

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 453 500**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

C07D 207/335 (2006.01)

A61K 31/405 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

A61P 5/42 (2006.01)

A61P 7/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2009 E 09793339 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2349996**

54 Título: **Compuestos de 1-fenilpirrol**

30 Prioridad:

08.10.2008 US 103804 P

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

08.04.2014

73 Titular/es:

**EXELIXIS, INC. (50.0%)
210 East Grand Avenue P.O. Box 511
South San Francisco, CA 94083-0511, US y
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (50.0%)**

72 Inventor/es:

**NUSS, JOHN;
WILLIAMS, MATTHEW;
MOHAN, RAJU;
MARTIN, RICHARD;
WANG, TIE-LIN;
TSURUOKA, HIROYUKI;
AOKI, KAZUMASA;
HONZUMI, MASATOSHI;
ASOH, YUSUKE;
SAITO, KEIJI y
HOMMA, TSUYOSHI**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 453 500 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

Compuestos de 1-fenilpirrol

Antecedentes de la invención**Referencia a solicitudes relacionadas**

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. de serie 61/103, 804, presentada el 8 de octubre de 2008.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a compuestos de 1-fenilpirrol, a atropisómeros de estos y a compuestos como fármacos preventivos o terapéuticos y sus usos para la prevención o el tratamiento de la hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, inclusive la nefropatía diabética, la arteriosclerosis, el infarto cerebral, la fibrosis, el aldosteronismo primario y el edema, compuestos que tienen actividad antagonista excepcional del receptor mineralocorticoide.

Sumario de la técnica relacionada

- 15 Se sabe que el receptor mineralocorticoide (MR) (receptor de aldosterona) juega un papel importante en el control del balance de electrolitos en el cuerpo y la presión arterial (por ejemplo, *Advances in Physiology Education*, 26(1): 8-20 (2002)) y se sabe que los antagonistas del receptor mineralocorticoide como espironolactona y eplerenona de estructura esteroide son útiles para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardíaca (por ejemplo, *Clinical Science and Molecular Medicine*. 3(Supl.), 329s-332s (1976); y *Clinical Science and Molecular Medicine*. 45 (Supl. 1), 219s-224s (1973)).

- 20 La hipertensión es no solo una causa primaria del desarrollo de enfermedades cardiovasculares, cardíacas y renales, también es un factor de riesgo para el avance de estas enfermedades iniciado por otros mecanismos, como la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad cardíaca isquémica, la diabetes, la nefropatía diabética, la glomerulonefritis crónica y la enfermedad renal poliquística (*J. Am. Soc. Nephrol.*, 14:2395-2401 (2003)).

- 25 En la insuficiencia renal, como en el caso de la insuficiencia cardíaca crónica, un número de ensayos clínicos han determinado que la interrupción de la cascada RAAS con inhibidores de la ECA es beneficioso en la limitación de la enfermedad renal (*Am. J. Kid Dis*, 3_7 (4): 677-688 (2001)). Otros estudios también han determinado que los antagonistas de aldosterona pueden atenuar la proteinuria y el daño renal observado típicamente en la enfermedad renal progresiva y ofrecer un beneficio terapéutico adicional en comparación con los inhibidores de la ECA solos (*Hypertension.*, 3JL: 451-458 (1998)).

- 30 Sin embargo, la espironolactona tiene una baja selectividad para MR y se informó sobre efectos secundarios, como irregularidades menstruales en mujeres y ginecomastia en los hombres (por ejemplo, *Circulation*, 107, 2512-2518 (2003)). Sin embargo, dado que la eplerenona tiene un efecto relativamente débil contra MR (por ejemplo, *Nature Reviews*, 2, 177-178 (2003)) y, por lo tanto, induce la hiperpotasemia, no es adecuada para los pacientes que tienen insuficiencia renal.

- 35 En este contexto, como antagonista de receptor mineralocorticoide que tiene un esqueleto esteroideo, se presentaron los derivados de pirrol descritos en el folleto de la Publicación Internacional N° WO 2006/012642; sin embargo, no se han divulgado atropisómeros de un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención.

Sumario de la invención

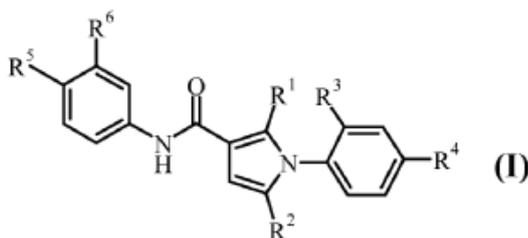
- 40 Como resultado de llevar a cabo extensos estudios sobre diversos compuestos de 1-fenilpirrol con el fin de desarrollar un fármaco preventivo superior o un fármaco terapéutico para la enfermedad cardiovascular, los presentes inventores determinaron que existen atropisómeros del compuesto representado por la fórmula general (I) y que uno de ellos, en particular, es extremadamente eficaz en la sustentación de la acción antagónica del receptor mineralocorticoide (tanto *in vitro* como *in vivo*) y la eficacia del fármaco. Además, se ha descubierto que tiene una buena solubilidad, capacidad de absorción oral, concentración en sangre, estabilidad metabólica y seguridad y similares y es útil como medicamento, preferentemente como un fármaco preventivo o fármaco terapéutico (especialmente un fármaco terapéutico) para las enfermedades como hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, inclusive nefropatía diabética, arteriosclerosis, infarto cerebral, fibrosis, aldosteronismo primario, enfermedad cardíaca o edema, más preferentemente para insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, inclusive nefropatía diabética, hipertensión y similares, particularmente preferible para la hipertensión y de forma especialmente preferible para la nefropatía diabética, completando de este modo la invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos representados por la fórmula general (I) (inclusive un atropisómero de estos), una composición farmacéutica que los comprende (por ejemplo y un medicamento como un fármaco preventivo o terapéutico (especialmente un fármaco terapéutico)) y sus usos para la prevención o el tratamiento de hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, inclusive nefropatía diabética, arteriosclerosis, infarto cerebral, fibrosis, aldosteronismo primario o enfermedades del corazón (más preferentemente para insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, inclusive nefropatía diabética y hipertensión; particularmente preferible para hipertensión). Los compuestos de la invención tienen una excelente actividad antagonista del receptor mineralocorticoide. Los compuestos y las composiciones preferidos comprenden el atropisómero del compuesto de la invención que tiene actividad antagonista superior de receptor mineralocorticoide en comparación con la otra atropisómero (s) de esa estructura.

