato sódico y DCM. Los compuestos orgánicos se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina y a continuación, 0-30 % metanol/acetato de etilo) para obtener el compuesto del título.

- 5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 - 1.48 (m, 10 H), 1.55 - 1.86 (m, 2 H), 2.11 - 2.27 (m, 1 H), 3.90-3.94 (m, 1 H), 3.99 - 4.11 (m, 1 H), 4.57 - 4.71 (m, 1 H), 6.64 - 6.86 (m, 1 H), 7.41 - 7.56 (m, 2 H), 7.57 - 7.66 (m, 1 H), 7.71 - 7.83 (m, 1 H), 7.95 - 8.06 (m, 2 H), 8.19 - 8.36 (m, 1 H)
MS ES⁺: 388

10 **Etapa (ix): *N*-{4-oxo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamido]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo**

A una solución de *N*-{4-hidroxi-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamido]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo (910 mg, 2,35 mmol) en DCM seca (12 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió periodinano de Dess-Martin (3,4 g, 7,99 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación, se concentró

- 15 *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.28 - 1.47 (m, 10 H), 1.56 - 1.87 (m, 2 H), 2.07 - 2.27 (m, 1 H), 3.82 - 4.00 (m, 1 H), 4.00 - 4.12 (m, 1 H), 6.58 - 6.79 (m, 1 H), 7.41 - 7.54 (m, 2 H), 7.55 - 7.71 (m, 1 H), 7.73 - 7.85 (m, 1 H), 7.93 - 8.06 (m, 2 H), 8.17 - 8.40 (m, 1 H)
20 MS ES⁺: 386

Etapa (x): *N*-{4,4-difluoro-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamido]ciclopentil}carbamato de *terc*-*B*butilo

A una solución de *N*-{4-oxo-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamido]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo (950 mg, 2,47 mmol) en DCM seca (12,3 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió, gota a gota, trifluoruro de dietilaminosulfuro (número de registro CAS 38078-09-0; 1,63 ml, 12,32 mmol) como solución en DCM seca (12,3 ml). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación, se enfrió a 0 °C. A continuación, a esto se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro adicional (número de registro CAS 38078-09-0; 1,63 ml, 12,32 mmol). A continuación, se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente durante 17 h. A continuación, la

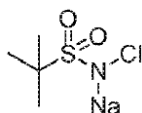
- 30 reacción se enfrió a 0 °C y se basificó mediante añadiendo con cuidado carbonato sódico (2M, ac.). La mezcla de reacción se extrajo con DCM, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H), 1.88 - 2.17 (m, 2 H), 2.36 - 2.48 (m, 2 H), 3.93 - 4.09 (m, 1 H), 4.14 - 4.30 (m, 1 H), 6.97 - 7.15 (m, 1 H), 7.45 - 7.56 (m, 2 H), 7.57 - 7.70 (m, 1 H), 7.75 - 7.86 (m, 1 H), 8.03 (s, 2 H), 8.46 - 8.60 (m, 1 H)
35 MS ES⁺: 408

Etapa (xi): clorhidrato de *N*-(2-amino-4,4-difluorociclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

- 40 A una solución de *N*-{4,4-difluoro-2-[2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamido]ciclopentil}carbamato de *terc*-butilo (640 mg, 1,57 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4M, 3,9 ml, 15,71 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 hora y a continuación, se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.
45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,01 - 2,42 (m, 2 H), 2,55 - 2,78 (m, 2 H), 3,30 - 3,54 (m, 1 H), 3,60 - 3,75 (m, 1 H), 7,50 - 7,61 (m, 1 H), 7,62 - 7,77 (m, 2 H), 7,80 - 7,91 (m, 1 H), 8,08 (s, 2 H), 8,51 (br. s, 3 H), 8,72 - 8,88 (m, 1 H)
MS ES⁺: 308

Compuesto intermedio 43: *N*-cloro-2-metil-*N*-sodiopropano-2-sulfonamida

50

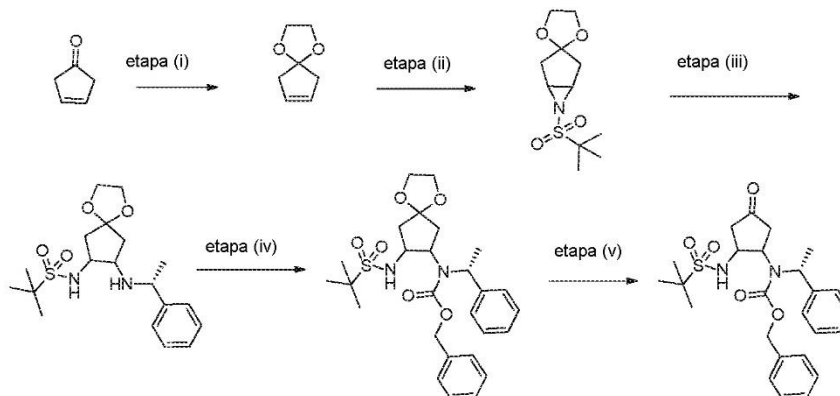


- A una solución de hipoclorito de sodio (25 ml, 12,76 mmol) rápidamente agitada, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C y a oscuras, se añadieron una solución de ácido acético (1,85 ml, 12,76 mmol) y 2-metilpropan-2-ol (1,22 ml, 12,76 mmol) en una única porción y la mezcla de reacción se agitó durante 3 minutos. La mezcla de reacción se dividió y los compuestos orgánicos se lavaron con carbonato sódico acuoso al 10 % y agua, se secaron sobre cloruro de calcio y se filtraron para obtener hipoclorito de *terc*-butilo (845 mg, 7,78 mmol). Este se añadió lentamente a una solución agitada de 2-metilpropano-2-sulfonamida (2 g, 14,58 mmol) en solución de hidróxido de sodio (1M, 20,60 ml, 20,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora

y a continuación, se concentró *al vacío*. El sólido resultante se trituroó con éter dietílico, se filtró y se secó *al vacío* para obtener el compuesto del título.

Preparado como se detalla en Organic Letters 1999, 1, 783-786

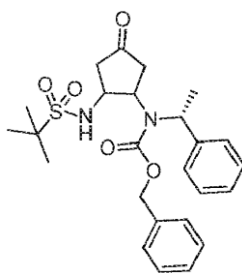
5



Compuesto intermedio 44:
feniletil]carbamato de bencilo

***N*-[2-(2-metilpropano-2-sulfonamido)-4-oxocicloptil]-*N*-[(1*R*)-1-**

10



Etapa (i): 1,4-dioxaspiro[4,4]non7-eno

15 A una solución de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (número de registro CAS 27607-77-8; 0,22 ml, 1,22 mmol) en DCM (12 ml) a -78°C se añadieron sucesivamente 2,2,7,7-tetrametil-3,6-dioxa-2,7-disilaoctano (número de registro CAS 7381-30-8; 2,51 g, 12,18 mmol) y ciclopent-3-en-1-ona (número de registro CAS 14320-37-7; 1 g, 12,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 horas, se inactivó con trietilamina (2 ml, 14,35 mmol), se vertió en una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con éter dietílico. Los compuestos orgánicos se secaron
20 sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título.
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2,59 (s, 4 H), 3,96 (s, 4 H), 5,71 (s, 2 H)

Etapa (ii): 6-(2-metilpropano-2-sulfonil)-6-azaspiro[biciclo[3,1,0]hexano-3,2'-[1,3]dioxolano]

25 A una solución de 1,4-dioxaspiro[4,4]non7-eno (370 mg, 2,93 mmol) y *N*-cloro-2-metil-*N*-sodiopropano-2-sulfonamida (**Compuesto intermedio 43**; 965 mg, 4,99 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se añadió tribromuro de trimetilfenilamonio (número de registro CAS 4207-56-1; 110 mg, 0,29 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación, se calentó a 40°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de sílice, se lavó con éter dietílico y se concentró *al vacío*. El material bruto se
30 purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % éter dietílico/gasolina) para obtener el compuesto del título.
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 - 1,53 (m, 9 H), 2,16 - 2,23 (m, 4 H), 3,34 (s, 2 H), 3,77 - 3,86 (m, 2 H), 3,88 - 3,93 (m, 2 H)

Etapa (iii): 2-metil-*N*-(8-[(1*R*)-1-feniletil]amino)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-il)propano-2-sulfonamida

35

A una solución de 6-(2-metilpropano-2-sulfonil)-6-azaspiro[biciclo[3,1,0]hexano-3,2'-[1,3]dioxolano] (477 mg, 1,83 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadieron perclorato de litio (20 mg, 0,19 mmol) y (*R*)-1-feniletanamina (número de registro CAS 3886-69-9; 0,29 ml, 2,28 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Se añadieron porciones adicionales de perclorato de litio (12 mg, 0,11 mmol) y (*R*)-1-feniletanamina (0,20 ml, 1,57 mmol) y la mezcla de
40 reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se transfirió a un vial de microondas y se sometió

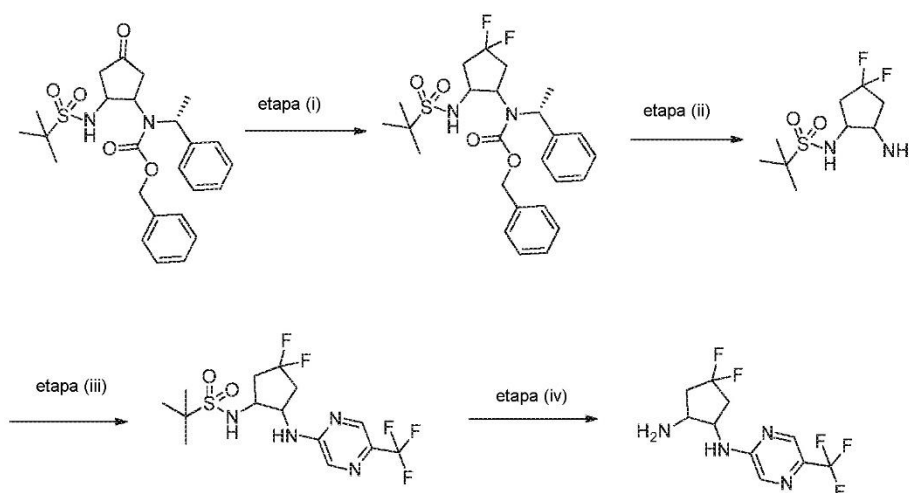
a irradiación de microondas a 120 °C durante 3 horas. A continuación, a esto se añadió agua (1 ml) y se redujo el volumen a un tercio concentrando *al vacío*. La mezcla resultante se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-70 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
MS ES⁺: 383

Etapa (iv): N-[8-(2-metilpropano-2-sulfonamido)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-il]-N-[(1R)-1-feniletil]carbamato de bencilo

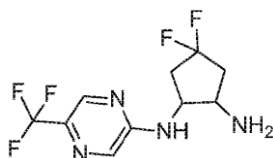
10 A una solución de 2-metil-N-(8-[(1R)-1-feniletil]amino)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-il)propano-2-sulfonamida (274 mg, 0,72 mmol) y carbonato sódico (114 mg, 1,074 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,4 ml) a 0°C se añadió, gota a gota, clorofornato de bencilo (número de registro CAS 501-53-1; 0,13 ml, 0,90 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación, se concentró *al vacío*. El residuo se diluyó
15 con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-70 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
MS ES⁺: 515

20 Etapa (v): N-[2-(2-metilpropano-2-sulfonamido)-4-oxociclopentil]-N-[(1R)-1-feniletil]carbamato de bencilo

A una solución de N-[8-(2-metilpropano-2-sulfonamido)-1,4-dioxaspiro[4,4]nonan-7-il]-N-[(1R)-1-feniletil]carbamato de bencilo (331 mg, 0,64 mmol) en THF (1,1 ml) se añadió HCl (ac., 2M, 1,65 ml, 3,30 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno
25 para obtener el compuesto del título.
MS ES⁺: 473



30 Compuesto intermedio 45: 4,4-difluoro-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina



Etapa (i): N-[4,4-difluoro-2-(2-metilpropano-2-sulfonamido)ciclopentil]-N-[(1R)-1-feniletil]carbamato de bencilo

35 A una solución de N-[2-(2-metilpropano-2-sulfonamido)-4-oxociclopentil]-N-[(1R)-1-feniletil]carbamato de bencilo (**Compuesto intermedio 44**; 330 mg, 0,70 mmol) en DCM (3,5 ml) a 0°C se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (número de registro CAS 38078-09-0; 0,92 ml, 6,98 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y a continuación, a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó a 0°C con una solución
40 saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50%

acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
MS ES⁺: 493

Etapa (ii): A-(2-amino-4,4-difluorociclopentil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

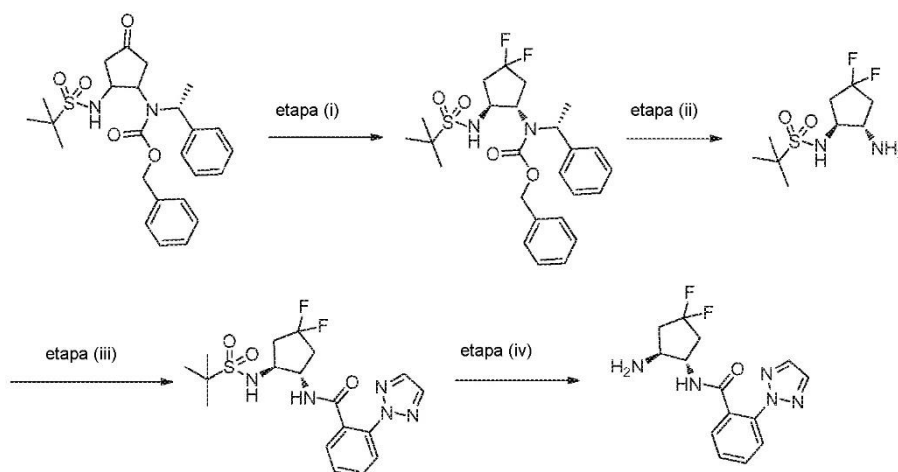
5 Una solución de *N*-[4,4-difluoro-2-(2-metilpropano-2-sulfonamido)ciclopentil]-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]carbamato de bencilo (130 mg, 0,26 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (20 %, 100 mg, 0,14 mmol) en metanol (3,5 ml) se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título.
10 MS ES⁺: 257

Etapa (iii): *N*-(4,4-difluoro-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

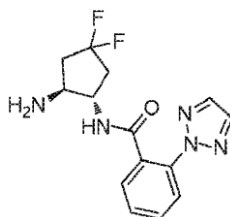
A una solución de *N*-(2-amino-4,4-difluorociclopentil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (66 mg, 0,26 mmol) en DMSO
15 (650 μ l) se añadieron DIPEA (135 μ l, 0,77 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina número de registro CAS 799557-87-2; 47 mg, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se selló y se calentó a 120 °C durante 18 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 10-60 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
20 ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.42 (s, 9 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H), 2.12 - 2.30 (m, 1 H), 2.68 - 2.85 (m, 1 H), 2.96 - 3.12 (m, 1 H), 3.86 - 4.03 (m, 1 H), 4.18 - 4.27 (m, 1 H), 4.43 - 4.54 (m, 1 H), 5.90 - 6.04 (m, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H)
MS ES⁺: 403

25 Etapa (iv): 4,4-difluoro-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina.

A una solución de (4,4-difluoro-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (45 mg, 0,11 mmol) en DCM (3 ml) a 0°C se añadió anisol (número de registro CAS 100-66-3; 0,22 ml, 2,01 mmol) seguido de la adición gota a gota de ácido trifluorometanosulfónico en DCM (0,2M, 2,5 ml, 0,500 mmol). La mezcla de reacción
30 se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación, a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una porción adicional de ácido trifluorometanosulfónico en DCM (0,2M, 0,5 ml, 0,100 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante otra hora a temperatura ambiente y a continuación, se inactivó con hidróxido de sodio (0,1M) hasta obtener un pH de 11. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía SCX (2M amoniaco en
35 metanol) para obtener el compuesto del título.
MS ES⁺: 283



40 Compuesto intermedio 46: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-amino-4,4-difluorociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



Etapa (i): N-[(1S,2S)-4,4-difluoro-2-(2-metilpropano-2-sulfonamido)ciclopentil]-N-[(1R)-1-feniletil]carbamato de bencilo

5

A una solución de *N*-[2-(2-metilpropano-2-sulfonamido)-4-oxociclopentil]-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]carbamato de bencilo (**Compuesto intermedio 44**; 6,39 g, 13,52 mmol) en DCM (67,6 ml) a 0°C se añadió trifluoruro de dietilaminosulfuro (número de registro CAS 38078-09-0; 8,93 ml, 67,6 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 15 minutos y a continuación, a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió una porción adicional de trifluoruro de dietilaminosulfuro (3 ml, 22,71 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó a 0°C añadiendo una solución saturada de bicarbonato sódico hasta alcanzar un pH de 7. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 35-60 % de éter dietílico/gasolina) para obtener el compuesto del título.

MS ES⁺: 493

Etapa (ii): N-[(1S,2S)-2-amino-4,4-difluorociclopentil]-2-metilpropano-2-sulfonamida

Una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-4,4-difluoro-2-(2-metilpropano-2-sulfonamido)ciclopentil]-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]carbamato de bencilo (2,24 g, 4,53 mmol) e hidróxido de paladio sobre carbono (20 %, 1,59 g, 2,26 mmol) en metanol (65 ml) se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante 17 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,44 (s, 9 H), 1,84-2,17 (m, 2 H), 2,52 - 2,67 (m, 1 H), 2,68 - 2,85 (m, 1 H), 3,26 - 3,38 (m, 1 H), 3,57 - 3,68 (m, 1 H)

MS ES⁺: 257

Etapa (iii): N-[(1S,2S)-4,4-difluoro-2-(2-metilpropano-2-sulfonamido)ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

30

A una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-amino-4,4-difluorociclopentil]-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,03 g, 4,02 mmol) en DCM seca (13,4 ml) se añadieron ácido 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 0,91 g, 4,82 mmol), EDC (2,31 g, 12,06 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (1,64 g, 12,06 mmol) y DIPEA (2,11 ml, 12,06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 30-80 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

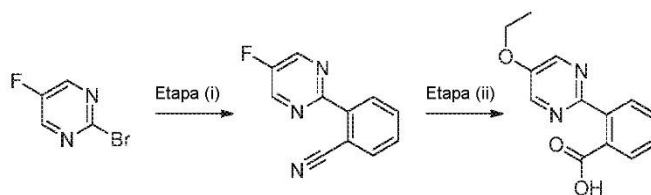
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.36 - 1.44 (m, 9 H), 1.93 - 2.08 (m, 1 H), 2.10 - 2.28 (m, 1 H), 2.65 - 2.84 (m, 2 H), 3.75 - 3.96 (m, 1 H), 4.24 - 4.41 (m, 1 H), 4.89 - 5.06 (m, 1 H), 6.35 - 6.52 (m, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 1 H), 7.61 - 7.70 (m, 2 H), 7.83 - 7.88 (m, 1 H), 7.90 (s, 2 H)

MS ES⁺: 428

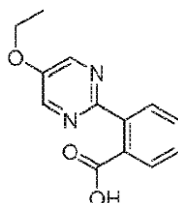
Etapa (iv): N-[(1S,2S)-2-amino-4,4-difluorociclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

A una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-4,4-difluoro-2-(2-metilpropano-2-sulfonamido)ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (1,7 g, 3,98 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C se añadió anisol (número de registro CAS 100-66-3; 7,82 ml, 71,6 mmol) seguido de la adición gota a gota de ácido trifluorometanosulfónico en DCM (0,2*M*, 1,55 ml, 17,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora y a continuación, a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se inactivó con hidróxido de sodio (0,2*M*) hasta obtener un pH de 11 y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía SCX (2*M* amoniaco en metanol) para obtener el compuesto del título.

MS ES⁺: 308



Compuesto intermedio 47: ácido 2-(5-etoxipirimidin-2-il)benzoico



5

Etapa (i): 2-(5-fluoropirimidin-2-il)benzonitrilo

Una suspensión de 2-bromo-5-fluoropirimidina (número de registro CAS 947533-45-1; 301 mg, 1,70 mmol), carbonato potásico (705 mg, 5,10 mmol) y [1,1-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II) (62 mg, 0,085 mmol) en DMF (5 ml) se purgó y evacuó con nitrógeno. A continuación, a esto se añadió ácido (2-cianofenil)borónico (número de registro CAS 138642-62-3; 300 mg, 2,04 mmol) y la reacción se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 10 minutos y a continuación, a 130 °C durante 35 minutos. La reacción se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite"). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm 7,54 - 765 (m, 1 H), 7,67 - 7,79 (m, 1 H), 7,81 - 792 (m, 1 H), 8,27 - 8,40 (m, 1 H), 8,78 (s, 2 H)

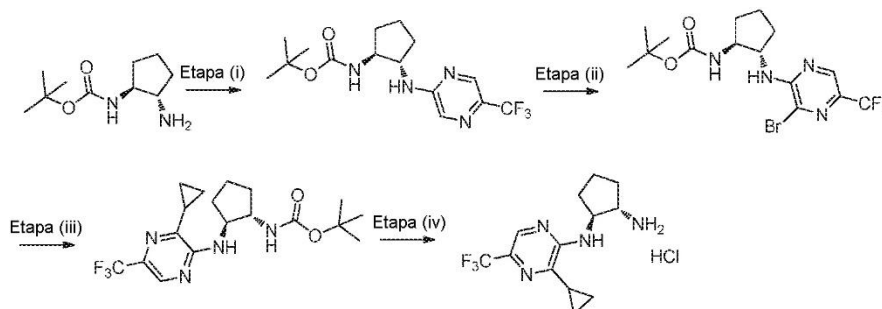
MS ES⁺: 200

Etapa (ii): ácido 2-(5-etoxipirimidin-2-il)benzoico

A una solución de 2-(5-fluoropirimidin-2-il)benzonitrilo (40 mg, 0,20 mmol) en etanol (1 ml) se añadió hidróxido de sodio (3M, 3 ml, 9,0 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 20 horas y a continuación, se concentró *al vacío*. La reacción se diluyó con agua y se añadió HCl concentrado gota a gota hasta alcanzar el pH2. La capa acuosa se concentró *al vacío* y el residuo resultante se disolvió en metanol, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título.

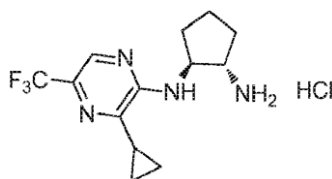
MS ES⁺: 243

30



Compuesto intermedio 48: clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

35



Etapa (i): N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de terc-butilo

5 Una solución de 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 6,78 ml, 54,9 mmol), V-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]carbamato de *terc*-butilo (número de registro CAS 586961-34-4; 10 g, 49,9 mmol) y DIPEA (26,2 ml, 150 mmol) en DMSO (160 ml) se calentó a 140°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 100ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba, se secaron
10 adicionalmente sobre sulfato de magnesio y a continuación, y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-40 % acetato de etilo/gasolina). Las fracciones impuras se purificaron adicionalmente mediante cromatografía en columna (sílice, 10-40 % acetato de etilo/gasolina) y se combinaron para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,29 (s, 9 H), 1,40 - 1,54 (m, 2 H), 1,58 - 1,73 (m, 2 H), 1,86 - 2,10 (m, 2 H), 3,68
15 - 3,83 (m, 1 H), 4,07 - 4,17 (m, 1 H), 6,83 - 6,96 (m, 1 H), 7,84 - 7,95 (m, 1 H), 7,99 (br. s., 1 H), 8,28 - 8,37 (m, 1 H)
MS ES⁺: 347

Etapa (ii): N-[(1S,2S)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de terc-butilo

20 A una solución de N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo (11,61 g, 33,5 mmol) en DCM (70 ml) y acetonitrilo (35 ml) a 0°C se añadió 1-bromopirrolidina-2,5-diona (12,53 g, 70,4 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas. La mezcla se concentró *al vacío* y a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

25 ¹H ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29 (s, 9 H), 1.42 - 1.73 (m, 4 H), 1.82 - 1.96 (m, 1 H), 1.98 - 2.13 (m, 1 H), 3.92 - 4.17 (m, 2 H), 6.90 - 7.01 (m, 1 H), 7.39 - 7.48 (m, 1 H), 8.43 (s, 1 H)
MS ES⁺: 425, 427

Etapa (iii): [(1S,2S)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de terc-butilo

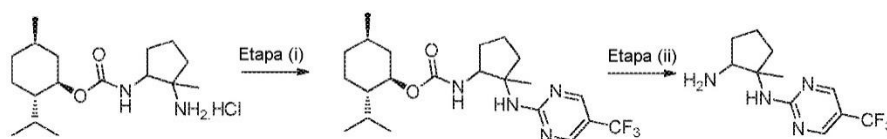
30 Una suspensión de N-[(1S,2S)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo (2,44 g, 5,73 mmol), ácido ciclopropilborónico (2,46 g, 28,6 mmol), carbonato potásico (3,17 g, 22,9 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,662 g, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (4 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140°C durante 2 horas. La reacción se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa
35 acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

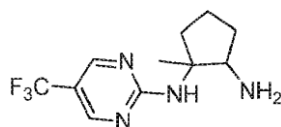
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.83 - 0.91 (m, 2 H), 0.96 - 1.03 (m, 2 H), 1.29 (s, 9 H), 1.44 - 1.58 (m, 2 H), 1.59 - 1.73 (m, 2 H), 1.85 - 1.96 (m, 1 H), 2.03 - 2.13 (m, 1 H), 2.15 - 2.24 (m, 1 H), 3.89 - 4.00 (m, 1 H), 4.11 - 4.27
40 (m, 1 H), 6.88 - 7.00 (m, 1 H), 7.23 - 7.38 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H)
MS ES⁺: 387

Etapa (iv): clorhidrato de (1S,2S)-1-N[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

45 A una solución de N-[(1S,2S)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]carbamato de *terc*-butilo (1,54 g, 3,99 mmol) en 1,4-dioxano (14 ml) se añadió HCl en 1,4-dioxano (4M, 10 ml, 40 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y a continuación, se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener el compuesto del título.