La presente invención comprende,

(1): un compuesto representado por la siguiente fórmula general



un N-óxido de este; diastereómero, compuesto enriquecido en un diastereoisómero, o racemato de este; un atropisómero, compuesto enriquecido en un atropisómero, o una mezcla igual de atropisómeros, o una sal farmacéuticamente aceptable de lo anterior, donde

R¹ representa un grupo alquilo C1-C3;

R² representa un grupo hidroxil-alquilo C1-C4, un grupo fluoro-alquilo C1-C4, un grupo carbamoil-alquilo C1-C2, un grupo N-mono (alquil C1-C3) carbamoil-alquilo C1-C2 o un grupo N,N-di (alquil C1-C3) carbamoil-alquilo C1-C2;

R³ representa un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C3, un grupo alcoxi C1-C3, un grupo halógeno-alquilo C1-C3, un grupo halógeno-alcoxi C1-C3, un grupo 4-halofenilo o un grupo 4-halogenofenoxi;

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo alquilo C1-C3;

R⁵ representa un grupo sulfamoilo o un grupo alquilsulfonilo C1-C3;

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C3 o un grupo alcoxi C1-C3], o atropisómeros de estos.

Además, la presente invención comprende:

(2): el compuesto de conformidad con el apartado (1), donde R¹ es un grupo metilo o un grupo etilo;

(3): el compuesto de conformidad con el apartado (1), donde R¹ es un grupo metilo;

(4): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (3), donde R² es un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 2-fluoropropilo o un grupo 2-fluoroetilo;

(5): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (3), donde R² es un grupo 2-hidroxipropilo;

(6): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (5), donde R³ es un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo halogenometilo o un grupo halogenometoxi;

(7): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (5), donde R³ es un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi o un grupo trifluorometoxi;

(8): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (5), donde R³ es un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi o un grupo trifluorometoxi;

(9): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (8), donde R⁴ es un grupo halógeno;

(10): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (8), donde R⁴ es un átomo de flúor;

5 (11): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (10), donde R⁵ es un grupo sulfamoilo o un grupo metilsulfonilo;

(12): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (10), donde R⁵ es un grupo metilsulfonilo;

10 (13): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (12), donde R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo; y

(14): el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (12), donde R⁶ es un átomo de hidrógeno.

Además, la presente invención comprende (15): los siguientes compuestos:

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxietyl)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

15 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

20 N-[4-(aminosulfonil)-3-metilfenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

25 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-etyl-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

30 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2,4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-etyl-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

35 1-(2,4-diclorofenil)-2-etyl-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-fluoroetyl)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

5-(2-fluoroetyl)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-(2-fluoroetyl)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

40 1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida; y

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

- 5 y N-óxidos; diastereómeros, racematos y compuestos enriquecidos en un diastereómero y racematos de estos, atropisómeros, compuestos enriquecidos en un atropisómero y mezclas equivalentes de atropisómeros de estos; y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Además, la presente invención comprende

(16): los siguientes compuestos:

1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

- 10 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

- 15 1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,

y 1-(2, 4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida y N-óxidos; diastereómeros, racematos y compuestos enriquecidos en un diastereoisómero y racematos de estos; atropisómeros, compuestos enriquecidos en un atropisómero y mezclas equivalentes de atropisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

- 20 Además, la presente invención comprende:

(17): un medicamento que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de los apartados anteriores (1) a (16) como un ingrediente activo;

(18): un compuesto de conformidad con una cualquiera de las anteriores (1) a (16) para el uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares;

- 25 (19) un compuesto de conformidad con una cualquiera de las anteriores (1) a (16) para el uso en la prevención o el tratamiento de hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, inclusive nefropatía diabética, arteriosclerosis, infarto cerebral, fibrosis, aldosteronismo primario o edema;

(20): un compuesto de conformidad con una cualquiera de las anteriores (1) a (16) para el uso en el tratamiento o la prevención de nefropatía;

- 30 (21): un compuesto de conformidad con una cualquiera de las anteriores (1) a (16) para el uso en el tratamiento o la prevención de hipertensión; y

(22): un compuesto de conformidad con una cualquiera de las anteriores (1) a (16) para el uso en el tratamiento o la prevención de nefropatía diabética;

Además, la presente invención comprende

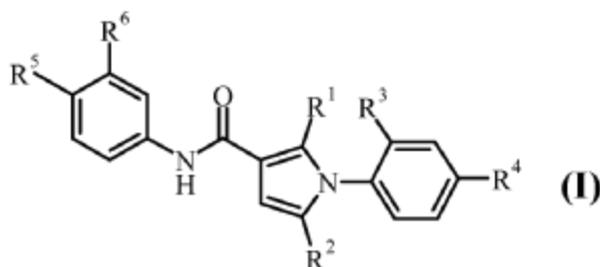
- 35 (23): una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las anteriores (1) a (16) y un vehículo farmacológicamente / farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también comprende el procedimiento *in vitro* como se reivindica en la reivindicación 24.

La invención también comprende el compuesto o la composición para el uso medicinal como se reivindica en la reivindicación 26.

- 40 Debido a que uno de los atropisómeros de los compuestos 1-fenilpirrol de la presente invención muestra una mayor actividad antagonista de receptor mineralocorticoide que el otro, es útil como fármaco preventivo o fármaco terapéutico (especialmente un fármaco terapéutico) para las enfermedades como hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, inclusive nefropatía diabética, arteriosclerosis, infarto cerebral, fibrosis, aldosteronismo primario, enfermedad cardíaca o edema, más preferentemente para insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, inclusive nefropatía diabética, hipertensión y similares, particularmente preferible para la hipertensión y preferentemente la nefropatía diabética en particular.