¹H ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,80 - 0,92 (m, 1 H), 0,94 - 1,12 (m, 3 H), 1,57 - 1,89 (m, 4 H), 2,03 - 2,26 (m,
50 2 H), 2,36 - 2,48 (m, 1 H), 3,52 - 3,69 (m, 1 H), 4,30 - 4,48 (m, 1 H), 7,67 - 7,80 (m, 1 H), 8,15 - 8,40 (m, 4 H)
MS ES⁺: 287



Compuesto intermedio 50: 1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

5

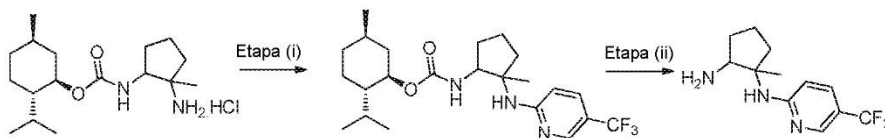
Etapa (i): (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)carbamato

Una solución de clorhidrato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)carbamato (10 **Compuesto intermedio 27**; 2,0 g, 6,01 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (número de registro CAS 69034-12-4; 1,21 g, 6,61 mmol) y DFPEA (3,15 ml, 18,02 mmol) en DMSO seca (15 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 4 horas. La reacción se dividió entre acetato de etilo y salmuera. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 125 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante 15 cromatografía en columna (sílice, 0-30 % éter dietílico/gasolina) para obtener el compuesto del título como un único trans-enantiómero.
MS ES⁺: 443

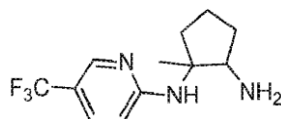
Etapa (ii): 1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

20

A una solución de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)carbamato (1,04 g, 2,35 mmol) en ácido acético (8 ml) se añadió HBr (1,28 ml, 23,48 mmol). La reacción se calentó para sellarla y se calentó a 90 °C durante la noche. A continuación, a esto se añadió HBr adicional (1,28 ml, 23,48 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 24 horas. Se añadieron ácido acético (5 ml) 25 y HBr adicionales (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía SCX (2M de amoníaco en metanol) para obtener el compuesto del título como un único trans-enantiómero.
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,25 - 1,43 (m, 4 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,86 - 2,00 (m, 1 H), 2,00 - 2,16 (m, 2 H), 3,30 - 3,37 (m, 1 H), 5,84 (br. s., 1 H), 8,32 - 8,56 (m, 2 H)
30 MS ES⁺: 261

**Compuesto intermedio 51: 1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina**

35

**Etapa (i): (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)carbamato**

40

Una solución de clorhidrato de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)carbamato (**Compuesto intermedio 27**; 1,50 g, 4,51 mmol), 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 69045-82-5; 0,652 g, 5,41 mmol) y DIPEA (2,36 ml, 13,5 mmol) en DMSO (10 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 4 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico 45 (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (100 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 10-20 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título como un único trans-enantiómero.
MS ES⁺: 442

50

Etapa (ii): 1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina

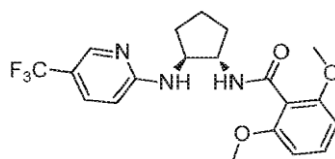
A una solución de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexil *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)carbamato en ácido acético (3 ml) se añadió HBr (6 M, 1,68 ml, 10,10 mmol). La reacción se selló y se calentó a 90 °C durante 24 horas. A continuación, señadió HBr adicional (6 M, 1,68 ml, 10,10 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C durante 24 horas. La reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía SCX (2 M amoniaco en metanol). El producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 5-100 % agua (con 0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título como un único trans-enantiómero.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,33 (s, 3 H), 1,43 - 1,58 (m, 1 H), 1,66 - 1,78 (m, 2 H), 1,84 - 1,97 (m, 1 H), 2,04 - 2,16 (m, 2 H), 3,21 - 3,36 (m, 1 H), 5,14 - 5,21 (m, 1 H), 6,43 - 6,55 (m, 1 H), 7,47 - 7,60 (m, 1 H), 8,25 - 8,33 (m, 1 H)
MS ES⁺: 260

2. Ejemplos

15

Ejemplo 1: 2,6-dimetoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil] benzamida

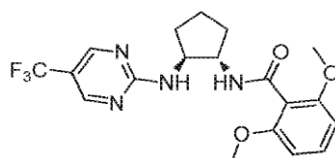


Una mezcla de 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 52334-81-3; 266 mg, 1,46 mmol), clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2,6-dimetoxibenzamida (**Compuesto intermedio 5**; 400 mg, 1,33 mmol), DIPEA (0,70 ml, 3,99 mmol) y DMSO (4,8 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 2 horas. Una vez enfriada, la mezcla resultante se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante trituración con diisopropiléter para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39-1,60 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,95-2,11 (m, 2 H), 3,32 (s, 6 H), 4,03-4,20 (m, 2 H), 6,59-6,78 (m, 3 H), 7,21-7,34 (m, 2 H), 7,63-7,70 (m, 1 H), 7,65 7,69 (m, 1 H) y 8,08 (m, 1 H)
MS ES⁺: 410

30

Ejemplo 2: 2,6-dimetoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;

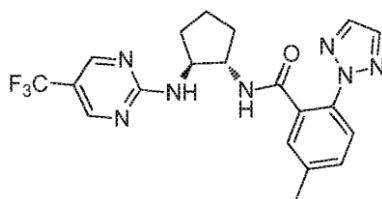


Se cargó un vial de microondas con *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2,6-dimetoxibenzamida (**Compuesto intermedio 5**; 80 mg, 0,27 mmol), DIPEA (0,139 ml, 0,80 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (número de registro CAS 69034-12-4; 0,058 mg, 0,32 mmol) y NMP seca (0,9 ml). La mezcla resultante se sometió a irradiación de microondas a 250 °C durante 20 minutos. El material bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua con un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45-1,75 (m, 4 H), 1,96-2,14 (m, 2 H), 3,61 (s, 6 H), 4,18-4,33 (m, 2 H), 6,51-6,69 (m, 2 H), 7,16-7,38 (m, 1 H), 8,03 (m, 2 H) y 8,60 (s, 2 H).
MS ES⁺: 411

Ejemplo 3: 5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

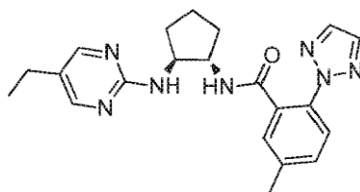
45



A una mezcla de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 7**; 100 mg, 0,31 mmol) y NMP (1 ml) se añadieron DIPEA (0,200 mg, 1,56 mmol) y 2-bromo-5-(trifluorometil)pirimidina (70 mg, 0,31 mmol). La mezcla se sometió a irradiación de microondas a 150 °C durante 1 hora. Una vez enfriada, la masa de reacción se vertió en agua (5 ml) y se extrajo en acetato de etilo (2 x 10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

- 10 ¹H NMR (CD₃CN) δ ppm 1,52-1,59 (m, 2 H), 1,74-1,80 (m, 2 H), 2,09-2,19 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 4,06-4,18 (m, 2 H), 6,65-6,67 (m, 1 H), 6,90-6,92 (m, 1 H), 7,30-7,30 (m, 1 H), 7,40-7,42 (m, 1 H), 7,63-7,65 (m, 1 H), 7,73 (s, 2 H), 8,52 (s, 2 H).
MS ES⁺: 432

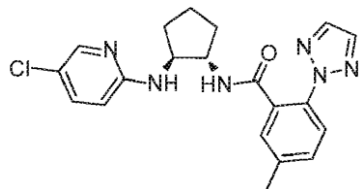
15 **Ejemplo 4:** *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-etilpirimidin-2-il)amino]ciclopentil]-5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



Una mezcla de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 7**; 100 mg, 0,31 mmol), tolueno (1 ml), BINAP (19 mg, 0,03 mmol), carbonato de cesio (404 mg, 0,12 mmol) y 2-cloro-5-etilpirimidina (número de registro CAS 111196-81 -7; 48 mg, 0,34 mmol) se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos antes de añadir tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (14 mg, 0,02 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 15 minutos y una vez enfriada, se vertió en agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

- 20 ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,02-1,15 (m, 3 H), 1,45-1,49 (m, 2 H), 1,50-1,58 (m, 2 H), 1,60-1,65 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 2,33-2,39 (m, 2 H), 4,03-4,10 (m, 2 H), 6,84-6,86 (m, 1 H), 7,22-7,22 (m, 1 H), 7,38-7,40 (m, 1 H), 7,61-7,63 (m, 1 H), 7,90 (s, 2 H), 8,15 (m, 1 H), 8,30 (m, 1 H), 8,33-8,35 (m, 1 H)
30 MS ES⁺: 392

Ejemplo 5: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-cloropiridin-2-il)amino]ciclopentil]-5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

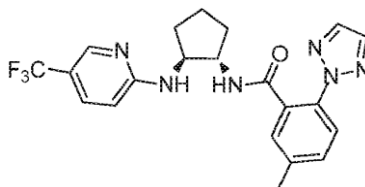


35 A una solución de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 7**; 100 mg, 0,31 mmol) en tolueno (1,0 ml) se añadieron BINAP (19 mg, 0,03 mmol), carbonato de cesio (405 mg, 1,25 mmol) y 2-bromo-5-cloropiridina (número de registro CAS 40473-01-6; 72 mg, 0,38 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y a continuación, se añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (14 mg, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 horas. La masa resultante se vertió en agua (3 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40-1,52 (m, 2 H), 1,63-1,64 (m, 2 H), 1,93-2,01 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 3,97-4,06 (m, 2 H), 6,56-6,58 (m, 1 H), 6,73-6,75 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,62-7,64 (m, 2 H), 7,93 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,34-8,36 (m, 1 H).
MS ES⁺: 396

5

Ejemplo 6: 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



10

Se cargó un vial de microondas con clorhidrato de *N*-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]-5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 7**; 650 mg, 2,02 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 52334-81-3; 403 mg, 2,22 mmol) y DIPEA (1058 µl, 6,06 mmol) en DMSO seco (6,7 ml). La reacción se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 2 horas y a continuación, a 140 °C durante 5 horas. Una vez enfriada, la mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (sílice básico 0-100 % DCM/gasolina) para obtener el compuesto del título.

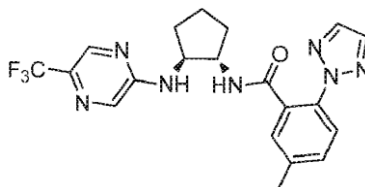
15

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43-1,59 (m, 2 H), 1,62-1,73 (m, 2 H), 1,92-2,08 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 4,00-4,45 (m, 2 H), 6,62-6,69 (m, 1 H), 7,19-7,21 (m, 1 H), 7,28-7,32 (m, 1 H), 7,38-7,44 (m, 1 H), 7,61-7,67 (m, 2 H), 7,93 (s, 2 H), 7,28-7,32 (m, 1 H), 8,33-8,39 (m, 1 H).
MS ES⁺: 431

20

Ejemplo 7: 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

25



Se cargó un vial de microondas con clorhidrato de *N*-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]-5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 7**; 450 mg, 1,40 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 306 mg, 1,68 mmol) y DIPEA (733 µl, 4,20 mmol) en DMSO seco (4,7 ml). La reacción se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 2 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua, se lavó con agua y salmuera y se concentró *al vacío*. A continuación, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener un sólido de color crema que a continuación, se recristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo y pentano para obtener el compuesto del título.

30

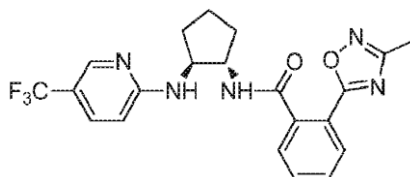
35

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45-1,60 (m, 2 H), 1,62-1,72 (m, 2 H), 1,93-2,10 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 4,08-4,25 (m, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 7,39-7,42 (m, 1 H), 7,63-7,68 (m, 1 H), 7,89 (s, 2 H), 7,94-7,89 (m, 1 H), 8,03-8,08 (br. s., 1 H), 8,36 (s, 2 H).
MS ES⁺: 432

40

Ejemplo 8: 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

45



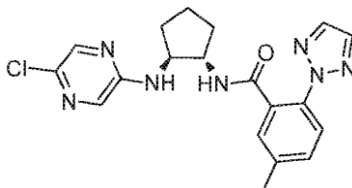
45

Una solución de ácido 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (número de registro CAS 475105-77-2; 57,4 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de ((1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 72 mg, 0,26 mmol), HATU (146 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (107 μ l, 0,77 mmol) en DCM seca (852 μ l) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se diluyó con DMSO y se filtró a través de algodón antes de purificarse mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,42-1,78 (m, 4 H), 1,98-2,15 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 4,10-4,29 (m, 2 H), 6,64-6,69 (m, 1 H), 7,36-7,42 (m, 1 H), 7,46-7,52 (m, 1 H), 7,62-7,72 (m, 3 H), 7,91-7,97 (m, 1 H), 8,26 (br. s., 1 H), 756-763 (m, 1 H). MS ES⁺: 432

10

Ejemplo 9: *N*-[(1S,2S)-2-[(5-cloropirazin-2-il)amino]ciclopentil]-5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

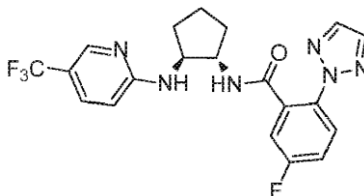


15 A una solución de clorhidrato de *N*-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]-5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 7**; 100 mg, 0,31 mmol) en NMP (1,0 ml) se añadieron DIPEA (160 mg, 1,24 mmol) y 2,5-dicloropirazina (número de registro CAS 19745-07-4; 92 mg, 0,62 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó y se calentó bajo irradiación de microondas a 180 °C durante 15 minutos. Una vez finalizado, la mezcla de reacción se vertió en agua (3 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,44-1,56 (m, 2 H), 1,62-1,68 (m, 2 H), 1,92-2,04 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 4,01-4,10 (m, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,28-7,30 (m, 1 H), 7,39-7,41 (m, 1 H), 7,62-7,64 (m, 1 H), 7,80-7,81 (s, 1 H), 7,93 (s, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 8,35-8,37 (m, 1 H)

25 MS ES⁺: 398

Ejemplo 10: 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



30

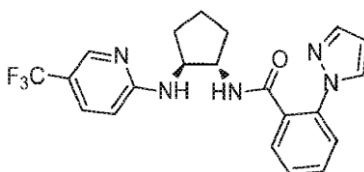
Se preparó según el procedimiento para 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-*N*-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 8**) a partir de ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 8**; 72 mg, 0,26 mmol) y clorhidrato de ((1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 61 mg, 0,28 mmol) para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,42-1,59 (m, 2 H), 1,60-1,75 (m, 2 H), 1,92-2,10 (m, 2 H), 4,02-4,23 (m, 2 H), 6,64-6,70 (m, 1 H), 7,21-7,26 (m, 1 H), 7,27-7,30 (m, 1 H), 7,42-7,51 (m, 1 H), 7,62-7,66 (m, 1 H), 7,78-7,84 (m, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 8,26-8,29 (br. s., 1 H), 8,46-8,51 (m, 1 H)

MS ES⁺: 435

40

Ejemplo 11: 2-(1H-pirazol-1-il)-*N*-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



45 Se preparó según el procedimiento para 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-*N*-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-

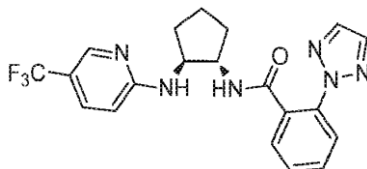
il]amino}ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 8**) a partir de ácido 2-(1H-pirazol-1-il)benzoico (número de registro CAS 55317-53-8; 53 mg, 0,28 mmol) y clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 72 mg, 0,26 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38-1.53 (m, 2 H), 1.60-1.74 (m, 2 H), 1.91-2.09 (m, 2 H), 3.95-4.18 (m, 2 H), 6.28-6.32 (m, 1H), 6.62-6.67 (m, 1 H), 7.28-7.36 (m, 1 H), 7.46-7.48 (m, 1 H), 7.52-7.59 (m, 1 H), 7.60-7.68 (m, 3 H), 8.09 (s, 1 H), 8.29 (br. s., 1 H), 8.44-8.50 (m, 1 H), 8.74 (s, 1 H).

MS ES⁺: 416

Ejemplo 12: 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}ciclopentil]benzamida

10



Se preparó según el procedimiento para 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 8**) a partir de ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 57 mg, 0,28 mmol) y clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 72 mg, 0,26 mmol) para obtener el compuesto del título.

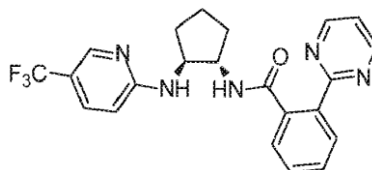
15

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37-1.60 (m, 2 H), 1.61-1.86 (m, 2 H), 1.92-2.10 (m, 2 H), 4.02-4.20 (m, 2 H), 6.70-6.80 (m, 1 H), 7.26-7.35 (m, 1 H), 7.37-7.53 (m, 2 H), 7.45-7.54 (m, 2 H), 7.73-7.79 (m, 1 H), 7.98 (s, 2 H), 8.27 (br. s., 1 H), 8.37-8.45 (m, 1 H).

20 MS ES⁺: 417

Ejemplo 13: 2-(pirimidin-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}ciclopentil]benzamida

25



Se preparó según el procedimiento para 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 8**) a partir de ácido 2-(pirimidin-2-il)benzoico (número de registro CAS 400892-62-8; 56 mg, 0,28 mmol) y clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 72 mg, 0,26 mmol) para obtener el compuesto del título.

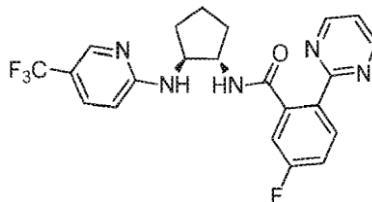
30

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37-1,73 (m, 4 H), 1,94-2,10 (m, 2 H), 4,04-4,21 (m, 2 H), 6,64-6,69 (m, 1 H), 7,33-7,41 (m, 3 H), 7,43-7,57 (m, 2 H), 7,59-7,64 (m, 1 H), 7,95-7,99 (m, 1 H), 8,27 (br. s., 2 H), 8,83-8,85 (m, 2 H).

MS ES⁺: 428

Ejemplo 14: 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}ciclopentil]benzamida

35

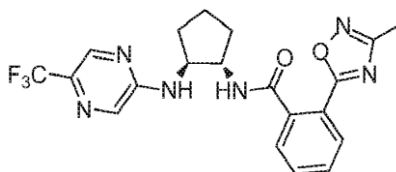


Se preparó según el procedimiento para 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino}ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 8**) a partir de ácido 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoico (número de registro CAS 1293284-57-7; 61 mg, 0,28 mmol) y clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 72 mg, 0,26 mmol) para obtener el compuesto del título.

40

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42-1,75 (m, 4 H), 1,95-2,13 (m, 2 H), 4,04-4,23 (m, 2 H), 6,63-6,69 (m, 1 H), 7,12-7,18 (m, 1 H), 7,31-7,45 (m, 3 H), 7,60-7,67 (m, 1 H), 8,03-8,09 (m, 1 H), 8,26 (br. s., 1 H), 8,32-8,38 (m, 1 H), 8,76-8,92 (m, 2 H).

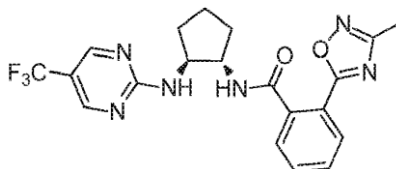
45 MS ES⁺: 446

Ejemplo 15:
2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)ciclopentil]benzamida**2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino)ciclopentil]benzamida**

5

Se preparó según el procedimiento para 2,6-dimetoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 1**) a partir de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida (**Compuesto intermedio 2**; 100 mg, 0,31 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 68 mg, 0,37 mmol). La reacción bruta se filtró a través de algodón antes de purificarse mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

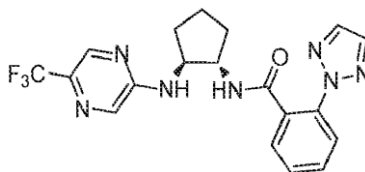
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45-1,76 (m, 4 H), 2,00-2,18 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 4,16-4,32 (m, 2 H), 7,47-7,52 (m, 1 H), 7,59-7,74 (m, 2 H), 7,92-7,96 (m, 1 H), 7,99-8,09 (m, 2 H), 8,35 (br. s., 1 H), 8,56-8,63 (m, 1 H).

15 MS ES⁺: 433**Ejemplo 16:**
2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)amino)ciclopentil]benzamida**2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida**

20

Se preparó según el procedimiento para 2,6-dimetoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 1**) a partir de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida (**Compuesto intermedio 2**; 100 mg, 0,31 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (número de registro CAS 69034-12-4; 68 mg, 0,37 mmol). La reacción bruta se filtró a través de algodón antes de purificarse mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45-1,73 (m, 4 H), 1,95-2,13 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 4,21-4,37 (m, 2 H), 7,45-7,49 (m, 1 H), 7,59-7,71 (m, 2 H), 7,91-7,95 (m, 1 H), 8,09-8,16 (m, 1 H), 8,51-8,64 (m, 3 H).

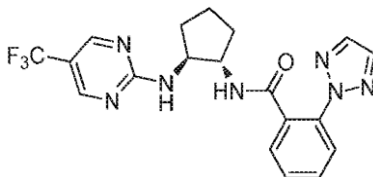
30 MS ES⁺: 433**Ejemplo 17:** **2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida**

35

Se preparó según el procedimiento para 2,6-dimetoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 1**) a partir de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 4**; 100 mg, 0,33 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 59 mg, 0,33 mmol). La reacción bruta se filtró a través de algodón antes de purificarse mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43-1,59 (m, 2 H), 1,62-1,74 (m, 2 H), 1,95-2,10 (m, 2 H), 4,08-4,25 (m, 2 H), 7,41-7,44 (m, 1 H), 7,46-7,51 (m, 1 H), 7,57-7,62 (m, 1 H), 7,76-7,79 (m, 1 H), 7,92-7,99 (m, 3 H), 8,06 (br. s., 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,39-8,44 (m, 1 H).

45 MS ES⁺: 418

Ejemplo 18: 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

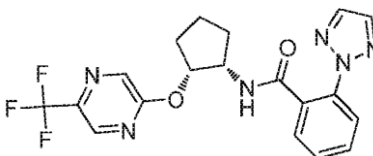
5 Se preparó según el procedimiento para 2,6-dimetoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 1**) a partir de clorhidrato de N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 4**; 100 mg, 0,325 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (número de registro CAS 69034-12-4; 59,3 mg, 0,325 mmol). La reacción bruta se filtró a través de algodón antes de purificarse mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para

10 obtener el compuesto del título.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,45-1,59 (m, 2 H), 1,60-1,73 (m, 2 H), 1,94-2,08 (m, 2 H), 4,13-4,21 (m, 2 H), 7,41-7,44 (m, 1 H), 7,46-7,51 (m, 1 H), 7,55-7,63 (m, 1 H), 7,74-7,79 (m, 1 H), 7,92 (s, 2 H), 8,03-8,08 (m, 1 H), 8,35-8,39 (m, 1 H), 8,62 (m, 2 H).

MS ES⁺: 418

15

Ejemplo 19: 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]oxi]ciclopentil]benzamida

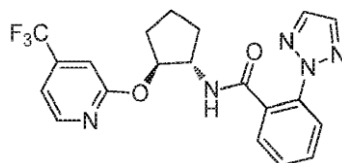
20 Se añadió LiHMDS en THF (1,0 M, 0,477 ml, 0,477 mmol) a una solución de N-[(1S,2R)-2-hidroxyciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 10**; 0,100 g, 0,37 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora y a continuación, se añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 0,059 ml, 0,48 mmol). Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. A continuación, la reacción se inactivó con agua (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30

25 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,31 - 1,43 (m, 1 H), 1,57 - 1,80 (m, 2 H), 1,82 - 1,92 (m, 1 H), 2,04 - 2,14 (m, 2 H), 4,36 - 4,45 (m, 1 H), 5,39 - 5,44 (m, 1 H), 5,46 - 5,52 (m, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,63 - 7,73 (m, 2 H), 7,77 - 7,86

30 (m, 4 H) y 8,30 (s, 1 H).

MS ES⁺: 419

Ejemplo 20: 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]ciclopentil]benzamida

35

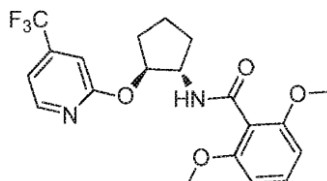
A una solución de N-[(1S,2S)-2-hidroxyciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 11**; 200 mg, 0,73 mmol) en DMF seca (1,2 ml) se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 29,4 mg, 0,73 mmol). A continuación, a esto se añadió 2-cloro-4-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 81565-18-6; 133 mg,

40 0,73 mmol) como solución en DMF seca (1,2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío*. El aceite bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 - 1,78 (m, 4 H), 2,00 - 2,13 (m, 2 H), 4,18 - 4,30 (m, 1 H), 5,30 - 5,38 (m, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,77 - 7,81 (m, 1 H), 7,98 (s, 2 H), 8,40

45 - 8,48 (m, 2 H)

MS ES⁺: 418

Ejemplo 21: 2,6-dimetoxi-N-[(1S,2S)-2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]ciclopentil]benzamida

5

Se preparó según el procedimiento para 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 20**) a partir de N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 11**; 100 mg, 0,37 mmol) y 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 175205-81-9; 100 mg, 0,45 mmol), excepto que la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después del

10

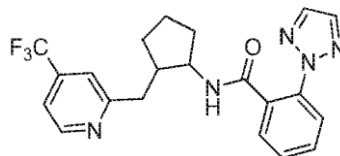
tratamiento, el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua

que contenía 0,1 % de amoniac) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.64-1.79 (m, 4H), 2.04-2.14(m, 2H), 3.68 (s, 6H), 4.25-4.31 (m, 1H), 5.29-5.32 (m, 1H), 6.64-6.66 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 3H), 8.17-8.19 (m, 1H), 8.43-8.44 (m, 1H)

MS ES⁺: 411

15

Ejemplo 22: 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil)benzamida

20 Trietilamina (0,099 ml, 0,71 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,039 g, 0,29 mmol) y EDC (0,055 g, 0,29 mmol) se añadieron a una solución de 2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentano-1-amina (**Compuesto intermedio 12**; 0,058 g, 0,24 mmol) y ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 0,054 g, 0,29 mmol) en DCM (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a continuación, se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (10 ml). Los compuestos

25

orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-80 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

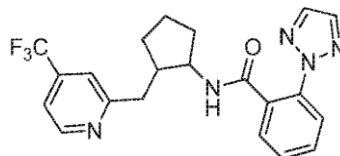
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,19 -1,31 (m, 1 H), 1,39 - 1,49 (m, 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 2 H), 1,65 - 1,75 (m, 1 H), 1,91 - 2,02 (m, 1 H), 2,48 - 2,59 (m, 1 H), 2,68 - 2,76 (m, 1 H), 3,00 - 3,08 (m, 1 H), 4,36 - 4,45 (m, 1 H), 6,45 - 6,53 (m, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,62 - 7,66 (m, 1 H), 7,71 - 7,75 (m, 1 H), 7,82 (s, 2 H) y 8,59 - 8,62 (m, 1 H).

30

MS ES⁺: 416

Ejemplo 23: 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil)benzamida

35



Se preparó según el procedimiento para 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil)benzamida (**Ejemplo 22**), excepto que se separó quiralmente mediante SFC (sistema Waters prep30/MS utilizando etanol al 20 %, columnas Daicel IA de 10 mm de diámetro interior x 250 mm de longitud a 30

40

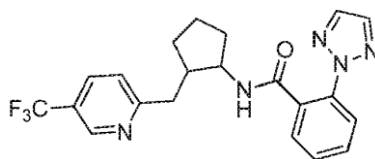
ml/min, 40 °C y 100 bar) para obtener el compuesto del título como un único enantiómero.

¹H NMR (300 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,15 - 1,35 (m, 1 H), 1,35 - 1,79 (m, 4 H), 1,85 - 2,06 (m, 1 H), 2,42 - 2,63 (m, 1 H), 2,64 - 2,79 (m, 1 H), 2,95 - 3,16 (m, 1 H), 4,28 - 4,53 (m, 1 H), 6,44 - 6,59 (m, 1 H), 7,26 - 7,43 (m, 2 H), 7,43 - 7,68 (m, 3 H), 7,69 - 7,77 (m, 1 H), 7,82 (s, 2 H), 8,54 - 8,68 (m, 1 H).

45

MS ES⁺: 416

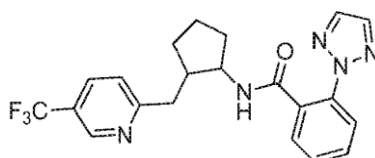
Ejemplo 24: 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil)benzamida



Se preparó según el procedimiento para 2-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)-N-(2-((4-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)ciclopentil)benzamida (**Ejemplo 22**) a partir de 2-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)ciclopentan-1-amina (**Compuesto intermedio 13**; 33 mg, 0,14 mmol) y ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 31 mg, 0,16 mmol) y a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,22 - 1,32 (m, 1 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 2 H), 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,90 - 2,01 (m, 1 H), 2,47 - 2,58 (m, 1 H), 2,69 - 2,77 (m, 1 H), 3,00 - 3,08 (m, 1 H), 4,36 - 4,45 (m, 1 H), 6,37 - 6,44 (m, 1 H), 7,29 - 7,34 (m, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 2 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H), 7,83 (s, 2 H), 7,84 - 7,86 (m, 1 H) y 8,67 - 8,71 (m, 1 H)
MS ES⁺: 416

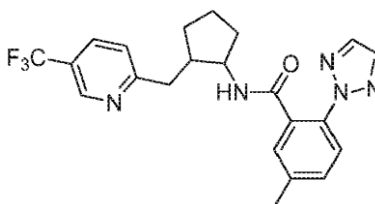
15 **Ejemplo 25: 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)ciclopentil)benzamida**



Se preparó según el procedimiento para 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)ciclopentil)benzamida (**Ejemplo 24**), excepto que se separó quiralmente mediante SFC (sistema Waters prep30/MS utilizando etanol al 20 %, columnas Daicel IA de 10 mm de diámetro interior x 250 mm de longitud a 30 ml/min, 40 °C y 100 bar) para obtener el compuesto del título como un único enantiómero.

¹H NMR (300 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,14 - 1,35 (m, 1 H), 1,35 - 1,81 (m, 4 H), 1,86 - 2,08 (m, 1 H), 2,41 - 2,60 (m, 1 H), 2,62 - 2,81 (m, 1 H), 2,95 - 3,13 (m, 1 H), 4,29 - 4,50 (m, 1 H), 6,35 - 6,49 (m, 1 H), 7,23 - 7,35 (m, 1 H), 7,44 - 7,67 (m, 3 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H), 7,77 - 7,88 (m, 3 H), 8,69 (s, 1 H)
MS ES⁺: 416

Ejemplo 26: 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)ciclopentil)benzamida



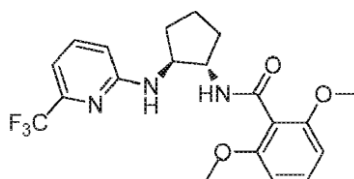
30

A una solución de clorhidrato de 2-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)ciclopentan-1-amina (**Compuesto intermedio 36**; 0,60 g, 2,44 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron DIPEA (0,63 g, 4,80 mmol), TBTU (0,94 g, 2,93 mmol) y se añadió ácido 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 6**; 0,49 g, 2,44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación, se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10,0 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (50 ml) y los compuestos orgánicos combinados se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-2 % metanol/DCM) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 1,61-1,38 (m, 6 H), 2,33 (s, 3 H), 2,68-2,74 (m, 1 H), 3,04-3,09 (m, 1 H), 4,24-4,26 (m, 1 H), 7,30 (s, 1H), 7,41-7,43 (m, 1 H), 7,47-7,49 (m, 1 H), 7,64-7,66 (m, 1 H), 7,98 (m, 2 H), 8,09-8,11 (m, 1 H), 8,28-8,30 (m, 1 H), 8,87 (s, 1 H)
MS ES⁺: 430

45 **Ejemplo 27: 2,6-dimetoxi-N-((1S,2S)-2-((6-(trifluorometil)piridin-2-il)amino)ciclopentil) benzamida**

45

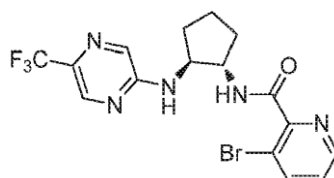


En un vial de microondas se cargaron clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2,6-dimetoxibenzamida (**Compuesto intermedio 5**; 80 mg, 0,266 mmol) en NMP seco (1 ml). A continuación, a esto se añadieron DIPEA (138 μ l, 0,798 mmol) y 2-fluoro-6-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 94239-04-0; 53 mg, 0,319 mmol). La reacción se sometió a irradiación de microondas a 200 °C durante 30 minutos y a continuación, a 250 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.44 - 1.58 (m, 2 H), 1.65 - 1.76 (m, 2 H), 1.97 - 2.10 (m, 2 H), 3.63 (s, 6 H), 3.95 - 4.04 (m, 1 H), 4.04 - 4.13 (m, 1 H), 6.55 - 6.67 (m, 2 H), 6.84 - 6.92 (m, 2 H), 7.05 - 7.11 (m, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 8.02 - 8.09 (m, 1 H)
MS ES⁺: 410

Ejemplo 28: 3-bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida

15

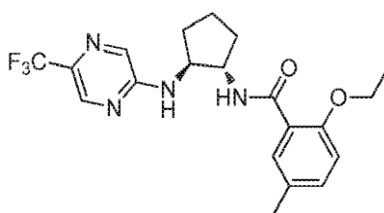


Se añadió EDC (509 mg, 2,65 mmol) a una solución de ácido 3-bromopiridina-2-carboxílico (429 mg, 2,12 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (361 mg, 2,65 mmol), clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 500 mg, 1,77 mmol) y trietilamina (0,74 ml, 5,31 mmol) en DCM (5,9 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,57 - 1,82 (m, 2 H), 1,82 - 2,04 (m, 2 H), 2,19 - 2,35 (m, 1 H), 2,35 - 2,47 (m, 1 H), 4,06 - 4,23 (m, 1 H), 4,24 - 4,39 (m, 1 H), 6,99 (br. s., 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 8,02 - 8,06 (m, 1 H), 8,11 - 8,21 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,46 - 8,52 (m, 1 H)
MS ES⁺: 432

Ejemplo 29: 2-etoxi-5-metil-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

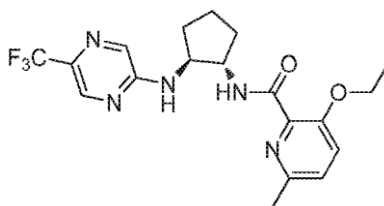
30



Se preparó según el procedimiento para 3-bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 28**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 2-etoxi-5-metilbenzoico (número de registro CAS 854645-34-4; 57 mg, 0,32 mmol) y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,47 (t, J=6.95 Hz, 3 H), 1,57 - 1,71 (m, 2 H), 1,82 - 1,97 (m, 2 H), 2,14 - 2,28 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,41 - 2,54 (m, 1 H), 3,84 - 3,94 (m, 1 H), 4,15 (q, J=6.95 Hz, 2 H), 4,35 - 4,49 (m, 1 H), 6,85 - 6,90 (m, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,92 - 7,96 (m, 1 H), 8,08 (br. s., 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,38 - 8,47 (m, 1 H)
MS ES⁺: 409

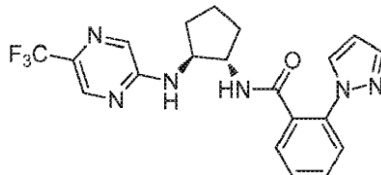
Ejemplo 30: 3-etoxi-6-metil-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridin-2-carboxamida



Se preparó según el procedimiento para 3-bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 28**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 3-etoxi-6-metilpiridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228188-14-4; 58 mg, 0,32 mmol) y se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) seguido de una división entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Los compuestos orgánicos se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título.

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,39 - 1,47 (m, 3 H), 1,51 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,76 (m, 1 H), 1,82 - 1,95 (m, 2 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 2,39 - 2,49 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 3,95 - 4,06 (m, 1 H), 4,07 - 4,14 (m, 2 H), 4,32 - 4,47 (m, 1 H), 6,64 - 7,05 (m, 1 H), 7,20 - 7,36 (m, 2 H), 7,97 - 8,10 (m, 2 H), 8,23 - 8,25 (m, 1 H)
MS ES⁺: 410

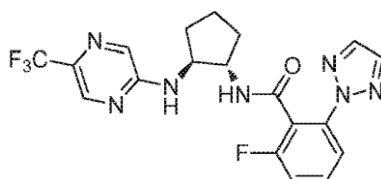
15 **Ejemplo 31: 2-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida**



Una solución de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 213 mg, 0,75 mmol), HATU (430 mg, 1,13 mmol), trietilamina (0,315 ml, 2,26 mmol) y ácido 2-(1*H*-pirazol-1-il)benzoico (número de registro CAS 55317-53-8; 156 mg, 0,83 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoníaco) para obtener el compuesto del título.

- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39 - 1,53 (m, 2 H), 1,60 - 1,72 (m, 2 H), 1,92 - 2,07 (m, 2 H), 4,09 - 4,20 (m, 2 H), 6,27 - 6,31 (m, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,51 - 7,60 (m, 3 H), 7,88 - 7,92 (m, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,36 - 8,41 (m, 1 H)
MS ES⁺: 417

30 **Ejemplo 32: 2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida**

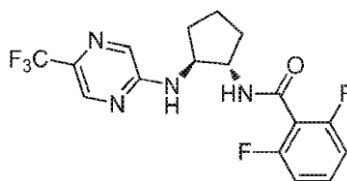


35 Se preparó según el procedimiento para 2-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 31**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 213 mg, 0,75 mmol) y ácido 2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1186050-58-7; 172 mg, 0,83 mmol) para obtener el compuesto del título.

- 40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43 - 1,59 (m, 2 H), 1,60 - 1,75 (m, 2 H), 1,96 - 2,08 (m, 2 H), 4,12 - 4,24 (m, 2 H), 7,32 - 7,38 (m, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,70 - 7,74 (m, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 3 H), 8,06 (br. s., 1 H), 8,35 (s, 1 H) y 8,60 - 8,65 (m, 1 H)
MS ES⁺: 436

Ejemplo 33: 2,6-difluoro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

45



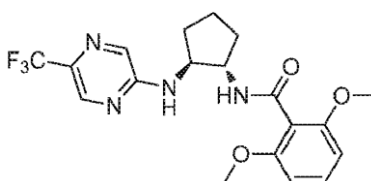
Se preparó según el procedimiento para 2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 31**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 213 mg, 0,75 mmol) y ácido 2,6-difluorobenzoico (número de registro CAS 385-00-2; 131 mg, 0,83 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 - 1,60 (m, 2 H), 1,68 - 1,77 (m, 2 H), 2,01 - 2,14 (m, 2 H), 4,18 - 4,29 (m, 2 H), 7,07 - 7,15 (m, 2 H), 7,43 - 7,52 (m, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,79 - 8,87 (m, 1 H)

MS ES⁺: 387

10

Ejemplo 34: 2,6-dimetoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



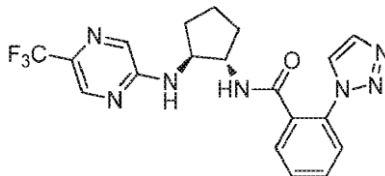
15 Se preparó según el procedimiento para 2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 31**) a partir de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 213 mg, 0,75 mmol) y ácido 2,6-dimetoxibenzoico (número de registro CAS 1466-76-8 ; 151 mg, 0,83 mmol), excepto que a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43 - 1,60 (m, 2 H), 1,64 - 1,75 (m, 2 H), 1,95 - 2,09 (m, 2 H), 3,61 (s, 6 H), 4,13 - 4,24 (m, 2 H), 6,60 - 6,64 (m, 2 H), 7,21 - 7,28 (m, 1 H), 7,93 - 8,01 (m, 1 H), 8,03 - 8,12 (m, 2H) y 8,34 (s, 1 H).

MS ES⁺: 411

Ejemplo 35: 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

25



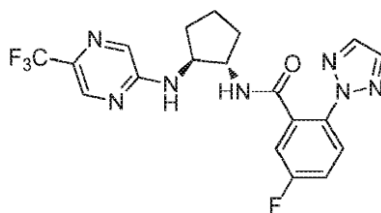
30 Se preparó según el procedimiento para 2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 31**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 213 mg, 0,75 mmol) y ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (número de registro CAS 1085458-53-2; 157 mg, 0,83 mmol), excepto que a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

35 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 - 1,49 (m, 2 H), 1,58 - 1,72 (m, 2 H), 1,87 - 2,09 (m, 2 H), 4,01 - 4,19 (m, 2 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,55 - 7,69 (m, 3 H), 7,76 (s, 1 H), 7,89 - 7,98 (m, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,43 - 8,53 (m, 1 H)

MS ES⁺: 418

Ejemplo 36: 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

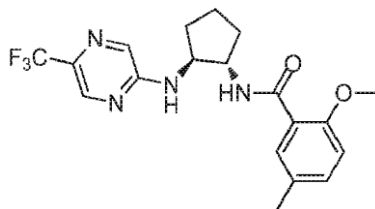
40



Se preparó según el procedimiento para 2-(1H-pirazol-1-yl)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 31**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 213 mg, 0,75 mmol) y ácido 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 8**; 172 mg, 0,83 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

5 NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 - 1,60 (m, 2 H), 1,61 - 1,77 (m, 2 H), 1,93 - 2,10 (m, 2 H), 4,02 - 4,26 (m, 2 H), 7,22 - 7,33 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 1 H), 7,75 - 7,85 (m, 1 H), 7,90 - 8,00 (m, 3 H), 8,00 - 8,08 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H),
 10 8,45 - 8,54 (m, 1 H)
 MS ES⁺: 436

Ejemplo 37: 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



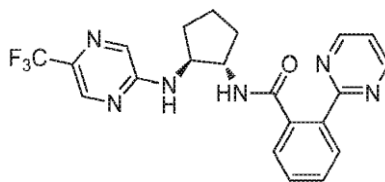
15

Una solución de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 75 mg, 0,27 mmol), ácido 2-metoxi-5-metilbenzoico (número de registro CAS 25045-36-7; 53 mg, 0,32 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (61 mg, 0,40 mmol), EDC (76 mg, 0,40 mmol) y trietilamina 111 μ l, 0,80 mmol) en DCM seca (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se dividió entre DCM (3 ml) y agua (2 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoníaco) para obtener el compuesto del título.

20 ¹H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm 1,49 - 1,74 (m, 2 H), 1,83 - 1,94 (m, 2 H), 2,16 - 2,27 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,41 - 2,54 (m, 1 H), 3,86 - 4,01 (m, 4 H), 4,40 - 4,53 (m, 1 H), 6,82 - 7,04 (m, 2 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,86 - 8,00 (m, 2 H), 8,08 - 8,21 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H)
 25 MS ES⁺: 395

Ejemplo 38: 2-(pirimidin-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

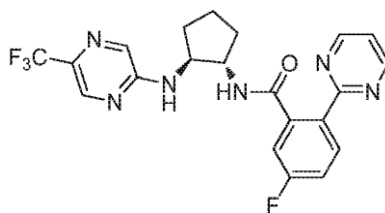
30



Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 2-(pirimidin-2-il)benzoico (número de registro CAS 400892-62-8; 64 mg, 0,32 mmol) para obtener el compuesto del título.

35 ¹H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm 1,44 - 1,59 (m, 2 H), 1,75 - 1,89 (m, 2 H), 2,11 - 2,24 (m, 1 H), 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 3,86 - 3,98 (m, 1 H), 4,20 - 4,34 (m, 1 H), 6,40 - 6,44 (m, 1 H), 6,53 - 6,71 (m, 1 H), 7,03 - 7,10 (m, 1 H), 7,44 - 7,59 (m, 3 H), 7,85 (s, 1 H), 7,97 - 8,08 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,51 - 8,60 (m, 2 H)
 40 MS ES⁺: 429

Ejemplo 39: 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



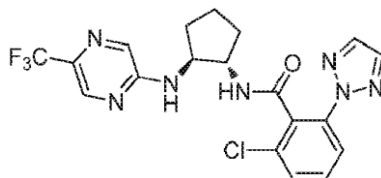
Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**, 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoico (número de registro CAS 1293284-57-7; 69 mg, 0,32 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,48 - 1,70 (m, 2 H), 1,74 - 1,98 (m, 2 H), 2,17 - 2,43 (m, 2 H), 3,94 - 4,09 (m, 1 H), 4,17 - 4,28 (m, 1 H), 6,47 - 6,61 (m, 1 H), 6,83 - 7,05 (m, 1 H), 7,07 - 7,13 (m, 1 H), 7,17 - 7,28 (m, 2 H), 7,96 - 8,08 (m, 1 H), 8,09 - 8,19 (m, 2 H), 8,53 - 8,62 (m, 2 H)

MS ES⁺: 447

Ejemplo 40:
[ciclopentil]benzamida

2-cloro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino



15

Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,265 mmol) y ácido 2-cloro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 15**; 71 mg, 0,318 mmol) para obtener el compuesto del título.

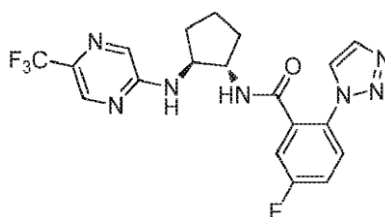
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,52 - 1,67 (m, 2 H), 1,81 - 1,95 (m, 2 H), 2,21 - 2,41 (m, 2 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 4,24 - 4,38 (m, 1 H), 6,14 - 6,29 (m, 1 H), 6,47 - 6,62 (m, 1 H), 7,46 - 7,55 (m, 2 H), 7,61 (s, 2 H), 7,88 - 7,96 (m, 2 H), 8,17 (s, 1 H)

MS ES⁺: 452

25

Ejemplo 41:
[ciclopentil]benzamida

5-fluoro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino



30

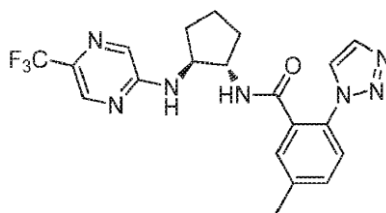
Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 5-fluoro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (**Compuesto intermedio 9**; 66 mg, 0,32 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,39 - 1,64 (m, 2 H), 1,77 - 1,92 (m, 2 H), 2,08 - 2,22 (m, 1 H), 2,25 - 2,41 (m, 1 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 4,08 - 4,23 (m, 1 H), 6,28 - 6,47 (m, 1 H), 6,69 - 6,80 (m, 1 H), 7,28 - 7,44 (m, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,72 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H)

MS ES⁺: 436

Ejemplo 42:
[ciclopentil]benzamida

5-metil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino

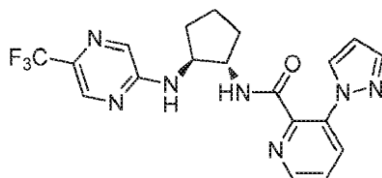


Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 5-metil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (número de registro CAS 1149352-55-5; 65 mg, 0,32 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,42 - 1,65 (m, 2 H), 1,76 - 1,91 (m, 2 H), 2,07 - 2,19 (m, 1 H), 2,27 - 2,40 (m, 1 H), 3,89 - 4,05 (m, 1 H), 4,09 - 4,28 (m, 1 H), 6,55 - 6,78 (m, 2 H), 7,34 - 7,41 (m, 1 H), 7,43 - 7,49 (m, 2 H), 7,70 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J*=1,01 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H)

MS ES⁺: 432

Ejemplo 43: 3-(1*H*-pirazol-1-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida



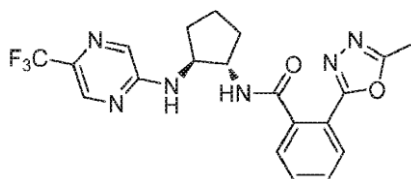
15

Una solución de 3-bromo-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 28**; 100 mg, 0,23 mmol), 1*H*-pirazol (número de registro CAS 288-13-1; 32 mg, 0,47 mmol), carbonato de cesio (151 mg, 0,47 mmol), yoduro de cobre (I) (2,2 mg, 0,012 mmol) y *trans*-1-*N*,2-*N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (1,7 mg, 0,012 mmol) en DMF seca (0,8 ml) se sometió a irradiación de microondas a 120°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 3) y salmuera, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCME-*d*₂) δ ppm 1,42 - 1,59 (m, 1 H), 1,59 - 1,77 (m, 1 H), 1,77 - 1,93 (m, 2 H), 2,10 - 2,31 (m, 1 H), 2,31 - 2,48 (m, 1 H), 3,94 - 4,18 (m, 1 H), 4,19 - 4,35 (m, 1 H), 6,21 - 6,36 (m, 1 H), 6,37 - 6,43 (m, 1 H), 7,51 - 7,58 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,71 - 7,75 (m, 1 H), 7,84 - 7,88 (m, 1 H), 7,90 - 7,96 (m, 1 H), 7,97 - 8,07 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,49 - 8,59 (m, 1 H)

MS ES⁺: 418

Ejemplo 44: 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



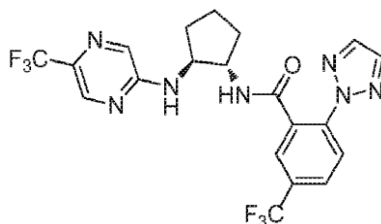
Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 898289-64-0; 75 mg, 0,37 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,53 - 1,69 (m, 2 H), 1,80 - 1,94 (m, 2 H), 2,23 - 2,34 (m, 1 H), 2,37 - 2,47 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 3,98 - 4,14 (m, 1 H), 4,26 - 4,40 (m, 1 H), 6,53 - 6,74 (m, 1 H), 6,78 - 6,90 (m, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 2 H), 7,80 - 7,90 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H)

MS ES⁺: 433

Ejemplo 45: 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-

il]amino)ciclopentil]benzamida

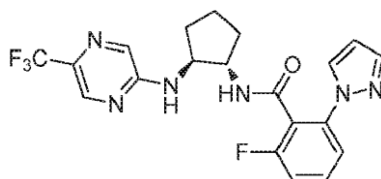


- 5 Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino)ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)benzoico (**Compuesto intermedio 37a**; número de registro CAS 1384066-81-2; 94 mg, 0,37 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,49 - 1,73 (m, 2 H), 1,75 - 2,00 (m, 2 H), 2,21 - 2,40 (m, 2 H), 4,03 - 4,16 (m, 1 H), 4,15 - 4,30 (m, 1 H), 6,58 - 6,67 (m, 1 H), 6,67 - 6,89 (m, 1 H), 7,64 - 7,71 (m, 2 H), 7,76 - 7,80 (m, 1 H), 7,81 - 7,86 (m, 1 H), 8,01 - 8,06 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H)

MS ES⁺: 486

15

Ejemplo 46:
]ciclopentil]benzamida**2-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino**

20

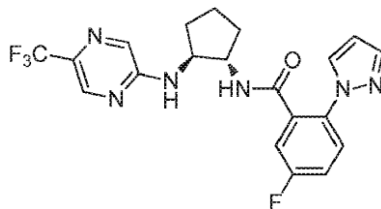
Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino)ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 2-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)benzoico (número de registro CAS 1521055-55-9; 75 mg, 0,37 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

25

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,41 - 1,59 (m, 2 H), 1,73 - 1,93 (m, 2 H), 2,12 - 2,38 (m, 2 H), 3,93 - 4,04 (m, 1 H), 4,16 - 4,27 (m, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 6,52 - 6,60 (m, 1 H), 7,10 - 7,18 (m, 1 H), 7,29 - 7,35 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H)

MS ES⁺: 435

30

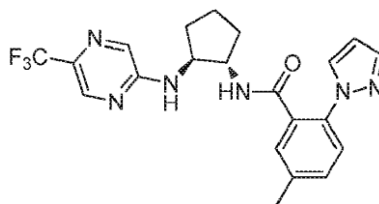
Ejemplo 47:
]ciclopentil]benzamida**5-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino**

35

Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino)ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 5-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)benzoico (número de registro CAS 1152964-04-9; 75 mg, 0,37 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

40

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,30 - 1,58 (m, 2 H), 1,68 - 1,90 (m, 2 H), 1,97 - 2,11 (m, 1 H), 2,22 - 2,36 (m, 1 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 4,08 - 4,21 (m, 1 H), 6,31 - 6,39 (m, 2 H), 6,73 - 6,81 (m, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,61 (s, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H)

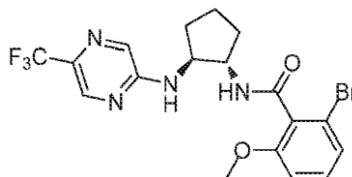
MS ES⁺: 435**Ejemplo 48: 5-metil-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida**

5

Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 5-metil-2-(1H-pirazol-1-il)benzoico (número de registro CAS 1214622-46-4; 74 mg, 0,37 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,53 - 1,70 (m, 1 H), 1,71 - 1,95 (m, 2 H), 2,01 - 2,13 (m, 1 H), 2,26 - 2,38 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 3,75 - 3,86 (m, 1 H), 4,13 - 4,25 (m, 1 H), 6,36 - 6,41 (m, 1 H), 6,75 - 6,81 (m, 1 H), 7,27 - 7,34 (m, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 2 H), 8,16 - 8,20 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H)

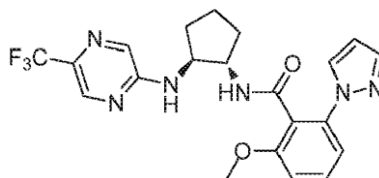
15

MS ES⁺: 431**Ejemplo 49: 2-bromo-6-metoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida**

20

Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 250 mg, 0,88 mmol) y ácido 2-bromo-6-metoxibenzoico (número de registro CAS 31786-45-5; 245 mg, 1,06 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,55 - 1,74 (m, 2 H), 1,80 - 2,00 (m, 2 H), 2,19 - 2,43 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 4,14 - 4,27 (m, 1 H), 4,30 - 4,41 (m, 1 H), 6,33 - 6,39 (m, 1 H), 6,84-6,91 (m, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,23 - 8,27 (m, 1 H)

30 MS ES⁺: 559**Ejemplo 50: 2-metoxi-6-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida****2-metoxi-6-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida**

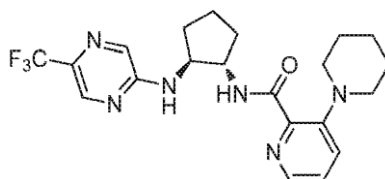
35

Se preparó según el procedimiento para 3-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 43**) a partir de 2-bromo-6-metoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 49**; 100 mg, 0,218 mmol) y 1H-pirazol (30 mg, 0,435 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,34 - 1,59 (m, 2 H), 1,69 - 1,90 (m, 2 H), 2,04 - 2,18 (m, 1 H), 2,24 - 2,39 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 3,81 - 3,93 (m, 1 H), 4,14 - 4,28 (m, 1 H), 6,12 - 6,18 (m, 1 H), 6,28 - 6,37 (m, 2 H), 6,89 - 6,99 (m, 1 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 2 H), 7,68 - 7,73 (m, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H)