- Los atropisómeros del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tienen una excelente actividad antagonista de receptor mineralocorticoide, muestra una capacidad de absorción oral alta, de los niveles de concentración de plasma y vida media prolongada en la sangre y tienen excelentes propiedades farmacológicas. Además, los atropisómeros del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención tienen propiedades farmacocinéticas internas muy buenas, como distribución en el cuerpo, retención en la sangre y baja toxicidad en órganos como el riñón y el hígado. Además, los atropisómeros del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención son extremadamente estables, por ejemplo, no se observó racemización después de dejar reposar en metanol a temperatura ambiente durante 7 días y en tampón de ácido acetónitrilo-ftálico a 60 ° C durante 4 horas.
- Por lo tanto, los atropisómeros del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención son, por ejemplo, útiles como medicamento, particularmente como un medicamento para prevenir o tratar diversas enfermedades cardiovasculares (preferentemente la hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, inclusive nefropatía diabética, arteriosclerosis, infarto cerebral, fibrosis, aldosteronismo primario, enfermedad cardíaca o edema).
- 15 Definiciones**
- (1) Un "grupo halógeno" es un grupo flúor, un grupo cloro o un grupo bromo y preferentemente un grupo fluoro o un grupo cloro.
- (2) Un "grupo alquilo C1-C4" es un grupo alquilo ramificado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo lineal o, un grupo isobutilo y un grupo terc-butilo, preferentemente un grupo metilo y un grupo etilo y de manera particularmente preferible un grupo metilo.
- (3) Un "grupo alcoxi C1-C3" es un grupo alquilo C1-C3 estructurado del "grupo alquilo C1-C3" y representa, por ejemplo, un grupo alcoxi ramificado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono como un grupo metoxi lineal o grupo, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi y un grupo isopropoxi y preferentemente representa un grupo metoxi.
- (4) Un "grupo hidroxilo alquilo C1-C4" es un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C4" antes mencionado está sustituido con un grupo hidroxilo, inclusive, por ejemplo, un grupo 2-hidroxi-etilo, un 2-hidroxi-1-metiletil grupo, un grupo 2-hidroxi-propilo, un grupo 3-hidroxi-propilo y un grupo 3-hidroxi-butilo, preferentemente un grupo 2-hidroxi-etilo y un grupo 2-hidroxi-propilo y más preferentemente un grupo 2-hidroxi-propilo.
- (5) Un "grupo halógeno-alquilo C1-C3" es un grupo en el que el "grupo alquilo C1-C3" mencionado anteriormente está sustituido con 1 a 5 de los mismos o diferentes grupos halógeno, inclusive, por ejemplo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo clorodifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-fluoro-1-metiletilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo y un grupo 3-fluoropropilo, preferentemente un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2-fluoropropilo y un grupo 2-fluoro-1-metiletilo y similares.
- (6) Un "halógeno-C1-C3 grupo alcoxi" es un grupo en el que el "grupo alcoxi C1-C3" mencionado anteriormente está sustituido con 1 a 5 de los mismos o diferentes grupos halógeno, inclusive, por ejemplo, un grupo fluorometoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi, un grupo 2-fluoroetoxi, un grupo 1-difluoroetoxi 1, un grupo pentafluoroetoxi y un grupo 3-fluoropropoxi, preferentemente un grupo difluorometoxi, un grupo trifluorometoxi y similares.
- (7) Un "grupo carbamoil-alquilo C1-C2" es un grupo en el que un grupo metilo o un grupo etilo está sustituido con un grupo carbamoilo, inclusive, por ejemplo, un grupo carbamoilmetilo, un grupo 2-carbamoiletilo y un 1-grupo carbamoiletilo, preferentemente un grupo carbamoilmetilo.
- (8) Un "N-mono (alquilo C1-C3) alquilo grupo carbamoil-C1-C2" es un grupo en el que el átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo del "grupo carbamoil-alquilo C1-C2" antes mencionado está sustituido con uno grupo alquilo C1-C3, inclusive, por ejemplo, un grupo metilo (N-metilcarbamoil) y un grupo metilo (N-etilcarbamoil).
- (9) Un "Grupo N,N-di (alquil C1-C3) carbamoil-alquilo C1-C2" es un grupo en el que el átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo del "grupo carbamoil-alquilo C1-C2" antes mencionado está sustituido con dos de los mismos o diferentes grupos alquilo C1-C3, inclusive, por ejemplo, un grupo (N,N-dimetilcarbamoil)metilo y un grupo (N-etil-N-metilcarbamoil)metilo.
- De aquí en adelante, la presente invención se explicará con mayor detalle.
- R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ se explicará en la fórmula general (I).



R¹ en la fórmula general (I) representa:

- (a) alquilo C1-C3;
 (b) metilo o etilo; o
 5 (c) metilo.

R² en la fórmula general (I) representa:

- (a) hidroxialquilo C1-C4, fluoroalquilo C1-C4, alquil carbamoilalquilo C1-C2, N-mono (alquil C1-C3) carbamoilalquilo C1-C2 o N,N-di (alquil C1-C3) carbamoilalquilo C1-C2;
 (b) hidroxialquilo C1-C4 de grupo fluoroalquilo C1-C4;
 10 (c) 2-hidroxietilo o 2-hidroxipropilo;
 (d) 2-hidroxipropilo; o
 (e) 2-fluoroetilo o 2-fluoropropilo.

R³ en la fórmula general (I) representa:

- (a) halógeno, alquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, halógenoalquilo C1-C3, halógenoalcoxi C1-C3, halógenoalquilo C1-C3, halógenoalcoxi C1-C3, 4-halofenilo, o 4-halogenofenoxi; donde
 15 como grupo halógeno, es preferible un grupo cloro; como el grupo alquilo C1-C3, es preferible un grupo metilo; como el grupo alcoxi C1-C3, es preferible un grupo metoxi; como el grupo halógenoalquilo C1-C3, son preferibles grupos difluorometilo, trifluorometilo y como el grupo halógenoalcoxi C1-C3, son preferibles grupos difluorometoxi y trifluorometoxi; como el grupo 4-halofenilo, son preferibles grupos 4-fluorofenilo y 4-clorofenilo; o y, como el grupo 4-halogenofenoxi, es preferible un grupo 4-fluorofenoxi;
 20 (b) cloro, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi sobre, o
 (c) difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi o trifluorometoxi.

R⁴ en la fórmula general (I) representa:

- (a) hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C3;
 25 (b) halógeno; o
 (c) de flúor.

R⁵ en la fórmula general (I) representa:

- (a) sulfamoilo o sulfonil alquilo C1-C3;
 (b) sulfamoilo o metilsulfonilo; o
 30 (c) metilsulfonilo.

R⁶ en la fórmula general (I) representa:

- (a) hidrógeno, halo, alquilo C1-C3, o alcoxi C1-3;
 (b) hidrógeno, cloro, metilo; o
 (c) un átomo de hidrógeno.

Se contemplan todas las combinaciones de las definiciones de cada uno de los sustituyentes anteriores.