MS ES⁺: 447

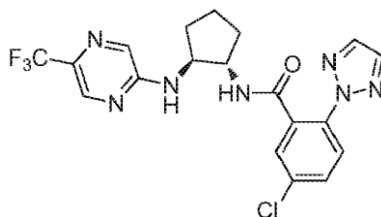
45

Ejemplo 51: 3-(piperidin-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida

5

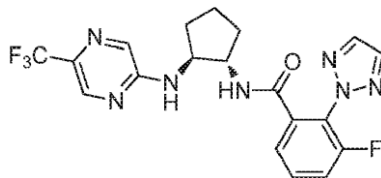
Una solución de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,27 mmol), ácido 3-(piperidin-1-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 898289-01-5; 66 mg, 0,32 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (54 mg, 0,40 mmol), EDC (76 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (0,111 ml, 0,80 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,46 - 1,63 (m, 2 H), 1,65 - 1,79 (m, 6 H), 1,83 - 1,96 (m, 2 H), 2,17 - 2,32 (m, 1 H), 2,41 - 2,56 (m, 1 H), 2,88 - 3,05 (m, 4 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 4,35 - 4,52 (m, 1 H), 6,85 (br. s., 1 H), 7,27 - 7,37 (m, 1 H), 7,44 - 7,54 (m, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 8,17 - 8,27 (m, 2 H), 8,86 - 8,95 (m, 1 H)
MS ES⁺: 435

Ejemplo 52: 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

Se preparó según el procedimiento para 3-(piperidin-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 51**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 500 mg, 1,77 mmol) y ácido 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 38a**; número de registro CAS 1293284-54-4; 396 mg, 1,77 mmol), excepto que se purificó únicamente mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,41 - 1,66 (m, 2 H), 1,69 - 1,94 (m, 2 H), 2,15 - 2,28 (m, 1 H), 2,28 - 2,41 (m, 1 H), 3,89 - 4,05 (m, 1 H), 4,12 - 4,27 (m, 1 H), 6,43 - 6,53 (m, 2 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 7,73 - 7,80 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H)
MS ES⁺: 452

Ejemplo 53: 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

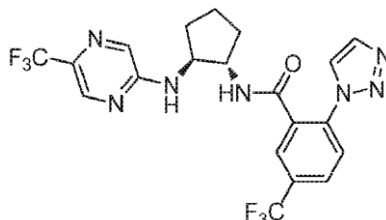
Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 126 mg, 0,45 mmol) y ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1293284-51-1; 111 mg, 0,54 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 - 1,56 (m, 2 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,88 - 2,08 (m, 2 H), 4,06-4,09 (m, 1 H), 4,15 - 4,24 (m, 1 H), 7,72 - 7,78 (m, 1 H), 7,82 - 7,86 (m, 1 H), 7,86 - 7,92 (m, 1 H), 7,94 - 8,08 (m, 3 H), 8,31 (s, 1 H), 8,39 - 8,43 (m, 1 H), 8,67 - 8,75 (m, 1 H)

MS ES $^+$: 436

5

Ejemplo 54: 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



10

Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 126 mg, 0,45 mmol) y ácido 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)benzoico (**Compuesto intermedio 37b**; 138 mg, 0,54 mmol), excepto que se purificó mediante

15

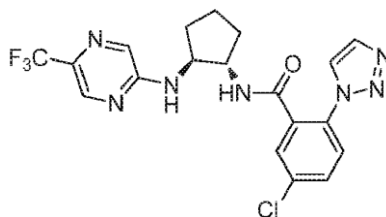
15 cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 - 1,52 (m, 2 H), 1,58 - 1,72 (m, 2 H), 1,86 - 2,09 (m, 2 H), 3,93 - 4,07 (m, 1 H), 4,07 - 4,16 (m, 1 H), 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,53 - 7,72 (m, 2 H), 7,87 - 8,03 (m, 4 H), 8,37 (s, 1 H), 8,45 - 8,53 (m, 1 H)

MS ES $^+$: 486

20

Ejemplo 55: 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



25

Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 126 mg, 0,45 mmol) y ácido 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (**Compuesto intermedio 38b**; 120 mg, 0,54 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en

30

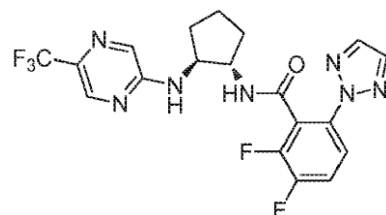
30 columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,39 - 1,52 (m, 2 H), 1,59 - 1,72 (m, 2 H), 1,86 - 2,13 (m, 2 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 4,10 - 4,22 (m, 1 H), 7,54 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 1 H), 7,73 (d, $J=2,40$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H), 7,90 - 8,05 (m, 2 H), 8,31 (d, $J=1,01$ Hz, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,61 - 8,66 (m, 1 H).

MS ES $^+$: 452

35

Ejemplo 56: 2,3-difluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



40

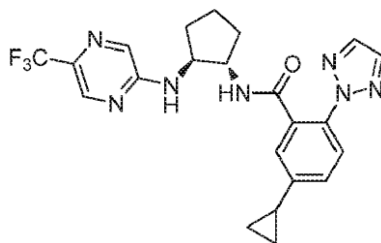
Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-

il]amino}ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 126 mg, 0,45 mmol) y ácido 2,3-difluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 39a**; 120 mg, 0,535 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se purificó adicionalmente HPLC preparativa de

5 fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,50 - 1,67 (m, 2 H), 1,78 - 1,96 (m, 2 H), 2,22 - 2,40 (m, 2 H), 4,03 - 4,15 (m, 1 H), 4,19 - 4,31 (m, 1 H), 6,09 - 6,37 (m, 1 H), 6,61 - 6,79 (m, 1 H), 7,30 - 7,42 (m, 1 H), 7,56 (s, 2 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H)
 MS ES⁺: 454

10

Ejemplo 57: 5-ciclopropil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



15

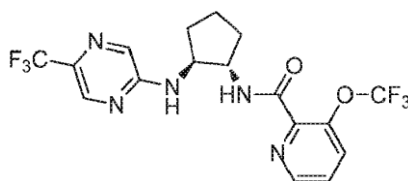
Una solución de 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 52**; 100 mg, 0,22 mmol), ácido ciclopropilborónico (número de registro CAS 411235-57-9; 29 mg, 0,33 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (3 mg, 4,43 μmol) y carbonato potásico (31 mg, 0,22 mmol) en 1,4-dioxano (1,3 ml) y agua (0,13 ml) se selló y desgasificó con nitrógeno. La reacción se sometió a irradiación de microondas a 130°C durante 30. A continuación, a esto se añadió bis(di-*tert*-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)-dicloropaldio(II) (157 mg, 0,22 mmol) y la reacción se sometió a irradiación de microondas a 130°C durante 1 hora más. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua, se lavó con agua y salmuera, se filtró a través de una fritta hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el

20

25 compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 0,68 - 0,81 (m, 2 H), 0,99 - 1,10 (m, 2 H), 1,38 - 1,59 (m, 2 H), 1,71 - 1,90 (m, 2 H), 1,93 - 2,02 (m, 1 H), 2,09 - 2,20 (m, 1 H), 2,28 - 2,39 (m, 1 H), 3,85 - 3,95 (m, 1 H), 4,15 - 4,26 (m, 1 H), 6,24 - 6,35 (m, 1 H), 6,40 - 6,58 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 3 H), 7,95 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H)
 MS ES⁺: 458

30

Ejemplo 58: 3-(trifluorometoxi)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida



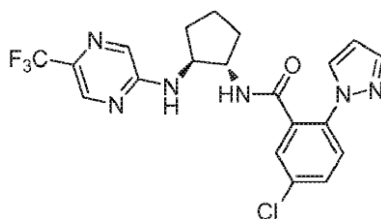
35

Una solución de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 70 mg, 0,25 mmol), ácido 3-(trifluorometoxi)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1221171-81-8; 86 mg, 0,42 mmol), EDC (71 mg, 0,37 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (51 mg, 0,37 mmol) y trietilamina (0,104 ml, 0,74 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (25 ml) y agua (10 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (con 0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 - 1,82 (m, 4 H), 2,01 - 2,19 (m, 2 H), 4,15 - 4,42 (m, 2 H), 7,64 - 7,74 (m, 1 H), 7,88 - 8,13 (m, 3 H), 8,29 (s, 1 H), 8,55 - 8,67 (m, 1 H), 8,74 - 8,87 (m, 1 H)

40

45 MS ES⁺: 436

Ejemplo 59: 5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

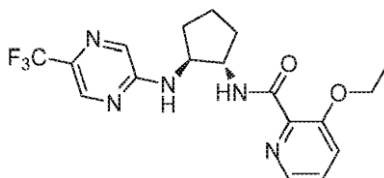


Se preparó según el procedimiento para 2-metoxi-5-metil-[(1S,2S)-2-([5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino)ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 37**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)benzoico (número de registro CAS 1214622-57-7; 120 mg, 0,54 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 - 1,58 (m, 2 H), 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 1,92 - 2,09 (m, 2 H), 4,07 - 4,25 (m, 2 H), 6,30 - 6,36 (m, 1 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,58 - 7,66 (m, 3 H), 7,90 - 7,94 (m, 1 H), 7,96 - 8,08 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H) y 8,52 - 8,60 (m, 1 H).

MS ES⁺: 451

Ejemplo 60: 3-(etoxi)-N-[(1S,2S)-2-([5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino)ciclopentil]piridina-2-carboxamida



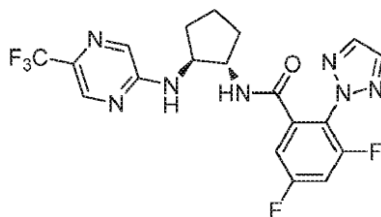
15

Una solución de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 150 mg, 0,53 mmol), ácido 3-etoxipiridina-2-carboxílico (número de registro CAS 103878-09-7 ; 106 mg, 0,64 mmol), EDC (153 mg, 0,80 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (108 mg, 0,80 mmol) y trietilamina (0,222 ml, 1,59 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 30-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (con 0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 - 1,29 (m, 3 H), 1,41 - 1,63 (m, 2 H), 1,66 - 1,80 (m, 2 H), 2,01 - 2,16 (m, 2 H), 3,94 - 4,09 (m, 2 H), 4,16 - 4,34 (m, 2 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,55 (m, 1 H), 7,96 - 8,16 (m, 3 H), 8,26 - 8,46 (m, 2 H)

MS ES⁺: 396

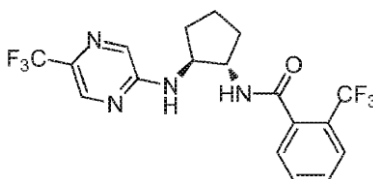
Ejemplo 61: 3,5-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-([5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino)ciclopentil]benzamida



Se preparó según el procedimiento para 3-(piperidin-1-il)-N-[(1S,2S)-2-([5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino)ciclopentil]piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 51**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,27 mmol) y ácido 3,5-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 40a**; 60 mg, 0,27 mmol), excepto que este se purificó únicamente mediante cromatografía en columna (sílice, 40-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

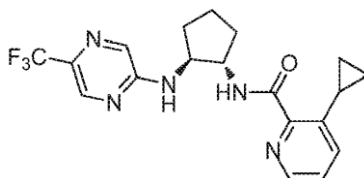
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 - 1,52 (m, 2 H), 1,61 - 1,73 (m, 2 H), 1,87 - 2,08 (m, 2 H), 3,94 - 4,04 (m, 1 H), 4,07 - 4,18 (m, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,68 - 7,79 (m, 1H), 7,92 (d, *J*=7,70 Hz, 1 H), 7,97 - 8,01 (m, 3 H), 8,37 (s, 1 H) y 8,57 (d, *J*=7,71 Hz, 1 H)

MS ES⁺: 454

Ejemplo 62: 2-(trifluorometil)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

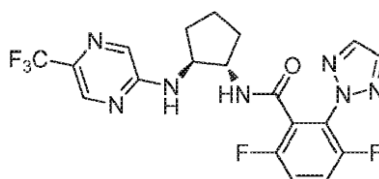
5

- A una solución de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 60 mg, 0,21 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron ácido 2-(trifluorometil)benzoico (número de registro CAS 433-97-6; 60 mg, 0,21 mmol), TBTU (0,082 g, 0,25 mmol) y DIPEA (0,1 g, 0,84 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se diluyó con agua (25 ml) a continuación, y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (50 ml), salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-45 % acetato de etilo/n-hexano) para proporcionar el compuesto del título.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1,23-1,62 (m, 2H), 1,69-1,76 (m, 2H), 2,01-2,33 (m, 2H), 4,21-4,24 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,62-7,75 (m, 3H), 8,03-8,07 (m, 2H), 8,35-8,39 (m, 1H), 8,61-8,63 (m, 1H)
- MS ES⁺: 419

Ejemplo 63: 3-ciclopropil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida

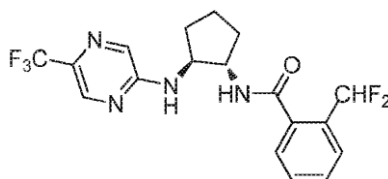
20

- Se preparó según el procedimiento para 2-(trifluorometil)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 62**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 75 mg, 0,30 mmol) y ácido 3-ciclopropilpiridina-2-carboxílico (**Compuesto intermedio 16**; 50 mg, 0,31 mmol) para obtener el compuesto del título.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 0,62-0,67 (m, 2H), 0,80-0,89 (m, 2H), 1,53-1,77 (m, 4H), 2,06-2,10 (m, 2H), 2,51-2,52 (m, 1H), 4,23-4,36 (m, 2H), 7,33-7,38 (m, 2H), 8,02-8,09 (m, 2H), 8,32-8,34 (m, 2H), 8,68-8,70 (m, 1H)
- MS ES⁺: 392

Ejemplo 64: 3,6-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

- Se preparó según el procedimiento para 2-(trifluorometil)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 62**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 60 mg, 0,21 mmol) y ácido 3,6-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 17**; 50 mg, 0,21 mmol), excepto que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoníaco) para obtener el compuesto del título.
- ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1,43-1,44 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 2H), 1,87-2,00 (m, 2H), 4,00-4,07 (m, 2H), 7,56-7,69 (m, 2H), 7,92-7,94 (m, 1H), 8,00-8,02 (m, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,76-8,78 (m, 1H)
- MS ES⁺: 454

Ejemplo 65: 2-(difluorometil)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

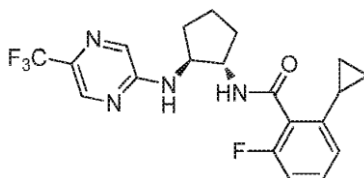


A una solución de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 100 mg, 0,35 mmol), ácido 2-(difluorometil)benzoico (número de registro CAS 799814-32-7; 61 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (0,148 ml, 1,06 mmol) en DCM (2 ml) se añadió 1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano, 2,4,6-tripropil-, 2,4,6-trióxido (número de registro CAS 68957-94-8; 50 % en acetato de etilo, 0,417 ml, 0,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se añadió 1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano adicional, 2,4,6-tripropil-, 2,4,6-trióxido (número de registro CAS 68957-94-8; 50 % en acetato de etilo, 0,417 ml, 0,71 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se trituró con éter dietílico para obtener el compuesto del título

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,62 - 1,74 (m, 2 H), 1,84 - 2,01 (m, 2 H), 2,30 - 2,50 (m, 2 H), 4,12 - 4,28 (m, 1 H), 4,28 - 4,40 (m, 1 H), 6,06 (br. s., 1 H), 6,64 - 6,86 (m, 1 H), 7,09 - 7,39 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,71 - 7,80 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H)

MS ES⁺: 401

Ejemplo 66: 2-ciclopropil-6-fluoro-N-1[(1S,2S)-2-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}ciclopentil]benzamida



20

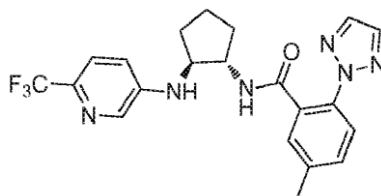
Se preparó según el procedimiento para 2-(difluorometil)-N-[(1S,2S)-2-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 65**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 100 mg, 0,35 mmol) y ácido 2-ciclopropil-6-fluorobenzoico (número de registro CAS 1603213-26-8; 64 mg, 0,35 mmol), excepto que a esto se añadieron EDC (68 mg, 0,354 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (48 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (0,1 ml, 0,71 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. La mezcla de reacción se dividió entre DCM y agua, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico) y a continuación, se trituró con heptano/éter dietílico para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 0,55 - 0,69 (m, 2 H), 0,70 - 0,80 (m, 1 H), 0,81 - 0,91 (m, 1 H), 1,58 - 1,69 (m, 2 H), 1,83 - 1,94 (m, 3 H), 2,24 - 2,43 (m, 2 H), 4,06 - 4,23 (m, 1 H), 4,33 - 4,50 (m, 1 H), 6,10 (br. s., 1 H), 6,38-6,40 (m, 1 H), 6,64-6,69 (m, 1 H), 6,82 - 6,91 (m, 1 H), 7,23-7,27 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

MS ES⁺: 409

35

Ejemplo 67: 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-{[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino}ciclopentil]benzamida



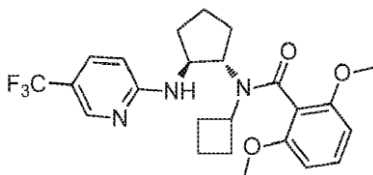
40

Se suspendieron en tolueno (3 ml) clorhidrato de N-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]-5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 7**; 70 mg, 0,21 mmol), 5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 436799-32-5; 73 mg, 0,32 mmol) y carbonato de cesio (280 mg, 0,87 mmol). La reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, a esto se añadió BINAP (13 mg, 0,021 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (19 mg, 0,021 mmol) y la reacción resultante se calentó a 100 °C durante la

noche. La masa de reacción se vertió en agua (20 ml) y los compuestos orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. A continuación, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.48-1.54 (m, 2H), 1.69-1.75 (m, 2H), 1.88-2.03 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 6.64-6.66 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H)
MS ES⁺: 431

10 **Ejemplo 68:** *N*-ciclobutil-2,6-dimetoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

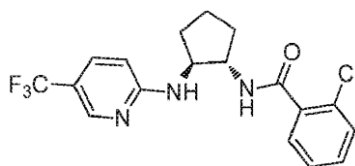


- A una solución de clorhidrato *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-*N*-ciclobutil-2,6-dimetoxibenzamida (**Compuesto**
15 **intermedio 18**; 200 mg, 0,56 mmol) en DMSO seca (1,9 ml) se añadieron 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 52334-81-3; 153 mg, 0,85 mmol) y DIPEA (295 μ l, 1,69 mmol). La reacción se sometió a irradiación de microondas a 150°C durante 2 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 acetato de etilo/gasolina) y a continuación,
20 se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 - 1,36 (m, 1 H), 1,39 - 1,95 (m, 7 H), 1,96 - 2,20 (m, 3 H), 2,88 - 3,10 (m, 1 H), 3,42 - 3,54 (m, 3 H), 3,59 - 3,74 (m, 3 H), 3,76 - 3,99 (m, 2 H), 4,35 - 5,12 (m, 1 H), 6,41 - 6,79 (m, 3 H), 7,21 - 7,29 (m, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,54 - 7,65 (m, 1 H) y 8,12 - 8,29 (m, 1 H)

- 25 MS ES⁺: 464

Ejemplo 69: 2-cloro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil] benzamida

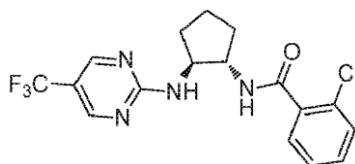


- 30 Una solución de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-clorobenzamida (**Compuesto intermedio 19**; 100 mg, 0,36 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 52334-81-3; 79 mg, 0,44 mmol) y DIPEA (190 μ l, 1,09 mmol) en DMSO seca (1,2 ml) se selló y se calentó a 150 °C durante 17 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de algodón y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía
35 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.43 - 1.64 (m, 2 H), 1.65 - 1.78 (m, 2 H), 1.99-2.13 (m, 2 H), 4.12 - 4.32 (m, 2 H), 6.60 - 6.69 (m, 1 H), 7.25 - 7.48 (m, 5 H), 7.58 - 7.65 (m, 1 H), 8.25 (s, 1 H) y 8.44 - 8.54 (m, 1 H).

MS ES⁺: 384

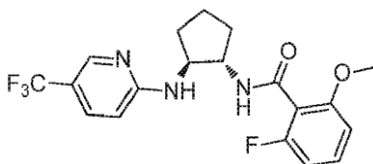
40 **Ejemplo 70:** 2-cloro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



- Se preparó según el procedimiento para 2-cloro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida
45 (**Ejemplo 69**) a partir de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-clorobenzamida (**Compuesto intermedio 19**; 100 mg, 0,363 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (número de registro CAS 69034-12-4; 80 mg, 0,436 mmol) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,65 - 1,76 (m, 2 H), 1,96-2,10 (m, 2 H), 4,24 - 4,40 (m, 2 H), 7,27 - 7,46 (m, 4 H), 8,09 - 8,16 (m, 1 H), 8,44 - 8,50 (m, 1 H) y 8,58 (s, 2 H)
MS ES $^+$: 385

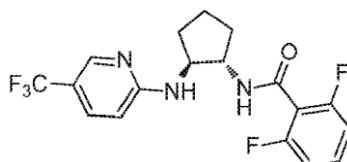
5 **Ejemplo 71:** 2-fluoro-6-metoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



Se preparó según el procedimiento para 2-cloro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (Ejemplo 69) a partir de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-fluoro-6-metoxibenzamida (Compuesto intermedio 20; 50 mg, 0,17 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 52334-81-3; 38 mg, 0,21 mmol) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 - 1,59 (m, 2 H), 1,65 - 1,75 (m, 2 H), 1,99 - 2,11 (m, 2 H), 3,68 (s, 3 H), 4,10 - 4,21 (m, 2 H), 6,63 - 6,69 (m, 1 H), 6,74 - 6,82 (m, 1 H), 6,83 - 6,89 (m, 1 H), 7,30 - 7,39 (m, 2 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H) y 8,40 - 8,47 (m, 1 H)
MS ES $^+$: 398

Ejemplo 72: 2,6-difluoro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



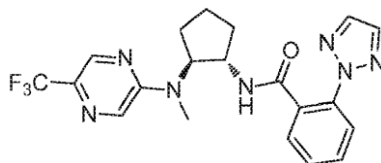
20

Se preparó según el procedimiento para 2,6-cloro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (Ejemplo 69) a partir de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2,6-difluorobenzamida (Compuesto intermedio 21; 100 mg, 0,36 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 52334-81-3; 79 mg, 0,43 mmol) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 - 1,58 (m, 2 H), 1,65 - 1,76 (m, 2 H), 2,01 - 2,13 (m, 2 H), 4,12 - 4,25 (m, 2 H), 6,61 - 6,67 (m, 1 H), 7,07 - 7,15 (m, 2 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H), 7,59 - 7,64 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H) y 8,77 - 8,84 (m, 1 H)
MS ES $^+$: 386

30

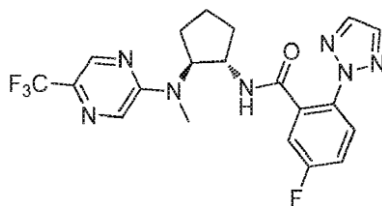
Ejemplo 73: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-(metil[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



35

Una solución de (1*S*,2*S*)-1-*N*-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (Compuesto intermedio 22; 59 mg, 0,23 mmol), ácido 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 51,5 mg, 0,27 mmol), EDC (65,2 mg, 0,34 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (52,4 mg, 0,34 mmol) y trietilamina (0,095 ml, 0,68 mmol) en DCM (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (3 ml) y se lavó con HCl (ac., 1M, 2 ml) y a continuación, con una solución saturada de bicarbonato sódico (2 ml). Los compuestos orgánicos se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,47 - 1,61 (m, 1 H), 1,66 - 1,78 (m, 3 H), 1,83 - 2,03 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 4,32 - 4,48 (m, 1 H), 4,69 - 4,86 (m, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 1 H), 7,53 - 7,61 (m, 1 H), 7,65 - 7,76 (m, 1 H), 7,90 (s, 2 H), 8,29 - 8,39 (m, 2 H), 8,41 - 8,49 (m, 1 H)
MS ES $^+$: 432

Ejemplo 74: 5-fluoro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{metil[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

5

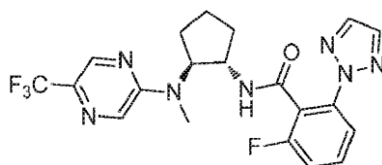
Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{metil[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 73**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-*N*-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 22**; 59 mg, 0,23 mmol) y ácido 5-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico

10 (**Compuesto intermedio 8**; 56 mg, 0,27 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,48 - 1,61 (m, 1 H), 1,64 - 1,78 (m, 3 H), 1,81 - 2,03 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 4,29 - 4,45 (m, 1 H), 4,70 - 4,88 (m, 1 H), 6,95 - 7,03 (m, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 1 H), 7,90 (s, 2 H), 8,28 - 8,34 (m, 1 H), 8,41 - 8,50 (m, 2 H)

MS ES⁺: 450

15

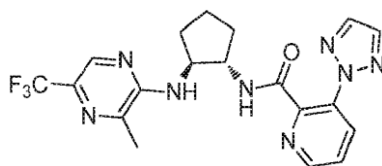
Ejemplo 75: 2-fluoro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-{metil(trifluorometil)pirazin-2-il]amin}ciclopentil]-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

20

Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{metil[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 73**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-*N*-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 22**; 59 mg, 0,23 mmol) y ácido 2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1186050-58-7; 56 mg, 0,27 mmol) para obtener el compuesto del título.

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,43 - 1,57 (m, 1 H), 1,63 - 1,81 (m, 3 H), 1,85 - 1,94 (m, 1 H), 1,96 - 2,07 (m, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 4,39 - 4,52 (m, 1 H), 4,66 - 4,83 (m, 1 H), 7,25 - 7,36 (m, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 1 H), 7,66 - 7,72 (m, 1 H), 7,95 (s, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,56 - 8,59 (m, 1 H)

MS ES⁺: 450

30 **Ejemplo 76:** *N*-[(1*S*,2*S*)-2-{[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida

35 Una solución de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 23**; 60 mg, 0,20 mmol), ácido 3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro 1252907-86-0; 40 mg, 0,21 mmol), EDC (58 mg, 0,30 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (41 mg, 0,30 mmol) y trietilamina (0,085 ml, 0,61 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana.

La reacción se concentró *al vacío* y a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, entre 20 y 100 % acetato de etilo/gasolina) seguido de cromatografía en columna (sílice, entre 0 y 100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

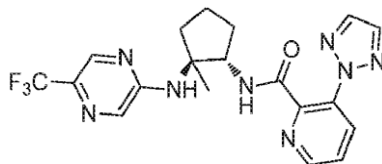
40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39 - 1,84 (m, 4 H), 1,95 - 2,24 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H), 4,17 - 4,44 (m, 2 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 1 H), 7,88 (s, 2 H), 8,17 - 8,33 (m, 2 H), 8,62 - 8,70 (m, 1 H), 8,71 - 8,81 (m, 1 H)

MS ES⁺: 433

45

Ejemplo 77: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-{[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino}ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida

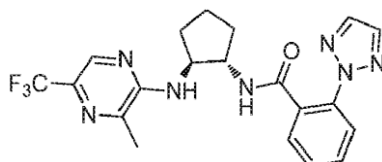
ii) piridina-2-carboxamida



- 5 Una solución de (1S,2S)-1-metil-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 80 mg, 0,31 mmol), ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1252907-86-0; 70 mg, 0,37 mmol), EDC (177 mg, 0,92 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (126 mg, 0,922 mmol) y DIPEA (161 μ l, 0,92 mmol) en DCM seca (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) seguido de una trituración con pentano/éter dietílico para obtener el compuesto del título.
- 10 ^1H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,43 (s, 3 H), 1,66 - 1,99 (m, 4 H), 2,14 - 2,30 (m, 1 H), 2,49 - 2,68 (m, 1 H), 4,40 - 4,55 (m, 1 H), 7,38 - 7,48 (m, 1 H), 7,56 (br. s., 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,69 (br. s., 1 H), 7,84 (s, 2 H), 8,08 - 8,14 (m, 1 H), 8,23 (br. s., 1 H), 8,65 - 8,70 (m, 1 H)
- 15 MS ES⁺: 433

Ejemplo 78: *N*-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

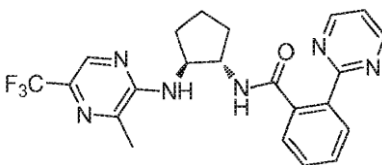
20



- Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 76**) a partir de (1S,2S)-1-*N*-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 23**; 60 mg, 0,20 mmol) y ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 40 mg, 0,21 mmol), excepto que se purificó únicamente mediante cromatografía en columna (sílice, 0 a 100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
- 25 ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,36 - 1,61 (m, 2 H), 1,79 - 1,93 (m, 2 H), 2,04 - 2,20 (m, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,49 - 2,60 (m, 1 H), 3,76 - 3,88 (m, 1 H), 4,36 - 4,48 (m, 1 H), 6,04 - 6,17 (m, 1 H), 6,66 - 6,70 (m, 1 H), 7,43 - 7,52 (m, 3 H), 7,53 - 7,64 (m, 2 H), 7,77 - 7,82 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H)
- 30 MS ES⁺: 432

Ejemplo 79: *N*-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)piraxin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidin-2-il)benzamida

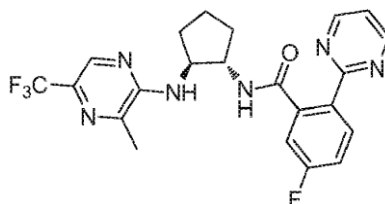
35



- Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 76**) a partir de (1S,2S)-1-*N*-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 23**; 60 mg, 0,20 mmol) y ácido 2-(pirimidin-2-il)benzoico (número de registro CAS 400892-62-8; 41 mg, 0,20 mmol), excepto que se purificó únicamente mediante cromatografía en columna (sílice, 0 a 100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
- 40 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 - 1,77 (m, 4 H), 1,93 - 2,06 (m, 1 H), 2,09 - 2,27 (m, 4 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 4,25 - 4,39 (m, 1 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 7,29 - 7,42 (m, 2 H), 7,44 - 7,59 (m, 2 H), 7,89 - 7,99 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,39 - 8,48 (m, 1 H), 8,57 - 8,63 (m, 2 H)
- 45 MS ES⁺: 443

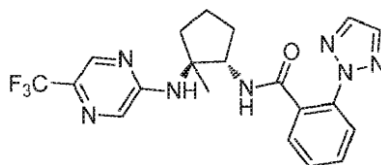
Ejemplo 80: 5-fluoro-*N*-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidin-2-

ii)benzamida

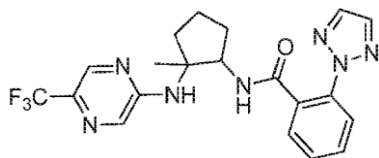


- 5 Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 76**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-*N*-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 23**; 60 mg, 0,20 mmol) y ácido 5-fluoro-2-(pirimidin-2-*y*)benzoico (número de registro CAS 1293284-57-7; 41 mg, 0,20 mmol) excepto que se purificó únicamente mediante cromatografía en columna (sílice, 0 a 100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,39 - 1,82 (m, 4 H), 1,94 - 2,07 (m, 1 H), 2,09 - 2,21 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 4,10 - 4,39 (m, 2 H), 7,10 - 7,20 (m, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 7,34 - 7,43 (m, 1 H), 7,96 - 8,05 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,45 - 8,52 (m, 1 H), 8,60 - 8,67 (m, 2 H)
MS ES⁺: 461

- 15 **Ejemplo 81:** *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



- 20 Se preparó según el procedimiento para *N*-(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 77**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 510 mg, 1,96 mmol) y ácido 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 445 mg, 2,35 mmol), excepto que a continuación, se dividió entre agua (20 ml) y DCM (10 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) seguido de una trituración con éter dietílico y se recrystalizó a partir de IPA/agua para obtener el compuesto del título.
- 25 ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*2) δ ppm 1,38 (s, 3 H), 1,42 - 1,53 (m, 1 H), 1,71 - 2,00 (m, 3 H), 2,02 - 2,13 (m, 1 H), 2,57 - 2,66 (m, 1 H), 4,44 - 4,52 (m, 1 H), 6,17 - 6,24 (m, 1 H), 7,54 - 7,59 (m, 1 H), 7,64 - 7,72 (m, 3 H), 7,74 - 7,77 (m, 1 H), 7,80 (s, 2 H), 7,83 - 7,88 (m, 1 H) y 8,28 (s, 1 H)
MS ES⁺: 432

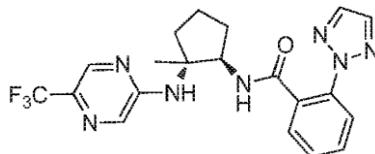
Ejemplo 82: *N*-(2-metil-2-[[5(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

35

- A una solución de clorhidrato de *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 26**; 287 mg, 1,01 mmol) en DMSO seco (3,4 ml) se añadieron 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 202 mg, 1,11 mmol) y DIPEA (527 μl, 3,02 mmol). La reacción se agitó a 140 °C durante 1 hora y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. Esto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina, a continuación 0-20 % metanol/acetato de etilo) y a continuación, se recrystalizó a partir de acetato de etilo para obtener el compuesto del título.
- 40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,37 (s, 3 H), 1,55 - 1,74 (m, 3 H), 1,91 - 2,02 (m, 2 H), 2,13 - 2,23 (m, 1 H), 4,57 - 4,65 (m, 1 H), 7,52 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,67 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,78 - 7,82 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,98 (s, 2 H), 8,36 (s, 1 H) y 8,53 - 8,59 (m, 1 H)

MS ES⁺: 432**Ejemplo 83:** *N*-[(1*R*,2*R*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

5

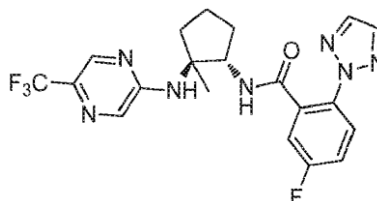


Se preparó según el procedimiento para *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 82**) a partir de clorhidrato de *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 26**; 287 mg, 1,01 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 202 mg, 1,11 mmol), excepto que, a continuación, se separó quiralmente mediante SFC (sistema Waters prep30/MS utilizando etanol al 20 %, columna AY) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,56 - 1,75 (m, 4 H), 1,92 - 2,03 (m, 4 H), 2,14 - 2,24 (m, 1 H), 4,56 - 4,66 (m, 1 H), 7,52 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,68 (m, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,79 - 7,83 (m, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,99 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,55 - 8,62 (m, 1 H)

MS ES⁺: 432**Ejemplo 84:** 5-fluoro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

20

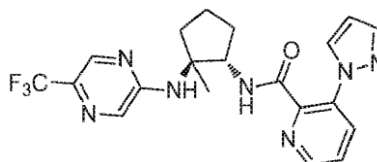


Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 77**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 80 mg, 0,31 mmol) y ácido 5-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 8**; 76 mg, 0,37 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (0 a 50 % acetato de etilo/gasolina) seguido de una trituración en pentano/éter dietílico para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (s, 3 H), 1,53 - 1,75 (m, 3 H), 1,87 - 2,02 (m, 2 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 4,60 - 4,63 (m, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,80 - 7,87 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,99 (s, 2 H), 8,36 (s, 1 H), 8,54 - 8,63 (m, 1 H)

MS ES⁺: 450**Ejemplo 85:** *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(1*H*-pirazol-1-il)piridina-2-carboxamida

35

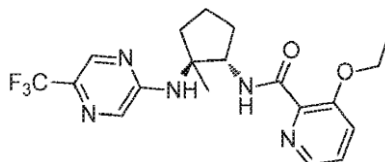


Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 77**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 80 mg, 0,31 mmol) y ácido 3-(1*H*-pirazol-1-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1521232-19-8; 70 mg, 0,37 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 50-100 % acetato de etilo/gasolina y a continuación, 0-10 % metanol/acetato de etilo) seguido de cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (con 0,05 % de amoniaco)/acetoniitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (s, 3 H), 1,54 - 1,78 (m, 3 H), 1,83 - 2,04 (m, 2 H), 2,18 - 2,31 (m, 1 H), 4,64

- 4,78 (m, 1 H), 6,43 - 6,51 (m, 1 H), 7,61 - 7,71 (m, 3 H), 7,91 (s, 1 H), 8,06 - 8,13 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,58 - 8,63 (m, 1 H), 8,64 - 8,70 (m, 1 H)
MS ES⁺: 432

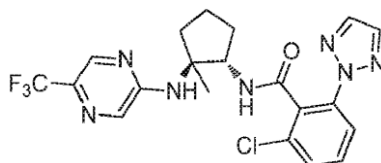
5 **Ejemplo 86:** 3-etoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida



10 Se preparó según el procedimiento para [(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 77**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 80 mg, 0,31 mmol) y ácido 3-etoxipiridina-2-carboxílico (número de registro CAS 103878-09-7; 51 mg, 0,31 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) seguido de cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (con

15 0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,24 - 1,34 (m, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 1,54 - 1,78 (m, 3 H), 1,85 - 1,96 (m, 1 H), 2,00 - 2,11 (m, 1 H), 2,22 - 2,36 (m, 1 H), 4,05 - 4,14 (m, 2 H), 4,69 - 4,77 (m, 1 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,12 - 8,17 (m, 1 H), 8,30 - 8,46 (m, 2 H)
MS ES⁺: 410

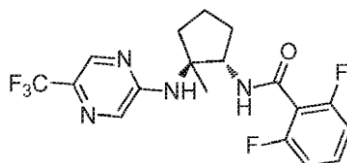
20 **Ejemplo 87:** 2-cloro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



25 Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 77**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 63 mg, 0,24 mmol) y ácido 2-cloro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 15**; 65 mg, 0,29 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-30 % acetato de etilo/gasolina) seguido de trituración con éter dietílico/pentano para obtener el compuesto del título.

30 ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,43 (s, 3 H), 1,44 - 1,57 (m, 1 H), 1,68 - 2,18 (m, 4 H), 2,52 - 2,67 (m, 1 H), 4,45 - 4,58 (m, 1 H), 6,06 - 6,16 (m, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,75 (s, 2 H), 7,83 (br. s., 1 H), 7,89 - 8,01 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H)
35 MS ES⁺: 466

Ejemplo 88: 2,6-difluoro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

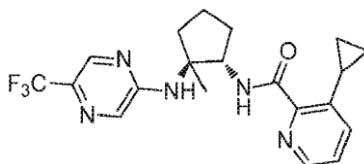


40 Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida **Ejemplo 77**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 63 mg, 0,24 mmol) y ácido 2,6-difluorobenzoico (número de registro CAS 385-00-2; 46 mg, 0,29 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-20 % acetato de etilo/gasolina) seguido de cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (con 0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,39 (s, 3 H), 1,50 - 1,87 (m, 4 H), 1,98 - 2,15 (m, 1 H), 2,30 - 2,44 (m, 1 H), 4,80

- 4,90 (m, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 2 H), 7,52 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,00- 8,06 (m, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,69 - 8,76 (m, 1 H)
MS ES⁺: 401

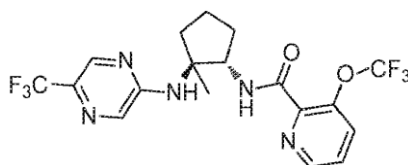
Ejemplo 89: 3-ciclopropil-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida



Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 77**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 48 mg, 0,15 mmol), ácido 3-cicopropilpiridina-2-carboxílico (**Compuesto intermedio 16**; 33 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (0,077 ml, 0,55 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) seguido de cromatografía en columna (sílice, 0-2,5 % metanol /DCM) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0,58 - 0,80 (m, 2 H), 1,05 - 1,17 (m, 2 H), 1,39 (s, 3 H), 1,61 - 2,08 (m, 4 H), 2,12 - 2,24 (m, 1 H), 2,63 (s, 1 H), 3,28 - 3,43 (m, 1 H), 4,46 - 4,59 (m, 1 H), 7,31 - 7,37 (m, 2 H), 7,78 - 7,89 (m, 2 H), 8,23 - 8,33 (m, 2 H), 8,33 - 8,38 (m, 1 H)
MS ES⁺: 406

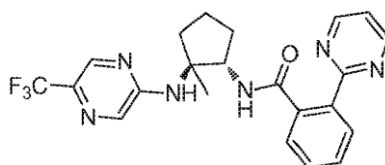
Ejemplo 90: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(trifluorometoxi)piridina-2-carboxamida



Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 77**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 48 mg, 0,15 mmol), ácido 3-(trifluorometoxi)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1221171-81-8; 42 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (0,077 ml, 0,55 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,38 (s, 3 H), 1,60 - 2,04 (m, 4 H), 2,14 - 2,27 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 1 H), 4,46 - 4,62 (m, 1 H), 7,48 - 7,62 (m, 2 H), 7,74 - 7,80 (m, 1 H), 7,83 - 7,89 (m, 1 H), 7,92 - 8,01 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,54 - 8,60 (m, 1 H)
MS ES : 450

Ejemplo 91: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidin-2-il)benzamida



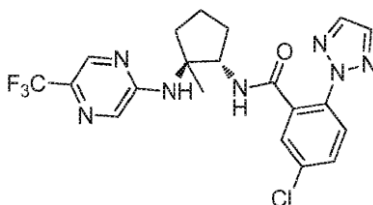
Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 77**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 48 mg, 0,15 mmol), ácido 2-(pirimidin-2-il)benzoico (número de registro CAS 400892-62-8; 41 mg, 0,20 mmol) y trietilamina (0,077 ml, 0,55 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) seguido de cromatografía de fase inversa (sílice

C18, 0-100 % agua (con 0,05 % de amoniaco)/acetronitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 1,48 - 1,57 (m, 1 H), 1,72 - 1,99 (m, 3 H), 2,04 - 2,12 (m, 1 H), 2,63 - 2,70 (m, 1 H), 4,46 - 4,58 (m, 1 H), 6,16 - 6,26 (m, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,49 - 7,70 (m, 4 H), 7,87 (s,

1 H), 8,09 - 8,17 (m, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,64 - 8,70 (m, 2 H)
MS ES⁺: 443

Ejemplo 92: 5-cloro-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

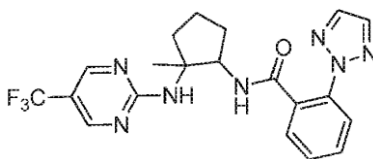


Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 77**) a partir de (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 90 mg, 0,35 mmol) y ácido 5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 38a**; número de registro CAS 1293284-54-4; 93 mg, 0,42 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) seguido de recristalización a partir de éter dietílico/pentano para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,37 (s, 3 H), 1,51 - 1,77 (m, 3 H), 1,86 - 2,04 (m, 2 H), 2,19 - 2,31 (m, 1 H), 4,63 - 4,66 (m, 1 H), 7,57 - 7,76 (m, 3 H), 7,81 - 7,88 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 8,03 (s, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,58 - 8,68 (m, 1 H)
MS ES⁺: 466

Ejemplo 93: *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

20

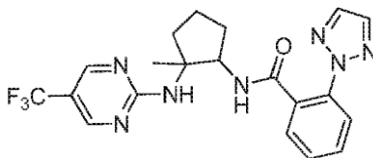


Se preparó según el procedimiento para *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 82**) a partir de clorhidrato de *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 26**; 200 mg, 0,70 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (número de registro CAS 69034-12-4; 141 mg, 0,77 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) seguido de cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (con 0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,33 (s, 3 H), 1,58 - 1,74 (m, 3 H), 1,84 - 2,01 (m, 2 H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 4,42 - 4,51 (m, 1 H), 7,52 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,81 - 7,85 (m, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,95 (s, 2 H), 8,54 - 8,66 (m, 2 H) y 8,68 - 8,73 (m, 1 H)
MS ES⁺: 432

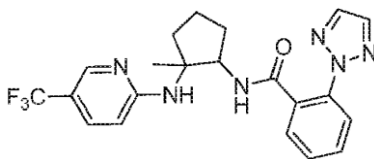
Ejemplo 94: *A*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

35



Se preparó según el procedimiento para *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 93**) a partir de *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 26**; 200 mg, 0,70 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (número de registro CAS 69034-12-4; 141 mg, 0,77 mmol), excepto que a continuación, se separó quiralmente mediante SFC (acetonitrilo con modificador de dietilamina, columna Lux A2) para obtener el compuesto del título como un único enantiómero.

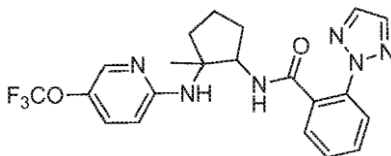
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 (s, 3 H), 1,58 - 1,77 (m, 3 H), 1,84 - 2,03 (m, 2 H), 2,25 - 2,36 (m, 1 H), 4,42 - 4,53 (m, 1 H), 7,50 - 7,61 (m, 2 H), 7,62 - 7,70 (m, 1 H), 7,81 - 7,85 (m, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,96 (s, 2 H), 8,54 - 8,67 (m, 2 H), 8,68 - 8,73 (m, 1 H)
MS ES⁺: 432

Ejemplo 95: *N*-(2-metil-2-[5(trifluorometil)piridin-2-il]amino)ciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

5

Se preparó según el procedimiento para *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 82**) a partir de clorhidrato de *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 26**; 95 mg, 0,30 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 52334-81-3; 100 mg, 0,55 mmol), excepto que se calentó a 140 °C durante 17 horas y a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,34 (s, 3 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,68 - 1,90 (m, 2 H), 1,90 - 2,00 (m, 1 H), 2,02 - 2,14 (m, 1 H), 2,39 - 2,52 (m, 1 H), 4,37 - 4,47 (m, 1 H), 6,19 (br. s., 1 H), 6,34 - 6,55 (m, 1 H), 6,92 - 7,23 (m, 1 H), 7,44 - 7,56 (m, 2 H), 7,57 - 7,69 (m, 2 H), 7,76 (s, 2 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,24 (s, 1 H)

15 MS ES⁺: 431**Ejemplo 96: *N*-(2-metil-2-[[5(trifluorometoxi)piridin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida**

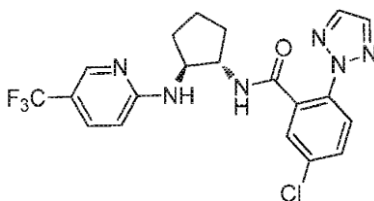
20

Una solución de clorhidrato de *N*-(2-amino-2-metilciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 26**; 150 mg, 0,47 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (número de registro CAS 888327-36-4; 118 mg, 0,49 mmol), BINAP (29 mg, 0,047 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (21,34 mg, 0,023 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (63 mg, 0,65 mmol) en tolueno seco (1,6 ml) se selló, se evacuó y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 17 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-70 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,31 (s, 3 H), 1,45 - 1,78 (m, 3 H), 1,80 - 2,14 (m, 3 H), 4,39 - 4,50 (m, 1 H), 6,39 - 6,47 (m, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 2 H), 7,59 - 7,70 (m, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 1 H), 7,92 - 8,02 (m, 3 H), 8,47 - 8,58 (m, 1 H)

30 MS ES⁺: 447**Ejemplo 97: 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida**

35



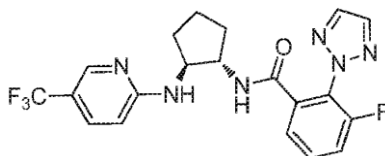
A una solución de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 50 mg, 0,20 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron ácido 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 38a**; número de registro CAS 1293284-54-4; 45 mg, 0,204 mmol), TBTU (78 mg, 0,245 mmol) y DIPEA (40 mg, 0,306 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los compuestos orgánicos se lavaron con agua (25 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-45 % acetato de etilhexano) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1.50-1.60 (m, 4H), 1.66-2.08 (m, 2H), 4.03-4.10 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 6.65-

6.67 (m, 1H), 7.33-7.35 (m, 1H), 7.43-7.44 (m, 1H) 7.62-7.70 (m, 2H) 7.80-7.82 (m, 1H), 7.99 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.53-8.55 (m, 1H)
MS ES⁺: 451

5 **Ejemplo 98:**
3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

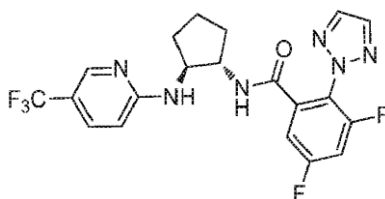


10 Se preparó según el procedimiento para 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 97**) a partir de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 50 mg, 0,20 mmol) y ácido 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1293284-51-1; 42 mg, 0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1,41-1,44 (m, 2H), 1,61-1,68 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 2H), 3,93-3,96 (m, 1H), 4,02-4,06 (m, 1H), 6,59-6,62 (m, 1H) 7,31-7,36 (m, 2H) 7,59-7,68 (m, 3H), 8,01 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,49-8,51 (m, 1H)
MS ES⁺: 435

Ejemplo 99:
3,5-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

20

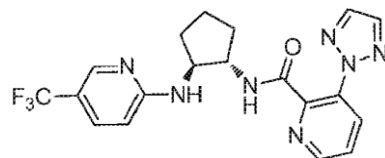


25 Se preparó según el procedimiento para 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 97**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 50 mg, 0,20 mmol) y ácido 3,5-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 40a**; 46 mg, 0,20 mmol), excepto que se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-30 % acetato de etilo/n-hexano) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1,41-1,48 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,88-1,93 (m, 2H), 3,91-3,96 (m, 1H), 4,04-4,08 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 7,24-7,31 (m, 2H) 7,62-7,64 (m, 1H) 7,72-7,77 (m, 1H), 8,02 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,56-8,58 (m, 1H)
MS ES⁺: 453

Ejemplo 100: **3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida**

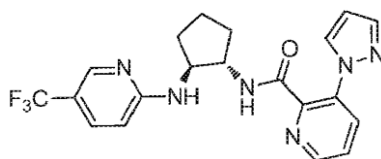
35



40 Se preparó según el procedimiento para 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 97**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 50 mg, 0,20 mmol) y ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1252907-86-0; 39 mg, 0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1,46-1,77 (m, 4H), 2,01-2,09 (m, 2H), 4,07-4,21 (m, 2H), 6,65-6,67 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 8,04 (s, 2H), 8,23-8,28 (m, 2H), 8,66-8,68 (m, 1H), 8,68-8,76 (m, 1H)

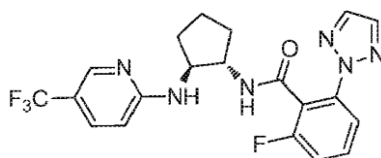
45 MS ES⁺: 418

Ejemplo 101: 3-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]cictopentil]piridina-2-carboxamida

5

Se preparó según el procedimiento para 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 97**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 50 mg, 0,20 mmol) y ácido 3-(1H-pirazol-1-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1521232-19-8; 38 mg, 0,20 mmol) para obtener el compuesto del título.

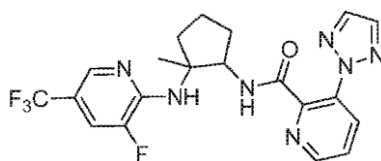
- 10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41-1,71 (m, 4H), 1,99-2,05 (m, 2H), 4,11-4,23 (m, 2H), 6,35-6,36 (m, 1H), 6,64-6,66 (m, 1 B), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 3H), 7,96-7,96 (m, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,57-8,58 (m, 1H), 8,80-8,82 (m, 1H)
MS ES⁺: 417

Ejemplo 102: 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

- 20 A una solución de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 1**; 1,09 g, 3,87 mmol) en DCM (13 ml) se añadieron ácido 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1186050-58-7; 0,802 g, 3,87 mmol), DIPEA (2,027 ml, 11,61 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,579 g, 4,26 mmol) y EDC (0,816 g, 4,26 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas y a continuación, se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y se recristalizó a partir de IPA para obtener el compuesto del título.