Los compuestos preferibles representados por la fórmula general (I), incluyen, (a) las mezclas racémicas, diastereómeros y compuestos enriquecidos en un diastereoisómero, (b) atropisómeros, mezclas equivalentes de atropisómeros y compuestos enriquecidos en un atropisómero (preferentemente el atropisómero que tenga una actividad antagonista del receptor mineralocorticoide más fuerte que el otro atropisómero) y (c) sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, entre ellas:

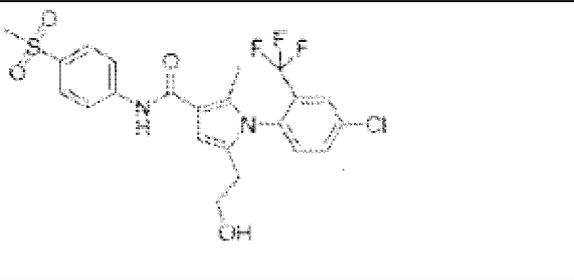
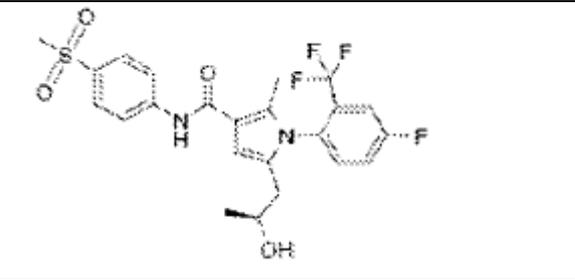
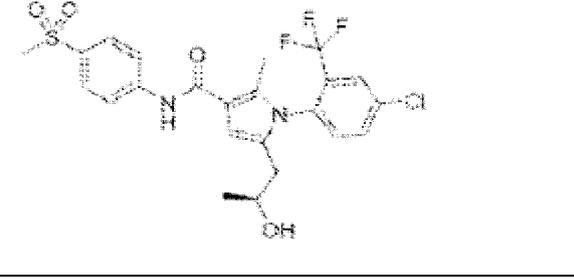
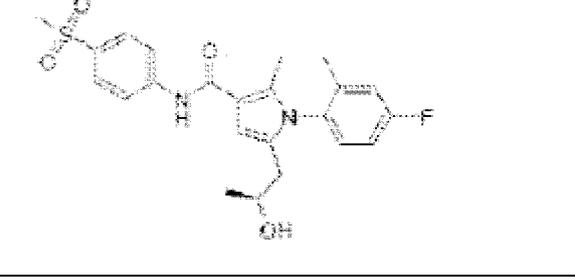
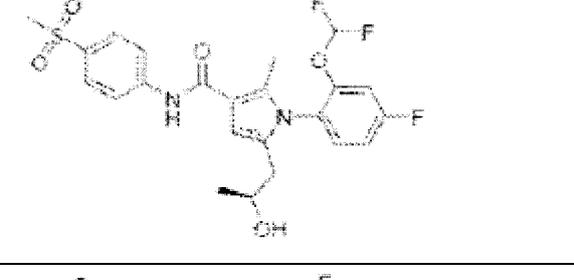
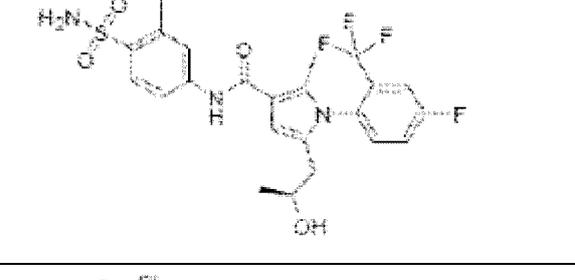
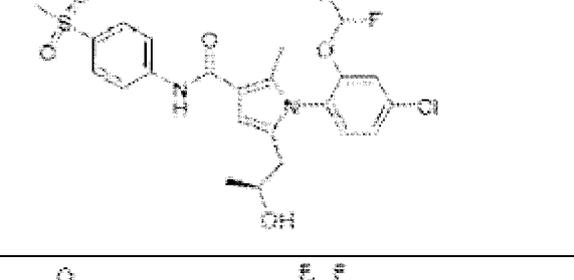
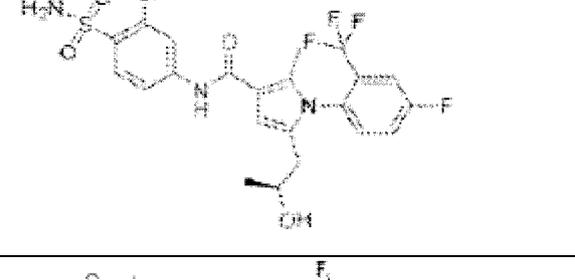
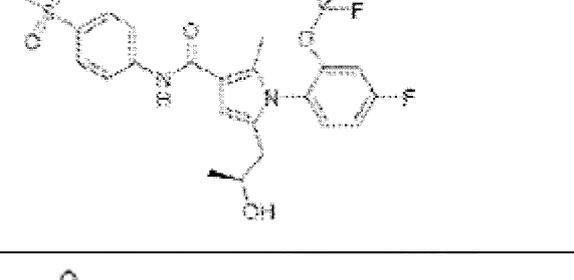
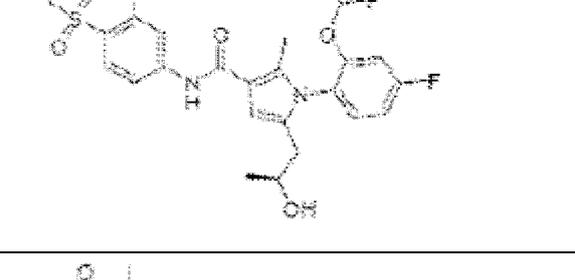
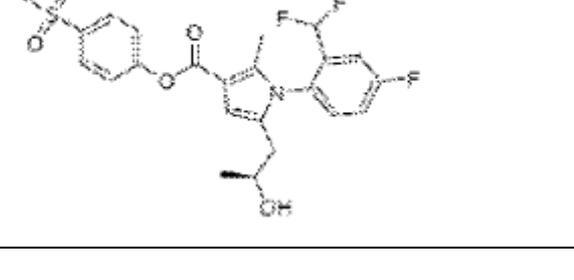
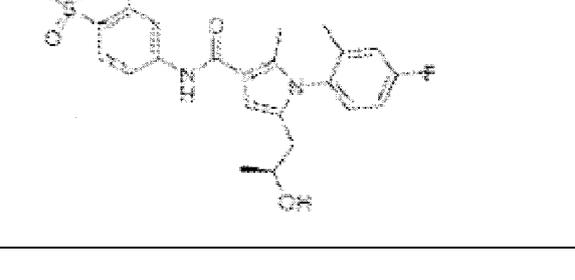
- 5 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 10 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-[4-(aminosulfonil)-3-metilfenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 15 N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida,
 1-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 20 1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 25 1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 30 5-(2-fluoroetil)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 35 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

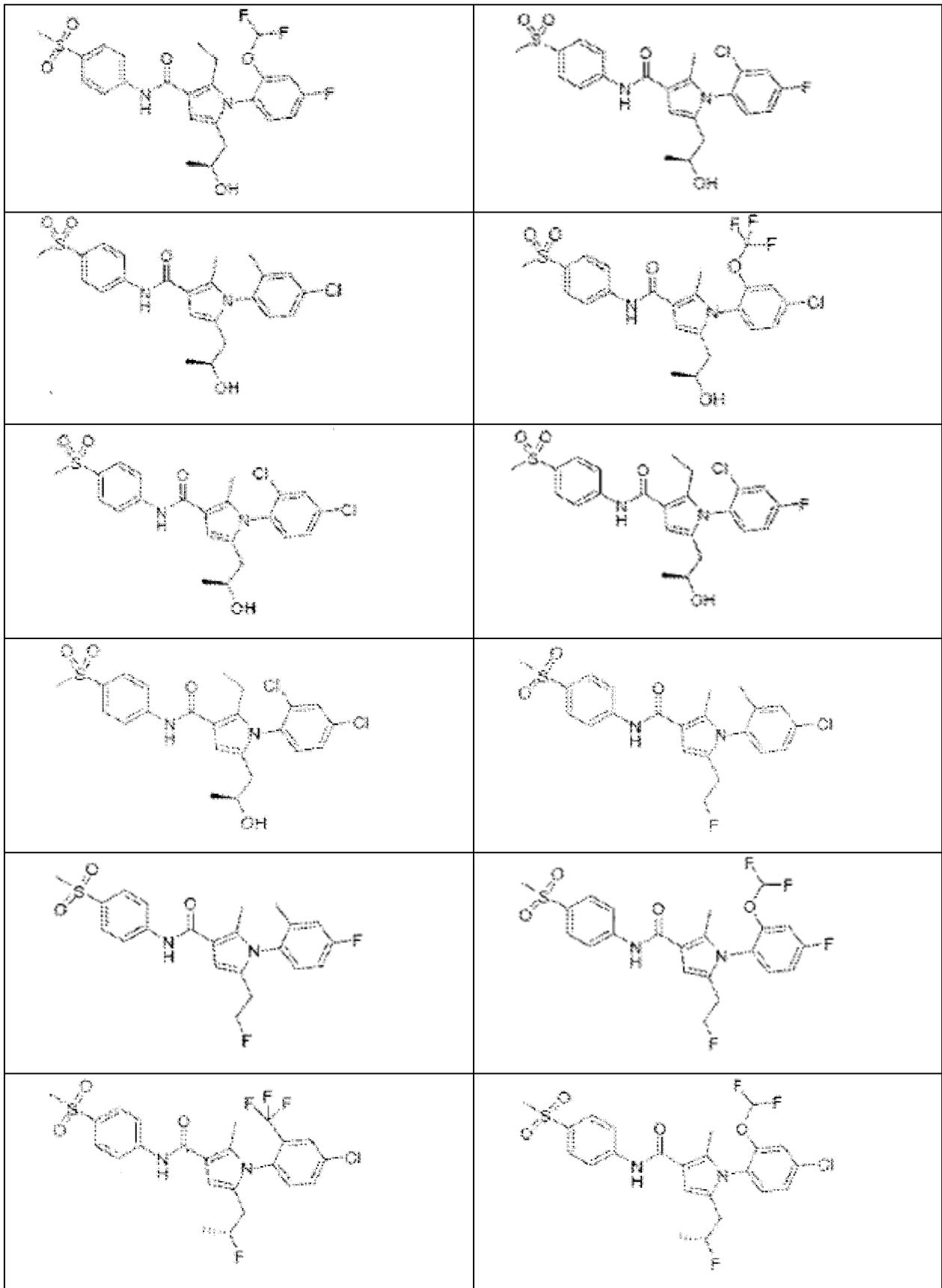
un N-óxido de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

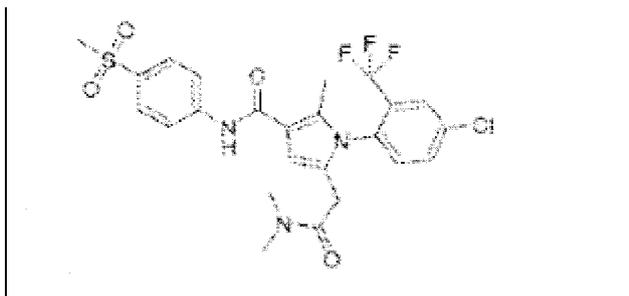
Los compuestos preferibles representados por la fórmula general (I) incluyen (a) las mezclas racémicas, diastereómeros y compuestos enriquecidos en un diastereoisómero, (b) atropisómeros, mezclas equivalentes de atropisómeros y compuestos enriquecidos en un atropisómero (preferentemente el atropisómero que tenga una actividad antagonista del receptor mineralocorticoide más fuerte que el otro atropisómero) y (c) sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, de una de las siguientes (Tabla 1):

40

(Tabla 1)





un N-óxido de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

5 Los compuestos preferibles representados por la fórmula general (I) incluyen (a) las mezclas racémicas, diastereómeros y compuestos enriquecidos en un diastereoisómero, (b) atropisómeros, mezclas equivalentes de atropisómeros y compuestos enriquecidos en un atropisómero (preferentemente el atropisómero del que tenga una mayor actividad antagonista del receptor mineralocorticoide que el otro atropisómero) y (c) sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, de una de las siguientes de los siguientes compuestos:

1-[-(4-fluoro-2 trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

10 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

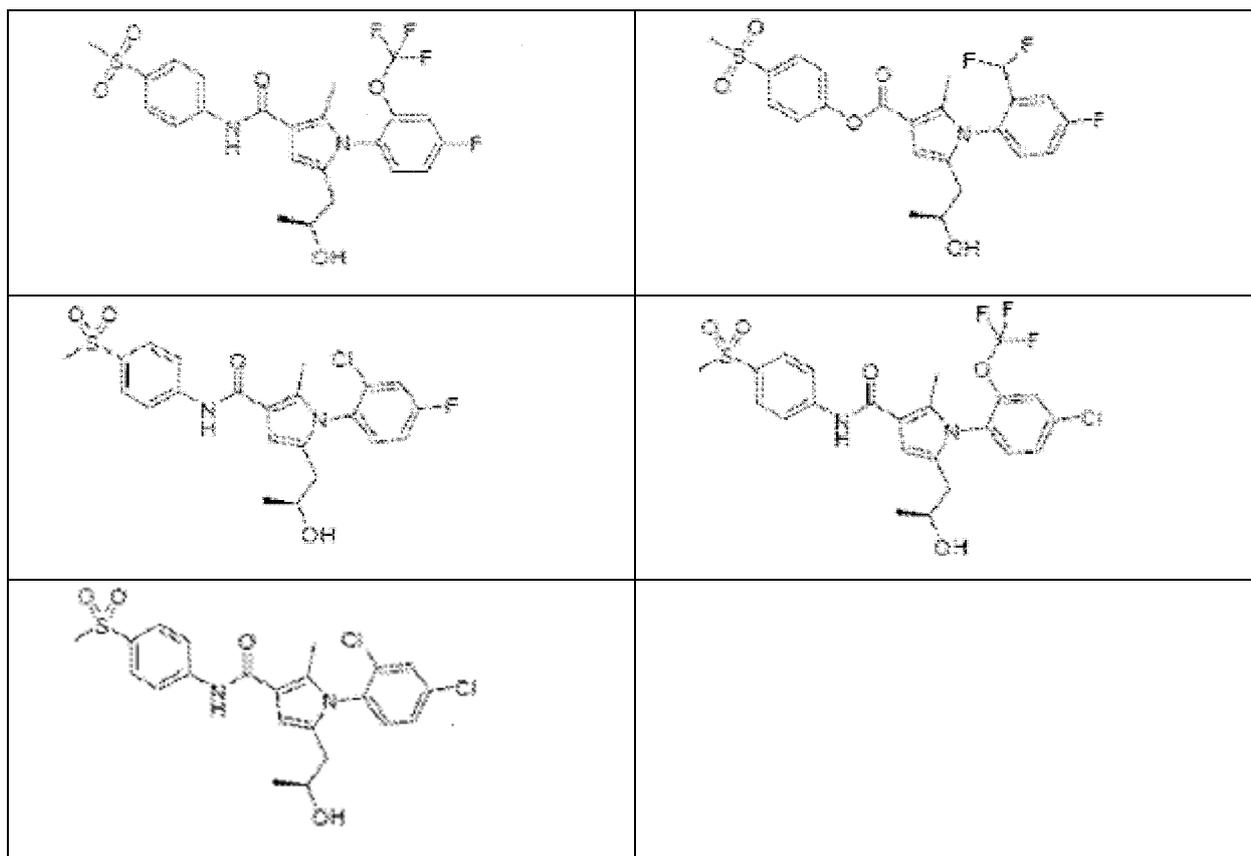
1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

15 1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,

1-(2, 4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida; un N-óxido de este, o una sal farmacéuticamente aceptable sal de cualquiera de los anteriores.

20 Los compuestos preferibles representados por la fórmula general (I) incluyen (a) las mezclas racémicas, diastereómeros y compuestos enriquecidos en un diastereoisómero, (b) atropisómeros, mezclas equivalentes de atropisómeros y compuestos enriquecidos en un atropisómero (preferentemente el atropisómero que tenga una actividad antagonista del receptor mineralocorticoide más fuerte que el otro atropisómero) y (c) sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, de una de las siguientes (Tabla 2):

(Tabla 2)



un N-óxido de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En la presente, "insuficiencia cardiaca congestiva" incluye "insuficiencia cardiaca crónica" y "CHF (fallo cardiaco crónico)".

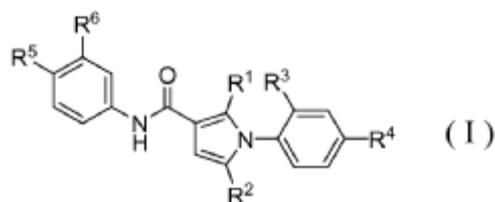
- 5 En la presente memoria descriptiva, los ejemplos específicos de "fibrosis" incluyen fibrosis endocárdica, fibrosis vascular, la fibrosis renal y fibrosis hepática.

- 10 En la presente memoria descriptiva, la expresión "las enfermedades del corazón" significa enfermedad isquémica del corazón, insuficiencia disfunción sistólica cardiaca, disfunción de dilatación cardiaca, necrosis miocárdica, congestión venosa pulmonar, fibrilación auricular, infarto de miocardio, fibrosis miocárdica e insuficiencia cardiaca crónica.

"La enfermedad renal" o "enfermedad renal" o "nefropatía" en la presente memoria incluyen la nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica, poliquistosis renal, nefropatía no diabética y enfermedad renal crónica.

De aquí en adelante, se explicará el procedimiento de producción del compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención.

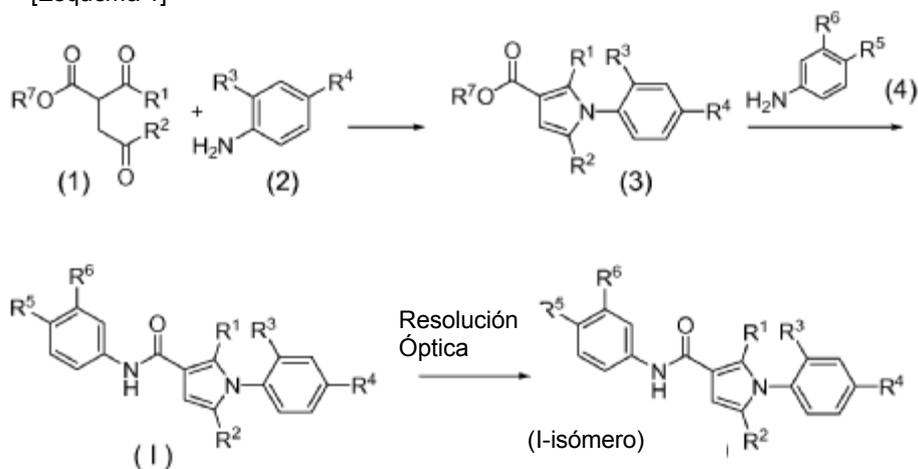
- 15 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención se puede producir por el procedimiento que se muestra en el siguiente [Esquema 1].



- 20 El compuesto de fórmula (I) se puede producir mediante la preparación de un derivado de éster de ácido pirrol carboxílico (3) por una reacción de ciclación de un derivado de dicetona (1) y un derivado de anilina o una sal del mismo y posteriormente condensando el derivado de éster de ácido pirrol carboxílico (3) con un derivado de anilina (4). Durante dicha producción, en un caso en el que el compuesto tiene isómeros derivados de un átomo de carbono

asimétrico, asimetría axial y similares, (l-isómero), que es un solo isómero, puede obtenerse mediante una resolución óptica, según sea necesario.