- 25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 - 1.59 (m, 2 H), 1.59 - 1.76 (m, 2 H), 1.95 - 2.10 (m, 2 H), 4.06 - 4.20 (m, 2 H), 6.68 (d, *J*=8.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 2 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.71 - 7.75 (m, 1 H), 8.00 (s, 2 H), 8.25 - 8.28 (m, 1 H), 8.63 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H)

- 30 MS ES⁺: 435

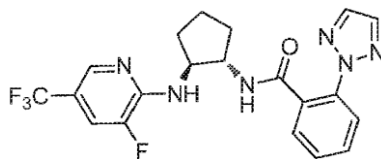
Ejemplo 103: N-(2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-2-metilciclopentil]-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida

35

Una solución de 1-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-metilciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 28**; 57 mg, 0,21 mmol), ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1252907-86-0; 51 mg, 0,27 mmol), EDC (51 mg, 0,27 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (36 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (0,086 ml, 0,62 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la reacción se diluyó con DCM (20 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

- 40 NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,47 (s, 3 H), 1,62 - 1,74 (m, 1 H), 1,78 - 1,89 (m, 2 H), 1,91 - 2,01 (m, 1 H), 2,15 - 2,26 (m, 1 H), 2,68 - 2,78 (m, 1 H), 4,45 - 4,55 (m, 1 H), 7,23 - 7,28 (m, 1 H), 7,38 (br. s., 1 H), 7,41 - 7,49 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 8,08 - 8,11 (m, 1 H), 8,13 (s, 1 H) y 8,65 - 8,70 (m, 1 H).
MS ES⁺: 450

Ejemplo 105: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-([3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



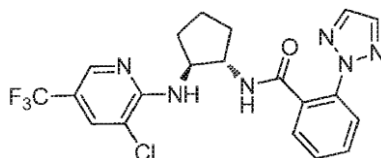
5

Una solución de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 4**; 100 mg, 0,33 mmol), 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 89402-42-6; 65 mg, 0,36 mmol) y DIPEA (42 mg, 0,33 mmol) en DMSO seco (1,1 ml) se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 1 hora. La reacción se filtró a través de algodón antes de purificarse mediante HPLC preparativa de fase

10 inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 - 1,77 (m, 4 H), 1,91 - 2,15 (m, 2 H), 4,17 - 4,40 (m, 2 H), 7,32 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 - 7,54 (m, 1 H), 7,54 - 7,66 (m, 1 H), 7,68 - 7,81 (m, 2 H), 7,82 - 7,92 (m, 2 H), 8,14 - 8,22 (m, 1 H), 8,35 - 8,46 (m, 1 H)
 MS ES⁺: 435

15

Ejemplo 106: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-([3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



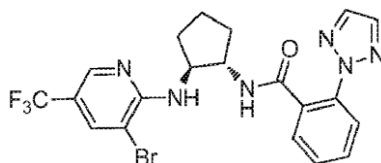
20

Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-([3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 105**) a partir de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 4**; 100 mg, 0,33 mmol) y 3-cloro-2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 72537-17-8; 71 mg, 0,36 mmol), excepto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía en

25 columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,46 - 1,63 (m, 2 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,91 - 2,05 (m, 1 H), 2,11 - 2,23 (m, 1 H), 4,15 - 4,25 (m, 1 H), 4,26 - 4,39 (m, 1 H), 7,17 - 7,20 (m, 1 H), 7,38 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,77 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H), 7,82 (s, 2 H), 7,95 - 7,99 (m, 1 H), 8,32 - 8,37 (m, 1 H), 8,48 (d, *J*=7.6 Hz, 1 H)
 MS ES⁺: 451

30

Ejemplo 107: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-([3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

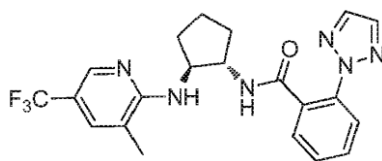


35

Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-([3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 105**) a partir de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 4**; 100 mg, 0,33 mmol) y 3-bromo-2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 71701-92-3; 93 mg, 0,36 mmol) para obtener el compuesto del título.

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 - 1,62 (m, 2 H), 1,62 - 1,78 (m, 2 H), 1,91 - 2,03 (m, 1 H), 2,14 - 2,27 (m, 1 H), 4,08 - 4,19 (m, 1 H), 4,27 - 4,39 (m, 1 H), 7,01 - 7,03 (m, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,75 - 7,79 (m, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 8,08 - 8,12 (m, 1 H), 8,36 - 8,40 (m, 1 H), 8,47 - 8,50 (m, 1 H)
 MS ES⁺: 495, 497

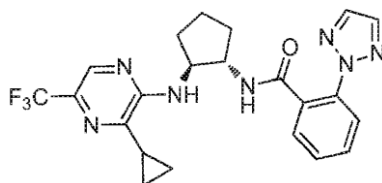
45 **Ejemplo 108:** *N*-[(1*S*,2*S*)-2-([3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino)ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



Una mezcla de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 107**; 67 mg, 0,14 mmol), ácido metilborónico (número de registro CAS 13061-96-6; 24 mg, 0,41 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (16 mg, 0,014 mmol) y carbonato potásico (ac. 2*M*, 271 μ l, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano (450 μ l) se selló, se evacuó y se purgó con nitrógeno y a continuación, se sometió a irradiación de microondas a 140 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo y agua y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. A continuación, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el

compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 - 1.51 (m, 1 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.76 (m, 2 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.14 - 2.27 (m, 1 H), 4.06 - 4.18 (m, 1 H), 4.21 - 4.33 (m, 1 H), 6.60 - 6.64 (m, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 1 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.71 - 7.80 (m, 3 H), 8.19 - 8.22 (m, 1 H), 8.49 - 8.52 (m, 1H)
 MS ES⁺: 431

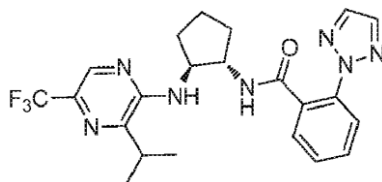
Ejemplo 109: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



Una mezcla de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 29**; 170 mg, 0,38 mmol), ácido ciclopropilborónico (número de registro CAS 411235-57-9; 97 mg, 1,13 mmol), carbonato potásico (ac. 2*M*, 752 μ l, 1,51 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (44 mg, 0,038 mmol) en 1,4-dioxano (1,3 ml) se selló, se purgó y se evacuó con nitrógeno y a continuación, se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. A continuación, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.81 - 0.89 (m, 1 H), 0.89 - 1.05 (m, 3 H), 1.45 - 1.64 (m, 2 H), 1.65 - 1.77 (m, 2 H), 1.96 - 2.07 (m, 1 H), 2.10 - 2.23 (m, 2 H), 4.15 - 4.25 (m, 1 H), 4.29 - 4.40 (m, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 1 H), 7.47 - 7.54 (m, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.74 - 7.78 (m, 1 H), 7.81 (s, 2 H), 8.20 (s, 1 H), 8.50 - 8.53 (m, 1 H)
 MS ES⁺: 458

Ejemplo 110: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-(propan-2-il)-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

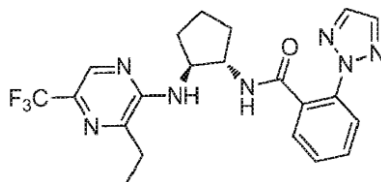


Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 109**) a partir de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 29**; 170 mg, 0,38 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (número de registro CAS 126726-62-3; 190 mg, 1,13 mmol), excepto que a continuación, se disolvió en metanol (1,4 ml) y a continuación, a esto se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 50 % húmedo) (15 mg, 0,014 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,11 - 1,15 (m, 3 H), 1,14 - 1,17 (m, 3 H), 1,42 - 1,63 (m, 2 H), 1,63 - 1,77 (m, 2 H), 1,93 - 2,05 (m, 1 H), 2,10 - 2,22 (m, 1 H), 3,11 - 3,22 (m, 1 H), 4,14 - 4,26 (m, 1 H), 4,30 - 4,41 (m, 1 H), 7,27 - 7,29 (m, 1 H), 7,36 - 7,43 (m, 1 H), 7,44 - 7,52 (m, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,73 - 7,82 (m, 3 H), 8,27 (s, 1 H), 8,48 - 8,51 (m, 1 H)

5 MS ES⁺: 460

Ejemplo 111: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

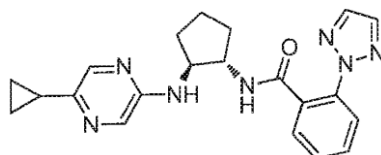


10

Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 109**) a partir de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 29**; 170 mg, 0,38 mmol) y 2-etenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (número de registro CAS 75927-49-0; 174 mg, 1,13 mmol), excepto que a continuación, se disolvió en metanol (1,4 ml) y a continuación, a esto se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 50 % húmedo) (15 mg, 0,014 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al vacío* para obtener el compuesto del título.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,15 - 1,19 (m, 3 H), 1,42 - 1,65 (m, 2 H), 1,64 - 1,77 (m, 2 H), 1,93 - 2,05 (m, 1 H), 2,10 - 2,22 (m, 1 H), 2,55 - 2,70 (m, 2 H), 4,12 - 4,23 (m, 1 H), 4,28 - 4,40 (m, 1 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,40 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,72 - 7,80 (m, 3 H), 8,28 (s, 1 H), 8,51 - 8,55 (m, 1 H)
MS ES⁺: 446

25 **Ejemplo 112:** *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-ciclopropilpirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

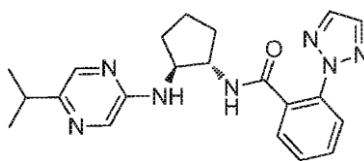


Una mezcla de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-bromopirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida y *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-cloropirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuestos intermedios 30a y 30b**; 100 mg, 0,23 mmol), ácido ciclopropilborónico (número de registro CAS 411235-57-9; 60 mg, 0,70 mmol), carbonato sódico (ac. 2*M*, 350 μl, 0,70 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (27 mg, 0,023 mmol) en 1,4-dioxano (778 μl) se selló, se purgó y se evacuó con nitrógeno y a continuación, se sometió a irradiación de microondas a 100 °C durante 1 hora. A continuación, a esto se añadió ácido ciclopropilborónico adicional (número de registro CAS 411235-57-9; 60 mg, 0,70 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (27 mg, 0,023 mmol). La reacción se selló, se purgó y se evacuó con nitrógeno y se sometió de nuevo a irradiación de microondas a 140 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía 0,1 % de ácido fórmico) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

30 ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 0,77 - 0,92 (m, 4 H), 1,40 - 1,60 (m, 2 H), 1,68 - 1,94 (m, 3 H), 2,14 - 2,29 (m, 2 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 3,99 - 4,10 (m, 1 H), 6,65 - 6,73 (m, 1 H), 7,43 - 7,59 (m, 4 H), 7,64 (s, 2 H), 7,68 - 7,72 (m, 1 H), 7,74 - 7,78 (m, 1 H) y 7,84 (br. s., 1 H).

45 MS ES⁺: 390

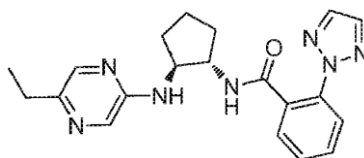
Ejemplo 113: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(propan-2-il)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-ciclopropilpirazin-2-il)amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 112**) a partir de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-bromopirazin-2-il)amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida y *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-cloropirazin-2-il)amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuestos intermedios 30a y 30b**; 100 mg, 0,23 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (número de registro CAS 126726-62-3; 165 mg, 0,98 mmol), excepto que se purificó únicamente mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se disolvió en etanol (2,5 ml). A continuación, a esto se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 50 % húmedo) (26 mg, 0,025 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al vacío*. Esto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 - 1,20 (m, 6 H), 1,37 - 1,57 (m, 2 H), 1,58 - 1,72 (m, 2 H), 1,93 - 2,07 (m, 2 H), 2,81 - 2,91 (m, 1 H), 3,95 - 4,09 (m, 2 H), 6,72 - 6,78 (m, 1 H), 7,40 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,57 - 7,62 (m, 1 H), 7,75 - 7,78 (m, 1 H), 7,80 - 7,82 (m, 1 H), 7,92 - 7,93 (m, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 8,35 - 8,39 (m, 1 H).
MS ES⁺: 392

Ejemplo 114: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-etilpirazin-2-il)amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



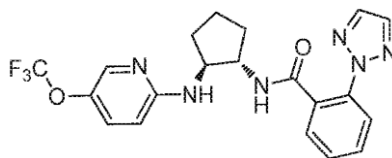
20

Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-ciclopropilpirazin-2-il)amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 112**) a partir de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-bromopirazin-2-il)amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida y *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-cloropirazin-2-il)amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 30a y 30b**; 100 mg, 0,23 mmol) y 2-etil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (número de registro CAS 75927-49-0; 151 mg, 0,98 mmol), excepto que este se purificó únicamente mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se disolvió en etanol (1,4 ml). A continuación, a esto se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 50 % húmedo) (15 mg, 0,014 mmol) y la mezcla resultante se agitó bajo un globo de gas hidrógeno durante 2 horas. La reacción se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se concentró *al vacío*. Esto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.17 - 1.25 (m, 3 H), 1.42 - 1.67 (m, 2 H), 1.68 - 1.94 (m, 3 H), 2.15 - 2.29 (m, 2 H), 2.59 - 2.68 (m, 2 H), 3.95 (br. s., 1 H), 4.02 - 4.13 (m, 1 H), 6.77 (br. s., 1 H), 7.43 - 7.69 (m, 6 H), 7.74 - 7.80 (m, 1 H) y 8.07 (br. s., 1 H).

MS ES⁺: 378

Ejemplo 115: 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)amino]ciclopentil]benzamida



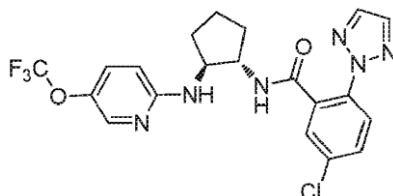
40

Una mezcla de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 4**; 75 mg, 0,24 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (número de registro CAS 888327-36-4; 59 mg, 0,24 mmol), BINAP (15 mg, 0,024 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (11 mg, 0,012 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (33 mg, 0,34 mmol) en tolueno seco (2,4 ml) se selló, se evacuó y se purgó con nitrógeno y se calentó a 110 °C durante 17 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo y agua, se lavó con agua y salmuera, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 - 1.58 (m, 2 H), 1.59 - 1.73 (m, 2 H), 1.92 - 2.08 (m, 2 H), 3.96 - 4.08 (m, 2

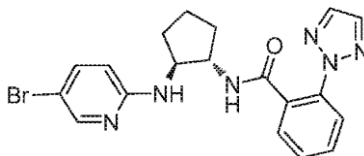
H), 6.58 - 6.65 (m, 1 H), 6.81 - 6.90 (m, 1 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.46 - 7.53 (m, 1 H), 7.56 - 7.65 (m, 1 H), 7.74 - 7.81 (m, 1 H), 7.93 - 8.01 (m, 3 H), 8.33 - 8.42 (m, 1 H)
MS ES⁺: 433

5 **Ejemplo 117:** **5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometoxi)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida**



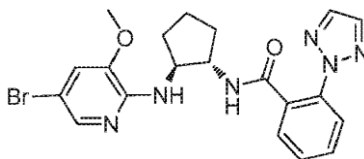
- 10 Una solución de clorhidrato de *N*-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]-5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 31**; 120 mg, 0,35 mmol), 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (número de registro CAS 888327-36-4; 127 mg, 0,53 mmol) y *tert*-butóxido de potasio (118 mg, 1,05 mmol) en tolueno (10 ml) se desgasificó bajo atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, a esto se añadieron BINAP (22 mg, 0,035 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (32 mg, 0,035 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 15 horas y a continuación, se diluyó con agua, se filtró a través de tierra de diatomea (comercializada con la marca comercial "Celite") y se extrajo con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-2,5 % metanol/DCM) para obtener el compuesto del título.
- 20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*) δ ppm 1.42-1.57 (m, 2H), 1.64-1.67 (m, 2H), 1.96-2.04 (m, 2H), 4.00-4.07 (m, 2H), 6.60-6.63 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.67-7.70 (m, 1H), 7.81-7.83 (m, 1H), 7.99-8.01 (m, 3H), 8.56-8.57 (m, 1H)
MS ES⁺: 468

25 **Ejemplo 118:** ***N*-[(1S,2S)-2-[[5-bromopiridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida**



- Una mezcla de clorhidrato de *N*-[(1S,2S)-2-aminociclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 4**; 300 mg, 0,98 mmol), 5-bromo-2-cloropiridina (número de registro CAS 53939-30-3; 225 mg, 1,17 mmol), *tert*-butóxido de sodio (150 mg, 1,56 mmol), BINAP (24 mg, 0,039 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (18 mg, 0,019 mmol) en tolueno (4 ml) se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 20 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.
- 30 ¹H NMR (300 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.40 - 152 (m, 2 H), 1.66 - 1.88 (m, 2 H), 2.08 - 2.30 (m, 2 H), 3.72 - 3.90 (m, 1 H), 3.94 - 4.12 (m, 1 H), 5.00 - 5.19 (m, 1 H), 6.34 - 6.45 (m, 1 H), 6.59 - 6.79 (m, 1 H), 7.39 - 7.61 (m, 4 H), 7.66 (s, 2 H), 7.73 - 7.79 (m, 1 H), 7.92 - 7.96 (m, 1 H).
- 40 MS ES⁺: 427, 429

Ejemplo 119: ***N*-[(1S,2S)-2-[[5-bromo-3-metoxipiridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida**

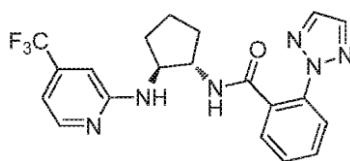


- 45 Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1S,2S)-2-[[5-bromopiridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

il)benzamida (**Ejemplo 118**) a partir de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 4**; 300 mg, 0,98 mmol) y 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina (número de registro CAS 286947-03-3; 260 mg, 1,17 mmol), excepto después de calentarlo durante la noche, a continuación, a esto se añadió 5-bromo-2-cloro-3-metoxipiridina adicional (número de registro CAS 286947-03-3; 260 mg, 1,17 mmol), *tert*-butóxido de sodio (150 mg, 1,56 mmol), BINAP (24 mg, 0,039 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (18 mg, 0,019 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del

título.
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.43 - 1.52 (m, 1 H), 1.55 - 1.60 (m, 1 H), 1.73 - 1.84 (m, 2 H), 2.12 - 2.23 (m, 1 H), 2.29 - 2.40 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 3.84 - 3.94 (m, 1 H), 3.97 - 4.09 (m, 1 H), 5.23 - 5.30 (m, 1 H), 6.90 - 6.94 (m, 1 H), 7.25 - 7.35 (m, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 3 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.65 (s, 2 H), 7.73 - 7.78 (m, 1 H)
 MS ES⁺: 457, 459

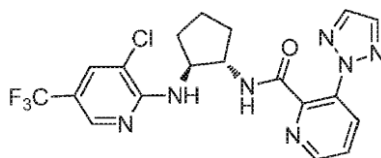
15 **Ejemplo 121:** 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



20 Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[(5-bromopiridin-2-il)amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 118**) a partir de clorhidrato de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-aminociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 4**; 200 mg, 0,65 mmol) y 2-bromo-4-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 175205-81-9; 147 mg, 0,650 mmol) excepto que se calentó a 140 °C durante 17 horas para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,38 - 1,59 (m, 2 H), 1,60 - 1,73 (m, 2 H), 1,92 - 2,10 (m, 2 H), 3,96 - 4,15 (m, 2 H), 6,71 (d, *J*=5,20 Hz, 1 H), 6,85 (s, 1 H), 7,03 - 7,11 (m, 1 H), 7,39 - 7,54 (m, 2 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,73 - 7,80 (m, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 8,17 (d, *J*=5,20 Hz, 1 H), 8,33 - 8,43 (m, 1 H)
 MS ES⁺: 417

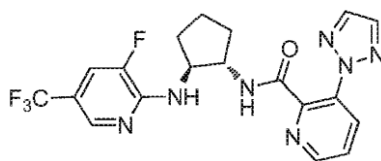
30 **Ejemplo 122:** *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida



Una solución de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 33**; 100 mg, 0,32 mmol), ácido 3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1252907-86-0; 66 mg, 0,35 mmol), EDC (91 mg, 0,47 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (65 mg, 0,47 mmol) y trietilamina (0,132 ml, 0,95 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se dividió entre agua (5 ml) y DCM (5 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el

compuesto del título.
¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.49 - 1.73 (m, 2 H), 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 2.26 - 2.44 (m, 2 H), 4.11 - 4.21 (m, 1 H), 4.26 - 4.37 (m, 1 H), 6.04 - 6.12 (m, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.61 - 7.64 (m, 1 H), 7.76 (s, 2 H), 7.97 - 8.02 (m, 1 H), 8.07 - 8.14 (m, 1 H), 8.21 - 8.25 (m, 1 H), 8.62 - 8.66 (m, 1 H)
 MS ES⁺: 452

45 **Ejemplo 123:** *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida

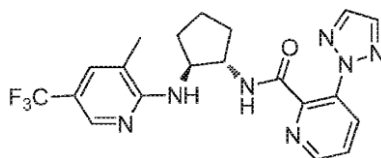


Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 122**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 34**; 100 mg, 0,33 mmol) y ácido 3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1252907-86-0; 66 mg, 0,35 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.48 - 1.73 (m, 2 H), 1.77 - 1.93 (m, 2 H), 2.23 - 2.47 (m, 2 H), 4.11 - 4.21 (m, 1 H), 4.26 - 4.35 (m, 1 H), 5.75 - 5.84 (m, 1 H), 7.27 - 7.34 (m, 1 H), 7.55 - 7.62 (m, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.97 - 8.03 (m, 1 H), 8.03 - 8.09 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.61 - 8.66 (m, 1 H)
MS ES⁺: 436

Ejemplo 124: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida

15

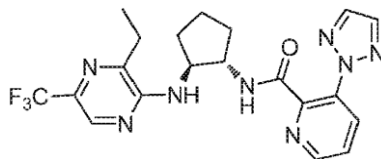


Se preparó según el procedimiento para *N*-[1*S*,2*S*)-2-[[3-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 122**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 35**; 100 mg, 0,34 mmol) y ácido 3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1252907-86-0; 71 mg, 0,37 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,34 - 1,55 (m, 1 H), 1,57 - 1,79 (m, 3 H), 1,94 - 2,10 (m, 4 H), 2,15 - 2,28 (m, 1 H), 4,15 - 4,37 (m, 2 H), 6,52 - 6,65 (m, 1 H), 7,42 - 7,58 (m, 1 H), 7,67 - 7,78 (m, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 8,15 - 8,31 (m, 2 H), 8,60 - 8,72 (m, 1 H), 8,77 - 8,89 (m, 1 H)
MS ES⁺: 432

Ejemplo 125: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida

30

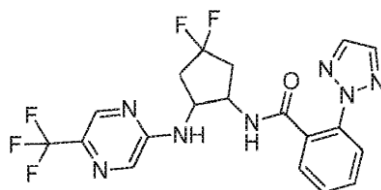


Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 122**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 41**; 266 mg, 0,86 mmol) y ácido 3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1252907-86-0; 179 mg, 0,94 mmol), excepto que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 5-100 % agua (con 0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,20 - 1,27 (m, 3 H), 1,39 - 1,52 (m, 1 H), 1,63 - 1,76 (m, 1 H), 1,81 - 1,92 (m, 2 H), 2,18 - 2,29 (m, 1 H), 2,42 - 2,59 (m, 3 H), 4,00 - 4,11 (m, 1 H), 4,26 - 4,37 (m, 1 H), 6,38 - 6,47 (m, 1 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,70 (s, 2 H), 7,75 - 7,83 (m, 1 H), 7,97 - 8,02 (m, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,61 - 8,67 (m, 1 H).
MS ES⁺: 447

Ejemplo 126: *N*-(4,4-difluoro-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

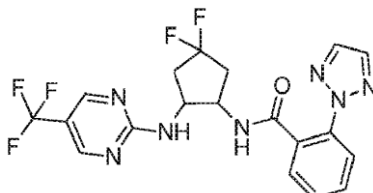
45



Un vial de microondas se cargó de clorhidrato de *N*-(2-amino-4,4-difluorociclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 42**; 65 mg, 0,19 mmol), 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-5 87-2; 38 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (99 μ l, 0,57 mmol) en DMSO seco (630 μ l). La reacción se sometió a irradiación de microondas a 140°C durante 30. La reacción se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

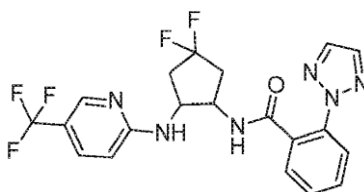
- 10 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,00 - 2,22 (m, 2 H), 2,56 - 2,76 (m, 2 H), 4,35 - 4,53 (m, 2 H), 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 7,93 (s, 2 H), 8,05 - 8,08 (m, 1 H), 8,16 - 8,25 (m, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,62 - 8,69 (m, 1 H).
MS ES $^+$: 454

- 15 **Ejemplo 127:** *N*-(4,4-difluoro-2-([5(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino)ciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



- 20 A una solución de clorhidrato de *N*-(2-amino-4,4-difluorociclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 42**; 120 mg, 0,39 mmol) en DMSO seca (1,2 ml) se añadieron 2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina (número de registro CAS 69034-12-4; 70 mg, 0,384 mmol) y DIPEA (183 μ l, 1,047 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un vial sellado a 140 °C durante 17 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se separó quiralmente mediante SFC (sistema Waters prep30/MS utilizando etanol al 20 %, columnas Daicel AD de 10 mm de diámetro x 250 mm de longitud a 30 ml/min, 40 °C y 100 bar) para obtener el compuesto del título un único enantiómero.
- 25 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,06 - 2,25 (m, 2 H), 2,56 - 2,70 (m, 2 H), 4,42 - 4,59 (m, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 1 H), 7,76 - 7,81 (m, 1 H), 7,93 (s, 2 H), 8,20-8,24 (m, 1 H), 8,60 - 8,70 (m, 3 H)
MS ES $^+$: 454

- 35 **Ejemplo 128:** *N*-(4,4-difluoro-2-([5(trifluorometil)piridin-2-il]amino)ciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



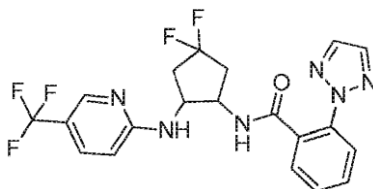
- 40 A una solución de clorhidrato de *N*-(2-amino-4,4-difluorociclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 42**; 120 mg, 0,349 mmol) en DMSO seca (1,2 ml) se añadieron 2-cloro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 52334-81-3; 70 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (183 μ l, 1,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un vial sellado a 140 °C durante 17 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice básico, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se separó quiralmente mediante SFC (sistema Waters prep30/MS utilizando etanol al 10 %, columnas Daicel AD de 10

mm de diámetro x 250 mm de longitud a 30 ml/min, 40 °C y 100 bar) para obtener el compuesto del título un único trans-enantiómero.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 2,02 - 2,23 (m, 2 H), 2,73 - 2,94 (m, 2 H), 4,23 - 4,39 (m, 2 H), 5,90 (br. s, 1 H), 6,56 - 6,63 (m, 1 H), 6,84 - 6,96 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,53 - 7,67 (m, 4 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 8,21 (s, 1 H)

5 MS ES⁺: 453

Ejemplo 129: *N*-(4,4-difluoro-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



10

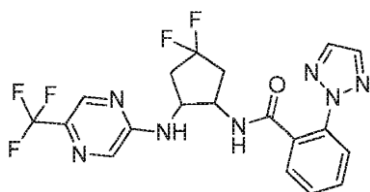
Se preparó según el procedimiento para *N*-(4,4-difluoro-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 128**) a partir de clorhidrato de *N*-(2-amino-4,4-difluorociclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 42**; 120 mg, 0,349 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 52334-81-3; 70 mg, 0,38 mmol) y a continuación, se separó quiralmemente mediante SFC para obtener el compuesto del título como un único enantiómero.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 2,01 - 2,22 (m, 2 H), 2,74 - 2,92 (m, 2 H), 4,25 - 4,39 (m, 2 H), 6,06 (br. s, 1 H), 6,54 - 6,65 (m, 1 H), 6,81 - 6,94 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,54 - 7,67 (m, 4 H), 7,77 - 7,83 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H)

20 MS ES⁺: 453

20

Ejemplo 130: *N*-(4,4-difluoro-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida



25

Procedimiento 1:

Se preparó según el procedimiento para *N*-(4,4-difluoro-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Ejemplo 126**) a partir de clorhidrato de *N*-(2-amino-4,4-difluorociclopentil)-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 42**; 65 mg, 0,19 mmol) y 2-cloro-5-(trifluorometil)pirazina (número de registro CAS 799557-87-2; 38 mg, 0,21 mmol) y a continuación, se separó quiralmemente mediante SFC (sistema Waters prep30/MS con isopropanol al 16 %, columnas Phenomenex Lux-C-4 de 10 mm de diámetro x 250 mm de longitud a 30 ml/min, 40 °C y 100 bar) para obtener el compuesto del título como un único enantiómero.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,98 - 2,27 (m, 2 H), 2,58 - 2,78 (m, 2 H), 4,32 - 4,57 (m, 2 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 8,03 - 8,12 (m, 1 H), 8,16 - 8,29 (m, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H)

35 MS ES⁺: 454

Procedimiento 2:

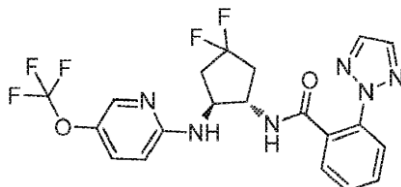
40

A una mezcla de 4,4-difluoro-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 45**; 35 mg, 0,12 mmol) en DCM seca (400 μl) se añadió ácido 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 1001401-62-2; 28 mg, 0,15 mmol), EDC (71 mg, 0,37 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (51 mg, 0,38 mmol) y DIPEA (65 μl, 0,37 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo en gasolina) y a continuación, se separó quiralmemente mediante SFC (sistema Waters prep30/MS utilizando isopropanol al 16 %, columnas Phenomenex Lux-C-4 de 10 mm de diámetro interno x 250mm de longitud a 30 ml/min, 40 °C y 100 bar) para obtener el compuesto del título como un único enantiómero.