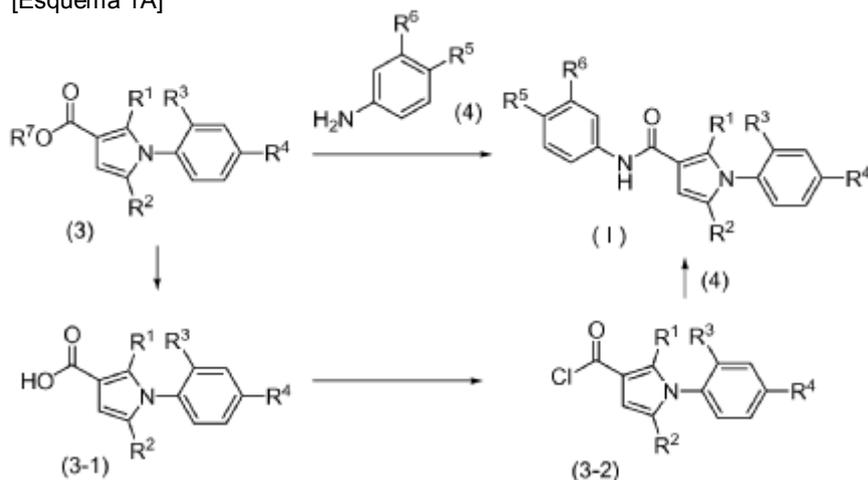
[Esquema 1]



5 (aquí, R^7 representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 representan lo mismo que lo descrito anteriormente.)

En la reacción de ciclación del derivado de dicetona (1) y el derivado de anilina (2) o una sal de este, se puede utilizar un procedimiento de ciclación llevado a cabo en condiciones ácidas como las descritas en un documento de patente (documento WO 2006/012642). Como catalizador ácido, se pueden utilizar ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, bisulfato de sodio y similares y ácidos orgánicos como ácido acético, nefropatía no diabética y enfermedad y ácido canforsulfónico. Además, también se pueden utilizar ácidos de Lewis como cloruro de escandio (III) triflato y estaño (II) que se describe en el procedimiento de Chen, J. et al [Tetrahedron Lett., 47, 5358-5387 (2006)]. Preferentemente, es ácido acético, ácido tosílico o triflato de escandio (III). Con respecto al disolvente de reacción, la reacción también se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente, mientras que pueden utilizarse los disolventes de hidrocarburo halogenado como cloruro de metileno, disolventes de hidrocarburos como tolueno, disolventes de éter como tetrahidrofurano o disolventes polares como N,N-dimetilformamida y similares. Preferentemente, se lleva a cabo en ausencia de un disolvente o en tolueno y similares. La temperatura de reacción está en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente, preferentemente a temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 24 horas.

[Esquema 1A]



20

(aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 representan lo mismo que lo descrito anteriormente.)

En la producción del compuesto de fórmula (I), el procedimiento descrito en el documento de patente (documento WO 2006/012642) se puede utilizar como la reacción de formación de amida del derivado de éster de ácido pirrolcarboxílico (3) con el derivado de anilina (4).

25 Es decir, cuando la producción del compuesto de fórmula (I) se produce directamente por una reacción de

intercambio de éster-amida a partir del derivado éster de ácido pirrolcarboxílico (3) y el derivado de anilina (4) como en el [Esquema 1A], pueden utilizarse como reactivo trialquilo de aluminio, n-butil litio, t-butoxido potásico y similares y se puede mencionar preferentemente trimetil aluminio. Como disolvente para la reacción se pueden utilizar disolventes hidrocarbonados como tolueno, benceno y hexano disolventes de éter como tetrahidrofurano, o disolventes polares como N,N-dimetilformamida y similares. Preferentemente, se pueden mencionar tolueno y tetrahidrofurano. La temperatura de reacción está en el intervalo de 0 °C a punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 24 horas.

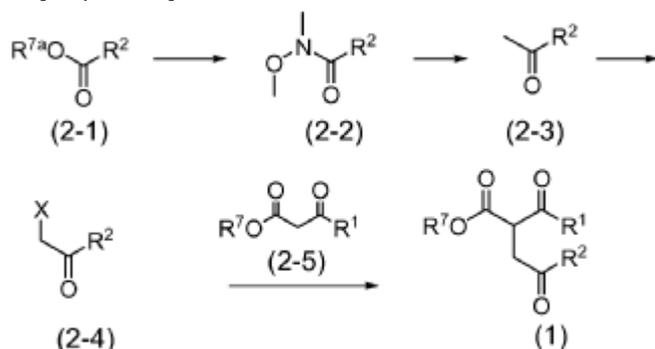
Además, el compuesto de la fórmula (I) se puede producir mediante la conversión de un ácido pirrolcarboxílico (3-1), que se obtiene de tratamiento de hidrólisis alcalina del derivado de éster de ácido pirrolcarboxílico (3), en un cloruro de ácido (3-2) y posteriormente llevar a cabo una reacción de condensación del cloruro de ácido (3-2) con la anilina (4). Como procedimiento para convertir el ácido pirrolcarboxílico (3-1) en el cloruro de ácido (3-2) se puede utilizar un procedimiento de producción conocido. Puede utilizarse un agente de condensación que se describe en un documento de patente (documento WO 2006/012642). Como disolvente para la reacción de condensación son preferibles los disolventes hidrocarburo halogenados como cloruro de metileno, disolventes de hidrocarburos como tolueno y disolventes de éter como tetrahidrofurano. La temperatura de reacción está en el intervalo de -20 °C y el punto de ebullición del disolvente y está preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente. En la reacción de condensación, se pueden utilizar bases orgánicas como trietilamina. El tiempo de reacción es generalmente de 2 a 24 horas, aproximadamente.

El compuesto de la fórmula (I) tiene dos atropisómeros que derivan de asimetría axial que surge de la restricción de la rotación del enlace que conecta el grupo fenilo que tiene un grupo R³ como sustituyente y el anillo de pirrol sustituido, debido al impedimento estérico. En cuanto a un procedimiento para la resolución óptica de los atropisómeros, la resolución directa puede llevarse a cabo mediante cromatografía líquida de alto rendimiento usando una columna quiral. Como columna quiral se puede mencionar, por ejemplo, CHIRALPAK AD-H, AS-H, CHIRALCEL OJ-HR (DAICEL), etc.

En adelante se describirá un procedimiento de producción de un derivado de dicetona (1), un derivado de anilina (2) y un derivado de éster de ácido pirrol carboxílico (3) y sus intermediarios, que son los compuestos usados en el [Esquema 1].

La dicetona (1) utilizada en el [Esquema 1] se puede producir mediante el siguiente procedimiento.