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,98 - 2,27 (m, 2 H), 2,58 - 2,78 (m, 2 H), 4,32 - 4,57 (m, 2 H), 7,36 - 7,45 (m, 1

H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 1 H), 7,75 - 7,84 (m, 1 H), 7,94 (s, 2 H), 8,03 - 8,12 (m, 1 H), 8,16 - 8,29 (m, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H)
MS ES⁺: 454

5 **Ejemplo 131:** *N*-[(1*S*,2*S*)-4,4-difluoro-2-[[5 [(trifluorometoxi)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

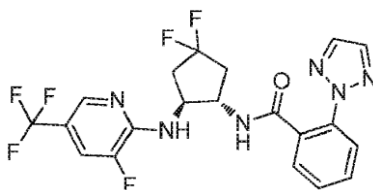


10 A una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-amino-4,4-difluorociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 46**; 50 mg, 0,16 mmol) en tolueno seco (1,6 ml) se añadieron 2-bromo-5-(trifluorometoxi)piridina (número de registro CAS 888327-36-4; 40 mg, 0,17 mmol), BINAP (10 mg, 0,016 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (8 mg, 8,74 μmol) y *tert*-butóxido de sodio (22 mg, 0,23 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, se selló y se calentó a 120°C durante 17 horas y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 10-70 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.87 - 2.22 (m, 2 H), 2.53 - 2.78 (m, 2 H), 4.23 - 4.43 (m, 2 H), 6.52 - 6.66 (m, 1 H), 7.07 - 7.16 (m, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 2 H), 7.57 - 7.64 (m, 1 H), 7.77 - 7.82 (m, 1 H), 7.95 (s, 2 H), 8.00 - 8.06 (m, 1 H), 8.58 - 8.66 (m, 1 H)
MS ES⁺: 469

Ejemplo 132: *N*-[(1*S*,2*S*)-4,4-difluoro-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

25

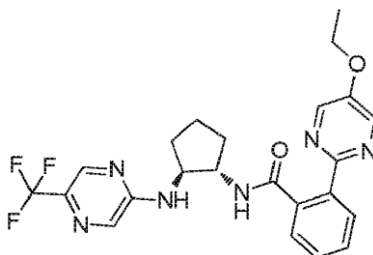


Un vial de microondas se cargó de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-amino-4,4-difluorociclopentil]-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 46**; 50 mg, 0,15 mmol), 2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina (número de registro CAS 89402-42-6; 29 mg, 0,16 mmol) y DIPEA (26 μl, 0,15 mmol) en DMSO seco (485 μl). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas a 120 °C durante 30 minutos y a continuación, se dividió entre acetato de etilo y agua. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-60 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

30 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.06 - 2.28 (m, 2 H), 2.53 - 2.76 (m, 2 H), 4.46 - 4.69 (m, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.42 - 7.51 (m, 1 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.74 - 7.85 (m, 2 H), 7.89 (s, 2 H), 8.21 (s, 1 H), 8.60 - 8.68 (m, 1 H)
MS ES⁺: 471

Ejemplo 135: 2-(5-etoxipirimidin-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

40

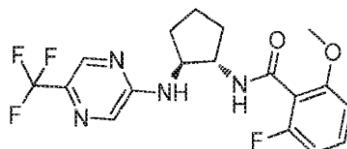


Una solución de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 116 mg, 0,41 mmol), ácido 2-(5-etoxipirimidin-2-il)benzoico (**Compuesto intermedio 47**; 100 mg, 0,41 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (84 mg, 0,61 mmol), EDC (118 mg, 0,61 mmol) y trietilamina (0,171 ml, 1,23 mmol) en DCM seca (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se dividió entre DCM y agua, se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua con 0,1 % de amoníaco) y a continuación, mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua que contenía un 0,1 % de ácido fórmico) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.40-1.43 (m, 3 H), 1.46 - 1.91 (m, 4 H), 2.14 - 2.23 (m, 1 H), 2.35 -2.44 (m, 1 H), 3.86 - 4.06 (m, 3 H), 4.25 - 4.34 (m, 1 H), 6.38 -6.42 (m, 1 H), 6.67 - 6.72 (m, 1 H), 7.40 - 7.55 (m, 3 H), 7.83 - 7.87 (m, 1 H), 7.98 - 8.02 (m, 1 H), 8.16 - 8.25 (m, 3 H)
MS ES⁺: 473

Ejemplo 136: 2-fluoro-6-nietoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida

15

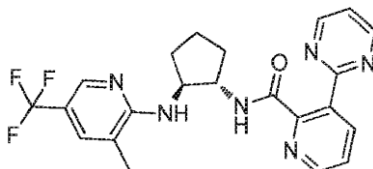


Una solución de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 14**; 14 mg, 0,05 mmol), ácido 2-fluoro-6-metoxibenzoico (número de registro CAS 137654-21-8; 8,5 mg, 0,05 mmol), TOTU (20 mg, 0,06 mmol) y 4-metilmorfolina (0,008 ml, 0,075 mmol) en DMF (0,25 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la reacción se diluyó con metanol y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (eluido con acetonitrilo/agua con 0,1 % de amoníaco) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.51 - 1.67 (m, 2 H), 1.82 - 1.95 (m, 2 H), 2.20 - 2.32 (m, 1 H), 2.32 - 2.43 (m, 1 H), 3.70 (s, 3 H), 4.05 - 4.17 (m, 1 H), 4.28 - 4.45 (m, 1 H), 6.20 (br. s., 1 H), 6.35 - 6.53 (m, 1 H), 6.66 - 6.76 (m, 2 H), 7.24 - 7.36 (m, 1H), 7.98 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H)
MS ES⁺: 399

Ejemplo 137: N-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida

30

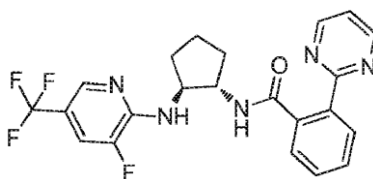


A una solución de ácido 3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228431-21-7; 155 mg, 0,77 mmol), DIPEA (0,27 ml, 1,54 mmol) y clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 35**; 200 mg, 0,68 mmol) en DCM (3 ml) y acetonitrilo (5 ml) se añadió HATU (293 mg, 0,77 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación, se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (0,1 % ácido fórmico)/acetonitrilo) y a continuación, mediante cromatografía en columna de fase inversa (sílice C18, 5-95 % agua (0,05 % amoníaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.41 - 1.55 (m, 1 H), 1.59 - 1.77 (m, 3 H), 1.99 (s, 3 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 2.13 - 2.27 (m, 1 H), 4.12 - 4.35 (m, 2 H), 6.60 - 6.68 (m, 1 H), 7.31 - 7.38 (m, 1 H), 7.47 - 7.53 (m, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 1 H), 8.15 - 8.26 (m, 2 H), 8.62 - 8.71 (m, 3 H), 8.78 - 8.86 (m, 1 H)
MS ES⁺: 443

45

Ejemplo 138: N-[(1S,2S)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidin-2-il)benzamida

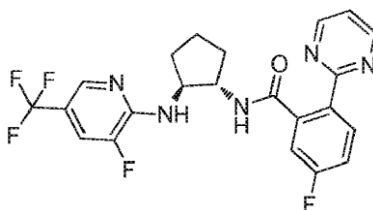


Se preparó según el procedimiento para 2-(5-etoimidina-2-il)-N-((1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 135**) a partir de corhidrato de (1S,2S)-1-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 34**: : 263 mg, 1,00 mmol) y ácido 2-(pirimidin-2-il)benzoico (número de registro CAS 400892-62-8; 200 mg, 1,00 mmol), excepto que, una vez finalizada la reacción, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (0,05 % amoniaco)/metanol) y se trituró con DCM/gasolina. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (0,1 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,49 - 1,66 (m, 2 H), 1,73 - 1,92 (m, 2 H), 2,29 - 2,48 (m, 2 H), 4,09 - 4,30 (m, 2 H), 5,80 - 5,97 (m, 1 H), 6,68 - 6,80 (m, 1 H), 6,99 - 7,11 (m, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,40 - 7,58 (m, 3 H), 7,95 - 8,03 (m, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 1 H), 8,54 - 8,65 (m, 2 H)

MS ES⁺: 446

Ejemplo 139: 5-fluoro-N-((1S,2S)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidin-2-il)benzamida



20

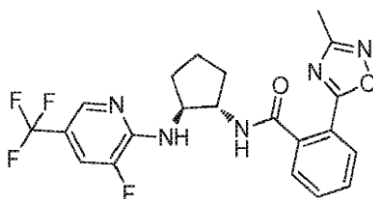
Se preparó según el procedimiento para 2-(5-etoimidipirimidin-2-il)-N-((1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 135**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 34**: 200 mg, 0,76 mmol) y ácido 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoico (número de registro CAS 1293284-57-7; 166 mg, 0,76 mmol), excepto que, una vez finalizada la reacción, se concentró *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (0,05 % amoniaco)/metanol) y a continuación, mediante cromatografía en columna (sílice, 0-50 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se trituró con DCM/gasolina para obtener el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,50 - 1,66 (m, 2 H), 1,77 - 1,94 (m, 2 H), 2,27 - 2,46 (m, 2 H), 4,05 - 4,23 (m, 2 H), 5,64 - 5,81 (m, 1 H), 6,89 - 6,98 (m, 1 H), 7,02 - 7,07 (m, 1 H), 7,11 - 7,17 (m, 1 H), 7,18 - 7,24 (m, 1 H), 7,24 - 7,30 (m, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 1H), 8,09 - 8,17 (m, 1 H), 8,56 - 8,62 (m, 2 H)

MS ES⁺: 464

Ejemplo 140: N-((1S,2S)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida

35



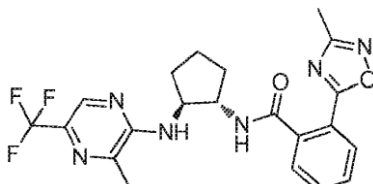
Se preparó según el procedimiento para 2-(5-Etoimidipirimidin-2-il)-N-((1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 135**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 34**: 450 mg, 1,71 mmol) y ácido 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (número de registro CAS 475 105-77-2; 349 mg, 171 mmol), excepto que, una vez finalizada la reacción, se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico y se filtró a través de una fritta hidrófoba. Los compuestos orgánicos se cargaron directamente en un cartucho de modo mixto catión/anión, se eluyeron con DCM y

se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,57 - 1,72 (m, 2 H), 1,82 - 1,94 (m, 2 H), 2,27 - 2,46 (m, 5 H), 4,10 - 4,37 (m, 2 H), 5,69 - 5,82 (m, 1 H), 7,18 - 7,27 (m, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 2 H), 7,88 - 8,00 (m, 2 H)

MS ES⁺: 450

Ejemplo 141: 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



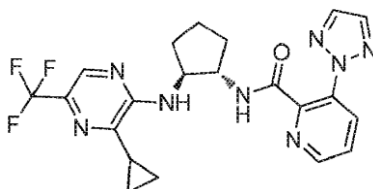
Se preparó según el procedimiento para 2-(5-etoxipirimidin-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 135**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 23**; 452 mg, 1,74 mmol) y ácido 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (número de registro CAS 475105-77-2; 355 mg, 1,74 mmol), excepto que, una vez completada la reacción, se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico y se filtró a través de una frita hidrófoba. Los compuestos orgánicos se cargaron directamente en un cartucho de modo mixto catión/anión, se eluyeron con DCM y

se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se recristalizó a partir de MTBE/heptano) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.48 - 1.70 (m, 2 H), 1.82 - 1.95 (m, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 2.26 - 2.37 (m, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 2.49 - 2.62 (m, 1 H), 3.98 - 4.12 (m, 1 H), 4.38 - 4.52 (m, 1 H), 6.43 - 6.52 (m, 1 H), 6.65 - 6.74 (m, 1 H), 7.50 - 7.65 (m, 3 H), 7.97 - 8.05 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H)

MS ES⁺: 447

Ejemplo 142: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida



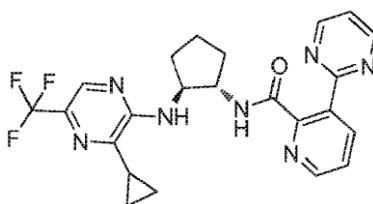
30

Se preparó según el procedimiento para 2-(5-etoxipirimidin-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 135**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 48**; 105 mg, 0,33 mmol) y ácido 3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1252907-86-0; 74 mg, 0,39 mmol), excepto que después del tratamiento, los compuestos orgánicos se cargaron directamente en un cartucho de modo mixto catión/anión, se eluyeron con DCM y a continuación, con 2*M* amoniaco en metanol y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.79 - 1.05 (m, 4 H), 1.45 - 1.80 (m, 4 H), 2.00 - 2.24 (m, 3 H), 4.24 - 4.43 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.68 - 7.73 (m, 1 H), 7.90 (s, 2 H), 8.18 - 8.21 (m, 1 H), 8.22 - 8.26 (m, 1 H), 8.65 - 8.69 (m, 1 H), 8.72 - 8.83 (m, 1 H)

MS ES⁺: 459

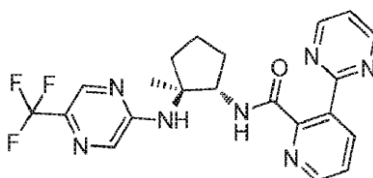
Ejemplo 143: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida



Se preparó según el procedimiento para 2-(5-etoxipirimidin-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida (**Ejemplo 135**) a partir de clorhidrato de (1S,2S)-1-N-[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 48**; 105 mg, 0,33 mmol) y ácido 3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228431-21-7; 79 mg, 0,39 mmol), excepto que después del tratamiento, los compuestos orgánicos se cargaron directamente en un cartucho de modo mixto catión/anión, se eluyeron con DCM y a continuación, con 2M amoniaco en metanol y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del

título.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,81 - 1,03 (m, 4 H), 1,47 - 1,59 (m, 1 H), 1,63 - 1,79 (m, 3 H), 2,02 - 2,15 (m, 2 H), 2,16 - 2,26 (m, 1 H), 4,28 - 4,39 (m, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 1 H), 7,53 - 7,59 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 8,19 - 8,21 (m, 1 H), 8,22 - 8,26 (m, 1 H), 8,64 - 8,68 (m, 1 H), 8,68 - 8,71 (m, 2 H), 8,72 - 8,77 (m, 1 H)
 MS ES⁺: 470

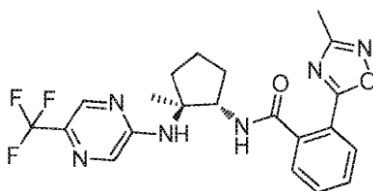
Ejemplo 144: N-[(1S,2S)-2-metil-2-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida



Una solución de (1S,2S)-1-metil-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 50 mg, 0,192 mmol), ácido 3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228431-21-7; 46 mg, 0,231 mmol), trietilamina (80 ul, 0,576 mmol), 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (34 mg, 0,250 mmol) y EDC (48 mg, 0,250 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se dividió entre DCM (20 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (20 ml) y los compuestos orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 1.64 - 1.99 (m, 4 H), 2.13 - 2.23 (m, 1 H), 2.52 - 2.60 (m, 1 H), 4.41 - 4.49 (m, 1 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 7.55 - 7.67 (m, 4 H), 8.08 - 8.12 (m, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 8.64 - 8.67 (m, 1 H), 8.73 - 8.76 (m, 2 H)
 MS ES⁺: 444

Ejemplo 145: 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



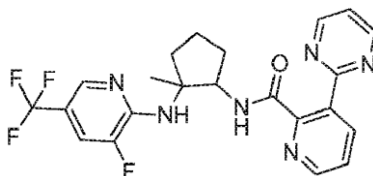
Se preparó según el procedimiento para N-[(1S,2S)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 144**) a partir de (1S,2S)-1-metil-1-N-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 190 mg, 0,73 mmol) y ácido 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (número de registro CAS 475105-77-2; 179 mg, 0,88 mmol). Después del tratamiento, el material bruto se cargó directamente en un cartucho de modo mixto catión/anión, se eluyó con DCM y se concentró *al vacío*. A continuación, se recristalizó a partir de MTBE para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,72 - 2,04 (m, 3 H), 2,10 - 2,24 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,56 - 2,66 (m, 1 H), 4,46 - 4,65 (m, 1 H), 6,34 - 6,52 (m, 1 H), 7,59 - 7,74 (m, 4 H), 7,82 (br. s., 1 H), 8,01 - 8,09 (m, 1 H), 8,21 - 8,31 (m, 1 H)

MS ES⁺: 447

5

Ejemplo 146: *N*-(2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-2-metilciclopentil)-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida



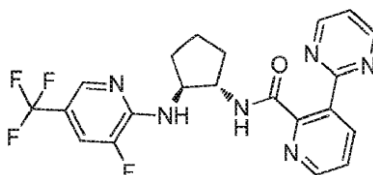
10

A una solución de 1-*N*-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1-metilciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 28**; 0,225 g, 0,81 mmol) y 4-metilmorfolina (0,134 ml, 1,217 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadieron TOTU (0,399 g, 1,23 mmol) y ácido 3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228431-21-7; 0,163 g, 0,81 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación, se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. Los compuestos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron *al vacío* y se purificaron mediante cromatografía SCX (2M amoniaco en metanol). El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-10 % metanol/DCM) y a continuación, se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 5-95 % agua (0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,45 (s, 3 H), 1,65 - 1,98 (m, 5 H), 2,52 - 2,59 (m, 1 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 7,36 - 7,41 (m, 1 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,78 - 7,83 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,34 - 8,39 (m, 1 H), 8,67 - 8,73 (m, 3 H), 8,94 - 9,00 (m, 1 H)

MS ES⁺: 461

Ejemplo 147: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida

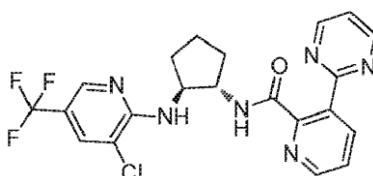


Una solución de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 34**; 379 mg, 1,44 mmol), ácido 3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228431-21-7; 290 mg, 1,44 mmol), 3-*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (34 mg, 0,250 mmol) (294 mg, 2,16 mmol), EDC (415 mg, 2,16 mmol) y trietilamina (0,604 ml, 4,32 mmol) en DCM (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico. Los compuestos orgánicos se filtraron a través de una frita hidrófoba y se cargaron directamente en un cartucho de modo mixto catión/anión, se eluyeron con DCM y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (0,1 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ ppm 1,42 - 1,74 (m, 2 H), 1,76 - 1,94 (m, 2 H), 2,21 - 2,33 (m, 1 H), 2,33 - 2,49 (m, 1 H), 4,06 - 4,34 (m, 2 H), 5,93 (br. s., 1 H), 7,18 - 7,34 (m, 2 H), 7,47 - 7,58 (m, 1 H), 7,94 - 8,04 (m, 1 H), 8,11 - 8,31 (m, 2 H), 8,57 - 8,67 (m, 1 H), 8,66 - 8,76 (m, 2 H).

MS ES⁺: 447

Ejemplo 148: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida



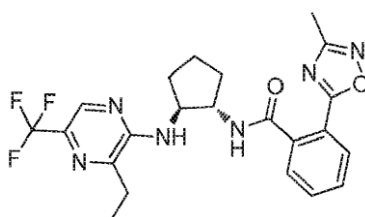
45

Una solución de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 33**; 327 mg, 1,03 mmol), ácido 3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228431-21-7; 250 mg, 1,24 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (211 mg, 1,55 mmol), EDC (297 mg, 1,55 mmol) y trietilamina (0,432 ml, 3,10 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se dividió entre DCM (10 ml) y agua (10 ml), se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0 - 100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 5 - 95 % agua (0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 - 1,57 (m, 1 H), 1,63 - 1,78 (m, 3 H), 1,95 - 2,10 (m, 1 H), 2,14 - 2,27 (m, 1 H), 4,27 - 4,36 (m, 2 H), 7,21 - 7,25 (m, 1 H), 7,36 - 7,40 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,95 - 7,97 (m, 1 H), 8,21 - 8,24 (m, 1 H), 8,34 - 8,37 (m, 1 H), 8,64 - 8,67 (m, 1 H), 8,69-8,72 (m, 3 H)

MS ES⁺: 463, 465

Ejemplo 149: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida

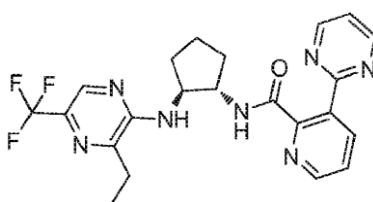


Una solución de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 41**; 450 mg, 1,64 mmol), ácido 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzoico (número de registro CAS 475105-77-2; 335 mg, 1,64 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (335 mg, 2,46 mmol), EDC (472 mg, 2,46 mmol) y trietilamina (0,687 ml, 4,92 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato sódico, se filtró a través de una frita hidrófoba y se cargó directamente en un cartucho de modo mixto catión/anión, se eluyó con DCM y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % agua (0,1 % de amoniaco)/acetonitrilo) y a continuación, se recrystalizó a partir de MTBE/heptano para obtener el compuesto del título.

¹H NMR - (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,25 - 1,32 (m, 3 H), 1,55 - 1,96 (m, 4 H), 2,14 - 2,28 (m, 4 H), 2,32 - 2,44 (m, 1 H), 2,64 - 2,75 (m, 2 H), 4,23 - 4,34 (m, 1 H), 4,40 - 4,51 (m, 1 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,61 - 7,71 (m, 2 H), 7,99 - 8,06 (m, 1 H), 8,11 (s, 1 H).

MS ES⁺: 461

Ejemplo 150: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida



35

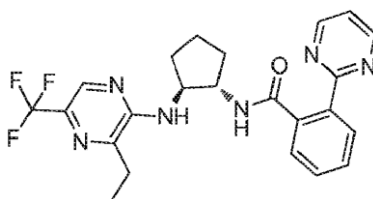
Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida (**Ejemplo 149**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 41**; 450 mg, 1,64 mmol) y ácido 3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228431-21-7; 330 mg, 1,64 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR - (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,18 - 1,28 (m, 3 H), 1,54 - 1,95 (m, 4 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 2,32 - 2,45 (m, 1 H), 2,49 - 2,70 (m, 2 H), 4,23 - 4,42 (m, 2 H), 7,29 - 7,36 (m, 1 H), 7,62 - 7,71 (m, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,28 - 8,35 (m, 1 H), 8,62 - 8,75 (m, 3 H).

MS ES⁺: 458

45

Ejemplo 151: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidin-2-il)benzamida

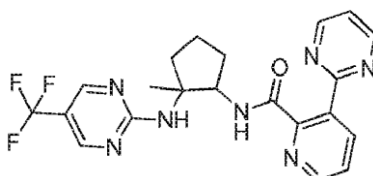


Se preparó según el procedimiento para *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida (**Ejemplo 149**) a partir de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 41**; 450 mg, 1,64 mmol) y ácido 2-(pirimidin-2-il)benzoico (número de registro CAS 400892-62-8; 328 mg, 1,64 mmol) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,19 - 1,29 (m, 3 H), 1,52 - 1,96 (m, 4 H), 2,12 - 2,23 (m, 1 H), 2,29 - 2,44 (m, 1 H), 2,47 - 2,71 (m, 2 H), 4,16 - 4,28 (m, 1 H), 4,28 - 4,42 (m, 1 H), 7,11 - 7,20 (m, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,50 - 7,64 (m, 2 H), 8,00 - 8,06 (m, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,50 - 8,59 (m, 2 H).

MS ES⁺: 457

Ejemplo 153: *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida



15

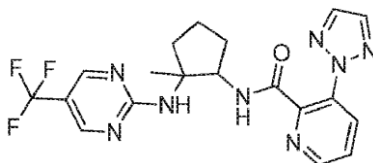
Una solución de ácido 3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228431-21-7; 80 mg, 0,40 mmol), 1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 50**; 103 mg, 0,40 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (81 mg, 0,60 mmol), EDC (114 mg, 0,60 mmol) y DIPEA (0,208 ml, 1,19 mmol) en DCM (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se diluyó con DCM (5 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml), se filtró a través de una fritada hidrófoba y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 5-95 % agua (0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,40 (s, 3 H), 1,61 - 1,84 (m, 3 H), 1,87 - 2,00 (m, 2 H), 2,29 - 2,42 (m, 1 H), 4,43 - 4,54 (m, 1 H), 7,38 - 7,43 (m, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,34 - 8,39 (m, 1 H), 8,51 - 8,66 (m, 2 H), 8,68 - 8,71 (m, 1 H), 8,72 - 8,75 (m, 2 H), 8,80 - 8,86 (m, 1 H)

MS ES⁺: 444

Ejemplo 154: *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida

30



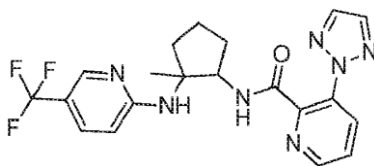
Se preparó según el procedimiento para *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 153**) a partir de 1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 50**; 150 mg, 0,58 mmol) y ácido 3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1252907-86-0; 110 mg, 0,58 mmol) y a continuación, se trituró con heptano para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,36 (s, 3 H), 1,62 - 1,79 (m, 3 H), 1,88 - 2,05 (m, 2 H), 2,24 - 2,35 (m, 1 H), 4,47 - 4,58 (m, 1 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 8,04 (s, 2 H), 8,30 - 8,34 (m, 1 H), 8,53 - 8,67 (m, 2 H), 8,68 - 8,72 (m, 1 H), 8,86 - 8,92 (m, 1 H)

MS ES⁺: 433

Ejemplo 155: *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridina-2-il]amino]ciclopentil)-3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida

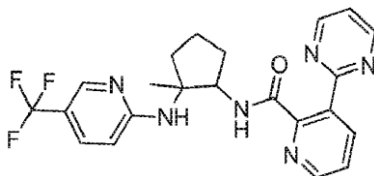
45



Se preparó según el procedimiento para *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 153**) a partir de 1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 51**; 85 mg, 0,33 mmol), ácido 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1252907-86-0; 75 mg, 0,33 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 0,98 mmol), excepto a continuación, se recristalizó a partir de éter diisopropílico/pentano y a continuación, se trituró con éter dietílico para obtener el compuesto del título.

10 NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,44 (s, 3 H), 1,59 - 1,73 (m, 1 H), 1,74 - 2,05 (m, 3 H), 2,13 - 2,27 (m, 1 H), 2,49 (br. s., 1 H), 4,43 - 4,52 (m, 1 H), 6,33 (br. s., 1 H), 6,85 (br. s., 1 H), 7,39 - 7,52 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,84 (s, 2 H), 8,07 - 8,12 (m, 1 H), 8,25 (br. s., 1 H), 8,65 - 8,70 (m, 1 H)
MS ES⁺: 432

15 **Ejemplo 156:** *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida

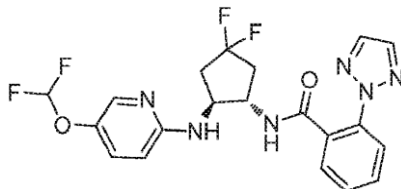


20 Preparado según el procedimiento para *N*-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida (**Ejemplo 153**) a partir de 1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 51**; 91 mg, 0,35 mmol), ácido 3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228431-21-7; 85 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (0,147 ml, 1,06 mmol), excepto que después del tratamiento, los compuestos orgánicos se cargaron directamente en un cartucho de modo mixto catión/anión, se eluyeron con DCM y a continuación, con 2M amoniaco en metanol y se concentraron *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 5-100 % agua (0,05 % de amoniaco)/acetonitrilo) y a continuación, se recristalizó a partir de MTBE/heptano para obtener el compuesto del título.

25 ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,44 (s, 3 H), 1,60 - 1,74 (m, 1 H), 1,75 - 2,02 (m, 3 H), 2,12 - 2,23 (m, 1 H), 2,47 - 2,58 (m, 1 H), 4,38 - 4,48 (m, 1 H), 6,23 (br. s., 1 H), 6,97 (br. s., 1 H), 7,24 - 7,29 (m, 1 H), 7,40 - 7,47 (m, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 8,08 - 8,12 (m, 1 H), 8,25 (br. s., 1 H), 8,63 - 8,66 (m, 1 H), 8,71 - 8,75 (m, 2 H)
MS ES⁺: 443

Ejemplo 157: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]amino]-4,4-difluorociclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida

35



A una solución de *N*-[(1*S*,2*S*)-2-amino-4,4-difluorociclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida (**Compuesto intermedio 46**; 100 mg, 0,33 mmol) en tolueno seco (3 ml) se añadieron 2-bromo-5-(difluorometoxi)piridina (número de registro CAS 845827-14-7; 89 mg, 0,33 mmol), BINAP (20 mg, 0,033 mmol), tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (15 mg, 0,016 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (44 mg, 0,46 mmol). La reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno, se selló y se calentó a 110°C durante 2,5 horas y a continuación, se filtró a través de un cartucho de tiol y se eluyó con acetato de etilo y agua. El filtrado se diluyó con acetato de etilo adicional y agua y a continuación, se dividió. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) y a continuación, se trituró con heptano y éter dietílico para obtener el compuesto del título.

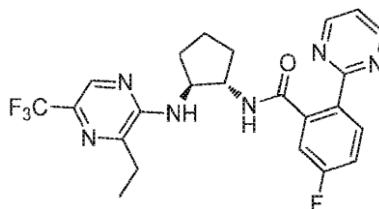
45

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,88 - 2,23 (m, 2 H), 2,71 - 2,95 (m, 2 H), 4,07 - 4,32 (m, 2 H), 6,19 - 6,69 (m, 2 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,43 - 7,53 (m, 2 H), 7,55 - 7,61 (m, 1 H), 7,64 (s, 2 H), 7,75 - 7,82 (m, 2 H)

MS ES⁺: 451

5

Ejemplo 158: *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzamida



10

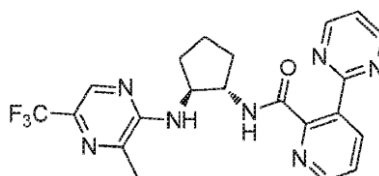
A una solución de ácido 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzoico (número de registro CAS 1293284-57-7; 53 mg, 0,24 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (33 mg, 0,24 mmol), EDC (46,3 mg, 0,241 mmol) y trietilamina (0,067 ml, 0,48 mmol) en DCM (5 ml) se añadió clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 41**; 50 mg, 0,161 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 88

15 horas, a continuación, se dividió entre DCM y una solución saturada de bicarbonato de sodio y se pasó a través de una frita hidrófoba. Los compuestos orgánicos se cargaron directamente en un cartucho de modo mixto catión/anión, se eluyeron con DCM y se concentraron *al vacío*. A continuación, se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 0-100 % acetonitrilo/agua con 0,1 % amoniaco). La capa acuosa resultante se concentró *al vacío* y se extrajo con DCM. Los compuestos orgánicos se concentraron *al vacío* para obtener el compuesto del título.

20 ¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1,18 - 1,29 (m, 3 H), 1,55 - 1,73 (m, 2 H), 1,77 - 1,90 (m, 2 H), 2,07 - 2,26 (m, 1 H), 2,29 - 2,41 (m, 1 H), 2,45 - 2,72 (m, 2 H), 4,16 - 4,42 (m, 2 H), 6,99 - 7,05 (m, 1 H), 7,08 - 7,20 (m, 2 H), 7,22 - 7,36 (m, 1 H), 8,03 - 8,18 (m, 2 H), 8,42 - 8,57 (m, 2 H)

MS ES⁺: 475

25 **Ejemplo 159:** *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxamida



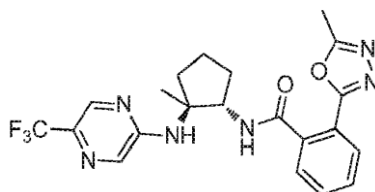
30 A una solución de clorhidrato de (1*S*,2*S*)-1-*N*-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 23**; 100 mg, 0,34 mmol) en DCM (1,2 ml) se añadió ácido 3-(pirimidin-2-il)piridina-2-carboxílico (número de registro CAS 1228431-21-7; 81 mg, 0,40 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (69 mg, 0,51 mmol), EDC (97 mg, 0,51 mmol) y trietilamina (0,14 ml, 1,01 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación, se dividió entre agua y DCM y se filtró a través de una frita hidrófoba. Los

35 compuestos orgánicos se concentraron *al vacío* y a continuación, se purificaron mediante cromatografía en columna (sílice, 0-100 % acetato de etilo/gasolina) para obtener el compuesto del título.

¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1,42 - 1,54 (m, 1 H), 1,72 - 1,85 (m, 1 H), 1,86 - 1,97 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 2,21 - 2,31 (m, 1 H), 2,52 - 2,64 (m, 1 H), 3,95 - 4,09 (m, 1 H), 4,26 - 4,42 (m, 1 H), 6,66 - 6,76 (m, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,52 - 7,62 (m, 1 H), 7,98 - 8,08 (m, 2 H), 8,21 (s, 1 H), 8,64 - 8,72 (m, 3 H)

40 MS ES⁺: 444

Ejemplo 160: 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida



Una solución de ácido 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)benzoico (número de registro CAS 898289-64-0; 82 mg, 0,40 mmol), (1*S*,2*S*)-1-metil-1-*N*-[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]ciclopentano-1,2-diamina (**Compuesto intermedio 25**; 80 mg, 0,31 mmol), 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (54 mg, 0,40 mmol), EDC (77 mg, 0,40 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,92 mmol) en DCM (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se filtró a través de una fritta hidrófoba y se concentró *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (sílice C18, 5-100 % acetonitrilo/agua con 0,05 % de amoniaco) para obtener el compuesto del título.

- 10 ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm 1.36 (s, 3 H), 1.51 - 1.65 (m, 1 H), 1.71 - 1.92 (m, 2 H), 1.94 - 2.05 (m, 1 H), 2.10 - 2.20 (m, 1 H), 2.49 - 2.53 (m, 3 H), 2.55 - 2.65 (m, 1 H), 4.55 - 4.64 (m, 1 H), 6.46 - 6.58 (m, 1 H), 7.51 (br. s., 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 3 H), 7.90 - 7.95 (m, 1 H), 7.96 - 7.99 (m, 1 H), 8.23 (s, 1 H)
MS ES⁺: 447

15 3. Eficacia biológica de los compuestos de la invención

- Se determinó la actividad antagonista de la orexina mediante la medición de los cambios en los niveles de calcio intracelular utilizando un colorante fluorescente sensible a Ca²⁺. Los cambios en la señal fluorescente se monitorizaron mediante la tecnología Fluorescent Imaging Plate Reader (FLIPR™) comercializada por Molecular Devices, LLC, E.E. U.U. Los aumentos mediados por orexina en la concentración de Ca²⁺ se detectaron fácilmente luego de la activación con orexina-A. Veinticuatro horas antes del ensayo, se sembraron células RBL-2H3 que expresaban de forma estable o bien el receptor de orexina humano 1 o el receptor de orexina humano 2 en medio de cultivo celular en placas de 384 pocillos negras de fondo transparente (comercializadas por Corning Inc., EE. UU.) y se cultivaron durante la noche a 37 °C, 5 % de CO₂. En el día del ensayo, se retiró el medio de cultivo celular y se cargaron las células con tinta de calcio 5 (comercializada por Molecular Devices, LLC, EE. UU.) durante 1 hora a 37 °C, 5 % de CO₂. Se añadieron a las células los compuestos de prueba (en curvas de respuesta de media concentración logarítmica de 10 puntos y 10 μM) durante 15 minutos antes de añadir orexina-A a todos los pocillos para lograr una concentración final que produjera aproximadamente una respuesta máxima del 80 %. Se determinaron los valores de IC₅₀ a partir de curvas de respuesta a la concentración de diez puntos. Las curvas se generaron a partir de la media de dos pocillos para cada dato. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla a continuación.

Resultados

Número de ejemplo	IC ₅₀ (nM) de Orexina1R humana	IC ₅₀ (nM) de Orexina2R humana
1	240	>10.000
2	870	>10.000
3	58	>10.000
4	520	>10.000
5	270	>10.000
6	51	>10.000
7	51	>10.000
8	110	>10.000
9	340	>10.000
10	59	>10.000
11	170	>10.000
12	65	>10.000
13	99	>10.000
14	89	>10.000

ES 2 855 499 T3

Número de ejemplo	IC ₅₀ (nM) de Orexina1R humana	IC ₅₀ (nM) de Orexina2R humana
15	49	>10.000
16	54	>10.000
17	53	>10.000
18	57	>10.000
19	757	6105
20	875	>10.000
21	576	6421
22	665	6160
23	792	3800
24	766	>10.000
25	472	>10.000
26	622	>10.000
27	726	2000
28	776	>10.000
29	279	>10.000
30	370	>10.000
31	122	>10.000
32	32	>10.000
33	890	>10.000
34	523	>10.000
35	693	>10.000
36	207	>10.000
37	340	>10.000
38	49	>10.000
39	81	>10.000
40	35	>10.000
41	644	>10.000
42	261	>10.000
43	289	>10.000
44	199	>10.000
45	241	>10.000
46	172	>10.000
47	445	>10.000
48	88	>10.000
49	367	>10.000
50	80	>10.000
51	301	>10.000
52	69	>10.000
53	93	>10.000
54	950	>10.000

ES 2 855 499 T3

Número de ejemplo	IC ₅₀ (nM) de Orexina1R humana	IC ₅₀ (nM) de Orexina2R humana
55	761	>10.000
56	166	>10.000
57	38	>10.000
58	934	>10.000
59	161	>10.000
60	852	>10.000
61	321	>10.000
62	457	>10.000
63	450	>10.000
64	57	>10.000
65	797	>10.000
66	180	>10.000
67	891	>10.000
68	297	1610
69	321	>10.000
70	678	>10.000
71	722	7600
72	479	>10.000
73	248	>10.000
74	308	>10.000
75	279	>10.000
76	33	>10.000
77	12	>10.000
78	19	>10.000
79	35	>10.000
80	35	>10.000
81	7	>10.000
82	21	7541
83	2500	1400
84	22	>10.000
85	18	>10.000
86	129	>10.000
87	8	>10.000
88	166	>10.000
89	140	>10.000
90	68	>10.000
91	6	>10.000
92	8	5569
93	35	>10.000
94	28	>10.000

ES 2 855 499 T3

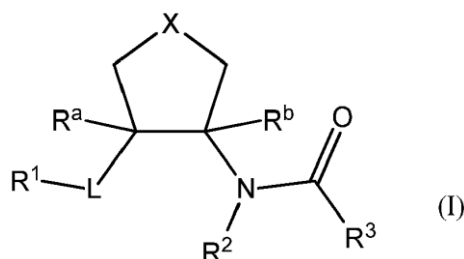
Número de ejemplo	IC ₅₀ (nM) de Orexina1R humana	IC ₅₀ (nM) de Orexina2R humana
95	19	1067
96	86	1356
97	122	>10.000
98	160	>10.000
99	153	>10.000
100	128	>10.000
101	310	>10.000
102	46	>10.000
103	8	7897
105	39	>10.000
106	29	>10.000
107	27	>10.000
108	24	>10.000
109	21	>10.000
110	43	3549
111	34	>10.000
112	476	>10.000
113	67	>10.000
114	997	>10.000
115	175	>10.000
117	406	>10.000
118	368	>10.000
119	22	7800
121	822	>10.000
122	32	>10.000
123	18	>10.000
124	21	>10.000
125	14	>10.000
126	119	>10.000
127	68	>10.000
128	33	>10.000
129	633	8753
130	77	>10.000
131	39	>10.000
132	12	>10.000
135	94	>10.000
136	830	>10.000
137	34	>10.000
138	30	>10.000
139	32	>10.000

ES 2 855 499 T3

Número de ejemplo	IC₅₀ (nM) de Orexina1R humana	IC₅₀ (nM) de Orexina2R humana
140	35	>10.000
141	62	>10.000
142	12	8827
143	49	>10.000
144	13	>10.000
145	11	>10.000
146	7	>10.000
147	24	>10.000
148	19	>10.000
149	25	>10.000
150	43	>10.000
151	29	>10.000
153	66	>10.000
154	42	>10.000
155	8	>10.000
156	11	>10.000
157	236	>10.000
158	5	>10.000
159	25	>10.000
160	29	>10.000

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

donde

- 10 R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de entre halógeno, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₃, alcoxycarbilamino C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, cicloalquilamino -NR⁴R⁵, C₃-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₃, alquilcarbonilamino C₁-C₃, sulfonamido, alquilsulfonilo C₁-C₃, alquilsulfonilamino C₁-C₃ y -C(O)NR⁶R⁷;
L representa un enlace, CH₂, O o NR¹²;
- 15 R^a representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;
R^b representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o haloalquilo C₁-C₃;
X representa CH₂, CHF o CF₂;
- 20 R² representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₆;
R³ representa un grupo fenilo o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, todos opcionalmente sustituidos por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, alqueno C₂-C₄, alquilcarboniloxi C₁-C₃, alcoxycarbonilo C₁-C₃, cicloalquilo -NR⁸R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, C₃-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₆, cicloalquilmetilo C₃-C₆ o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando el propio grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆;
- 25 R⁴ y R⁵ representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁴ y R⁵ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₃;
- 30 R⁶ y R⁷ representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁶ y R⁷ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno e hidroxilo;
- 35 R⁸ y R⁹ representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆, o R⁸ y R⁹ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁-C₃;
- 40 R¹⁰ y R¹¹ representan, cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆, o R¹⁰ y R¹¹ pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre halógeno e hidroxilo; y
R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o una cadena de alqueno C₂-C₃ que se une a R¹ para formar un anillo de 5 o 6 miembros;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos del anillo independientemente seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre, estando el grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, alquilo C₁-C₃ y haloalquilo C₁-C₃.
- 50 3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R¹ representa un grupo heteroarilo de 6 miembros seleccionado de entre piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, todos opcionalmente sustituidos como se define en la reivindicación 1.
4. Un compuesto según la reivindicación 3, donde R¹ representa un grupo seleccionado de entre:

- (i) 4-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
(ii) 5-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
(iii) 5-(trifluorometoxi)piridin-2-ilo,
5 (iv) 6-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
(v) 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo,
(vi) 5-cloropiridin-2-ilo,
(vii) 5-bromopiridin-2-ilo,
(viii) 3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
10 (ix) 3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
(x) 3-bromo-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
(xi) 5-bromo-3-metoxipiridin-2-ilo,
(xii) 3-metilo-5-(trifluorometil)piridin-2-ilo,
(xiii) 5-(trifluorometil) pirimidin-2-ilo,
15 (xiv) 5-etilpirimidin-2-ilo,
(xv) 5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo,
(xvi) 5-cloropirazin-2-ilo,
(xvii) 5-(etil)pirazin-2-ilo,
(xviii) 5-(ciclopropil)pirazin-2-ilo,
20 (xix) 5-(isopropil)pirazin-2-ilo,
(xx) 3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo,
(xxi) 3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo,
(xxi) 3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo, y
(xxiii) 3-isopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-ilo.
- 25 5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde X representa CH₂.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde L representa NH.
- 30 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde R² representa un átomo de hidrógeno.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R³ representa un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionado de entre piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo, todos opcionalmente sustituidos como se define en la reivindicación 1.
- 35 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R³ representa un grupo fenilo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente independientemente seleccionado de entre flúor, cloro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros, estando el propio grupo heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados de entre alquilo C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂ y haloalcoxi C₁-C₂.
- 40 10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde R³ representa un grupo seleccionado de entre:
- 45 (i) 2-fluorofenilo,
(ii) 2-clorofenilo,
(iii) 2-metilfenilo,
(iv) 2-ciclopropilfenilo,
50 (v) 2-metoxifenilo,
(vi) 2-etoxifenilo,
(vii) 2-(difluorometoxi)fenilo,
(viii) 3-metilfenilo,
(ix) 3-metoxifenilo,
55 (x) 2,6-difluorofenilo,
(xi) 2,6-diclorofenilo,
(xii) 2,6-dimetoxifenilo,
(xiii) 2,6-dietoxifenilo,
(xiv) 2-etoxi-5-metilfenilo,
60 (xv) 2,5-dimetoxifenilo,
(xvi) 2-fluoro-6-metoxifenilo,
(xvii) 5-fluoro-2-metoxifenilo,

- (xviii) 3-fluoro-2-metoxifenilo,
 (xix) 2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenilo,
 (xx) 2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xxi) 5-metil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilo,
 5 (xxii) 5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xxiii) 5-fluoro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilo,
 (xxiv) 5-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xxv) 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenilo,
 (xxvi) 2-(pirimidin-2-il)fenilo,
 10 (xxvii) 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)fenilo,
 (xxviii) 2-(1*H*-pirazol-1-il)fenilo,
 (xxix) 2-(1*H*-imidazol-1-il)fenilo,
 (xxx) 2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilo,
 (xxxi) 2-(pirimidin-2-il)-5-fluorofenilo,
 15 (xxxii) 2-fluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xxxiii) 2-metoxi-5-metilfenilo,
 (xxxiv) 2-cloro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xxxv) 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilo,
 (xxxvi) 5-trifluorometil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 20 (xxxvii) 2-fluoro-6-(pirazol-1-il)fenilo,
 (xxxviii) 5-fluoro-2-(pirazol-1-il)fenilo,
 (xxxix) 5-metil-2-(pirazol-1-il)fenilo,
 (xl) 2-bromo-6-metoxifenilo,
 (xli) 2-metoxi-6-(pirazol-1-il)fenilo,
 25 (xlii) 5-cloro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xliii) 3-fluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xliv) 5-trifluorometil-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilo,
 (xlv) 5-cloro-2-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenilo,
 (xlvi) 2,3-difluoro-6-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 30 (xlvii) 5-ciclopropil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (xlviii) 5-cloro-2-(pirazol-1-il)fenilo,
 (xlix) 3,5-difluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (l) 2-(difluorometil)fenilo,
 (li) 2-(trifluorometil)fenilo,
 35 (lii) 3,6-difluoro-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenilo,
 (liii) 2-ciclopropil-6-fluorofenilo,
 (liiv) 2-(5-etoxipirimidin-2-il)fenilo,
 (lv) 3-(pirimidin-2-il)piridin-2-ilo,
 (lvi) 3-etoxi-6-metilpiridin-2-ilo,
 40 (lvii) 3-(pirazol-1-il)piridin-2-ilo,
 (lviii) 3-(piperidin-1-il)piridin-2-ilo,
 (lix) 3-(trifluorometoxi)piridin-2-ilo,
 (lx) 3-(etoxi)piridin-2-ilo,
 (lxi) 3-(ciclopropil)piridin-2-ilo,
 45 (lxii) 3-cloropiridin-2-ilo,
 (lxiii) 3-bromopiridin-2-ilo,
 (lxiv) 3-metoxipiridin-2-ilo,
 (lxv) 3-(propan-2-iloxi)piridin-2-ilo,
 (lxvi) 6-bromo-3-metoxipiridin-2-ilo,
 50 (lxvii) 3-metoxi-6-metilpiridin-2-ilo, y
 (lxviii) 3-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)piridin-2-ilo.

11. Un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

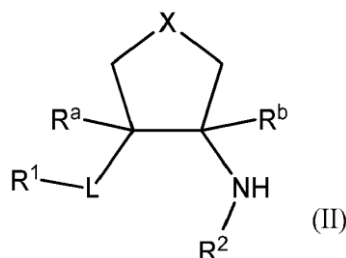
- 59 2,6-dimetoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2,6-dimetoxi-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 60 *N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-etilpirimidin-2-il]amino]ciclopentil]-5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida;
N-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-cloropirimidin-2-il]amino]ciclopentil]-5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)benzamida;
 5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-metil-2-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;

- 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[5-(cloropirazin-2-il)amino]ciclopentil]-5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)]benzamida;
 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(pirimidin-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 10 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2R)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]oxi]ciclopentil]benzamida;
 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]ciclopentil]benzamida;
 2,6-dimetoxi-N-[(1S,2S)-2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]ciclopentil]benzamida;
 15 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2-[[4-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil]benzamida;
 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil]benzamida;
 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-(2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]ciclopentil]benzamida;
 2,6-dimetoxi-N-[(1S,2S)-2-[[6-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 3-bromo-N-[(1S,2S)-2-[[5-trifluorometil]pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida;
 20 2-etoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 3-etoxi-6-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridin-2-carboxamida;
 2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-fluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2,6-difluoro-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 25 2,6-dimetoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-metoxi-5-metil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(pirimidin-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 30 5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-cloro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-fluoro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-metil-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 35 3-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida;
 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-fluoro-6-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-fluoro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-metil-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 40 2-bromo-6-metoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-metoxi-6-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 3-(piperidin-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida;
 5-cloro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 3-fluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 45 2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(trifluorometil)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-cloro-2-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2,3-difluoro-6-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-ciclopropil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 3-(trifluorometoxi)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida;
 50 5-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 3-etoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridina-2-carboxamida;
 3,5-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(trifluorometil)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 3-ciclopropil-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]piridin-2-carboxamida;
 55 3,6-difluoro-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-(difluorometil)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-ciclopropil-6-fluoro-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 5-metil-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 N-ciclobutil-2,6-dimetoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 60 2-cloro-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-cloro-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-fluoro-6-metoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;

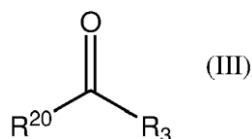
- 2-(5-etoxipirimidin-2-il)-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 2-fluoro-6-metoxi-N-[(1S,2S)-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidin-2-il)benzamida;
 5 5-fluoro-N-[(1S,2S)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidin-2-il)benzamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida;
 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-
 carboxamida;
 10 N-[(1S,2S)-2-[[3-ciclopropil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-
 carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidin-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-N-[(1S,2S)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]-2-metilciclopentil]-3-(pirimidin-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 15 N-[(1S,2S)-2-[[3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)benzamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-2-(pirimidina-2-il)benzamida;
 20 N-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(pirimidin-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 N-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirimidin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 N-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 N-(2-metil-2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]amino]ciclopentil)-3-(pirimidin-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[5-(difluorometoxi)piridin-2-il]amino]-4,4-difluorociclopentil]-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzamida;
 25 N-[(1S,2S)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-5-fluoro-2-(pirimidin-2-il)benzamida;
 N-[(1S,2S)-2-[[3-metil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(pirimidina-2-ilo)piridina-2-carboxamida;
 2-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-N-[(1S,2S)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]benzamida;

enantiómeros de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

- 30 12. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es N-[(1S,2S)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida, el enantiómero del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
- 35 13. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es N-[(1S,2S)-2-[[3-etil-5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
14. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es N-[(1S,2S)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida, el enantiómero del mismo o
 40 una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
15. Un compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto es N-[(1S,2S)-2-metil-2-[[5-(trifluorometil)pirazin-2-il]amino]ciclopentil]-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)piridina-2-carboxamida o una sal
 45 farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende
- 50 (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula

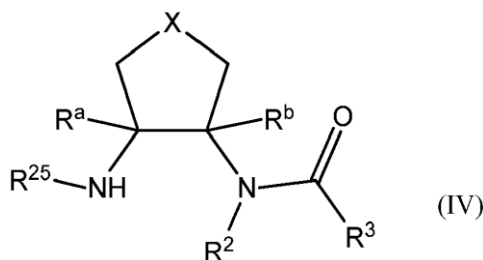


donde L, X, R^a, R^b, R¹ y R² se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula



5 donde R²⁰ representa un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo y R³ es como se define en la fórmula (I), o una sal de la misma; o

(ii) cuando L representa NH o N(CH₃), hacer reaccionar un compuesto de fórmula



10 donde R²⁵ representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo y X, R^a, R^b, R² y R³ son como se definen en la fórmula (I), con un compuesto de fórmula (V), R¹ - LG¹, donde LG¹ representa un grupo saliente y R¹ es como se define en la fórmula (I);

y después, opcionalmente, llevar a cabo uno o más de los siguientes procedimientos:

15

- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- eliminar cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

20 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, junto con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

25 18. Una composición según la reivindicación 17, donde el uno o más agentes terapéuticos se seleccionan de entre carbamazepina, olanzapina, quetiapina, verapamil, lamotrigina, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, ziprasidona y litio.

30 19. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en el tratamiento de la esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno equizoafectivo, los trastornos cognitivos o el dolor.

35 20. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para su uso en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático, los trastornos de pánico o la adicción.