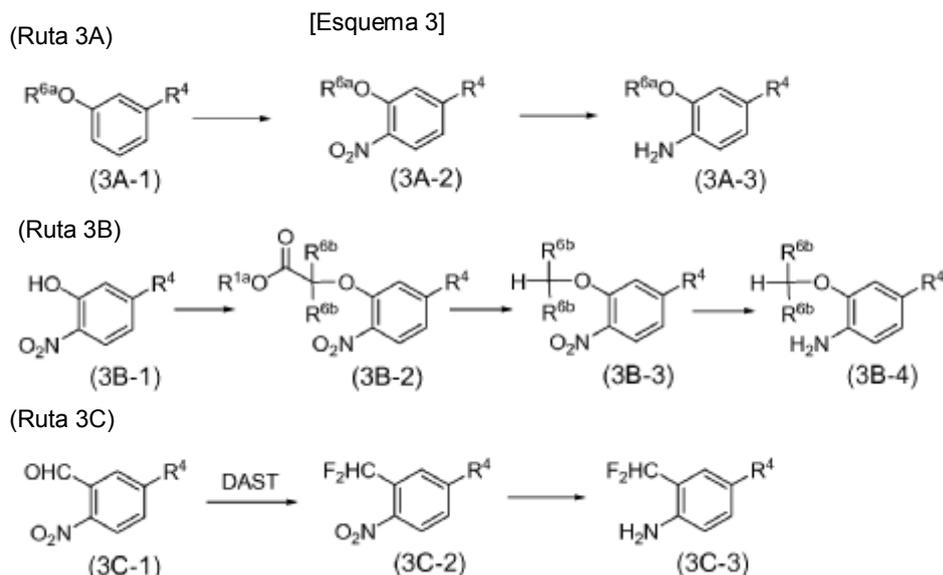
[Esquema 2]



(Aquí, R⁷ y R^{7a} son iguales o diferentes entre sí y representan un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo, X representa un grupo halógeno, R¹ y R² representan lo mismo que lo descrito anteriormente.)

Se puede producir dicetona (1) a partir de un éster (2-1), mediante la preparación de un N-metoxiamida (2-2) mediante el procedimiento de Weinreb et al. [Tetrahedron Lett., 22, 3815 (1981), J., Am. Chem. Soc., 112, 2998 (1990), J. Org. Chem., 56, 2911 (1991)], seguido de reacción con reactivo de Grignard, alquil-litio y similares, para proporcionar una metilcetona (2-3), seguido por la preparación de un halogenometilcetona (2-4) por un agente de halogenación y a continuación, una reacción de alquilación de la halogenometilcetona (2-4) y un cetoéster-β (2-5). Como agente de halogenación se puede utilizar N,N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida, bromo, cloro y similares y es preferible bromo. Como disolvente de reacción para la reacción de alquilación antes mencionada, se pueden utilizar disolventes alcohólicos como etanol y metanol, disolventes éter como tetrahidrofurano, o disolventes polares como N,N-dimetilformamida y son preferibles el etanol y el metanol. Además, con respecto a la reacción de alquilación presente, es preferible llevarla a cabo en presencia de una base y son preferibles como base etóxido de sodio, metóxido de sodio e hidruro de sodio.

El derivado de anilina (2) utilizado en el [Esquema 1] es un producto comercializado o se puede producir mediante cada una de las rutas que se muestran en el siguiente Esquema [3].



(aquí, R^{6a} representa un grupo alquilo C1-C3 o un grupo halógeno-alquilo C1-C3, R^{6b} representa un grupo halógeno, R^{7b} representa un grupo alquilo C1-C4 o un grupo arilo y R^4 representa lo mismo que se describe anteriormente.)

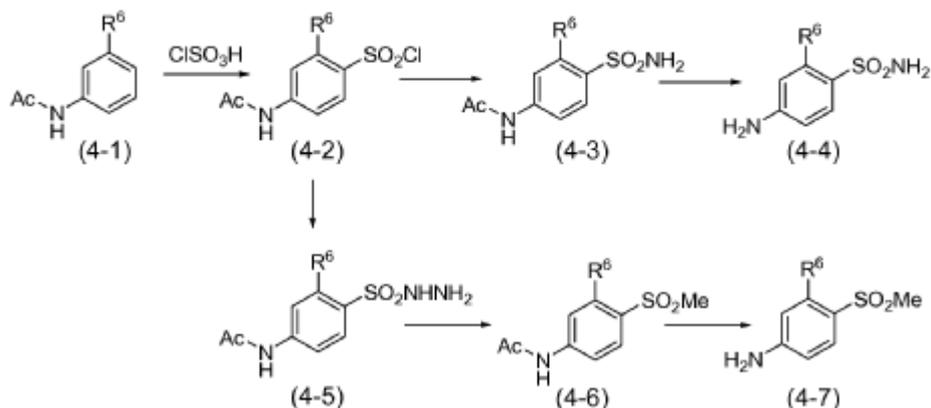
5 Como se muestra en (la ruta 3A) del [Esquema 3], el compuesto (3A-3), que es un derivado de anilina, se puede producir por nitración de compuesto (3A-1) con un procedimiento conocido, seguido por reducción catalítica. Como catalizador usado para la reducción catalítica, se pueden mencionar paladio-carbono, óxido de platino o hidróxido de paladio y son preferibles hidróxido de paladio-carbono o paladio. Como disolvente de reacción para la reducción catalítica, se pueden mencionar disolventes alcohólicos como etanol y metanol, disolventes éter como tetrahidrofurano y es preferible etanol o metanol. La presión de hidrógeno está en el intervalo de presión normal a 10 MPa y es preferible la presión normal a 1,5 Mpa. La temperatura de reacción para la reducción catalítica está en el intervalo de 0 a 100 °C y preferentemente en el intervalo de 20 a 60 °C. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 3 a aproximadamente 24 horas.

15 Como se muestra en (Ruta 3B) del [Esquema 3], el compuesto (3B-4) que es un derivado de anilina se puede producir por alquilación y descarboxilación del compuesto (3B-1) mediante el procedimiento descrito en el documento de patente (documento WO 1996 / 23754) para proporcionar el compuesto (3B-3) y, a continuación, llevar a cabo la reducción catalítica del compuesto (3B-3). Se pueden utilizar como agente de alquilación, ésteres de ácido α -haloacético y preferentemente se puede mencionar éster etílico del ácido bromoacético, metil éster del ácido bromoacético, metil éster del ácido clorodifluoroacético. En la reducción catalítica, las condiciones de catalizador, disolvente de reacción y reacción descritas en la anilina (3A-3) de la (Ruta 3A) se pueden aplicar correspondientemente.

20 Como se muestra en (Ruta 3C) del [Esquema 3], el compuesto (3C-3) que es un derivado de anilina, se puede producir por la preparación de difluorometilo derivado (3C-2) por benzaldehído (3C-1) y un agente de fluoración, seguido por reducción catalítica del grupo nitro del derivado difluorometilo (3C-2). Como agente de fluoración, se puede utilizar dimetilaminosulfuro trifluoruro de azufre (DAST), bis (2-metoxietil) trifluoruro de aminosulfuro (BAST) y similares y es preferible DAST. En la reducción catalítica, las condiciones de catalizador, disolvente de reacción y de reacción descritas en anilina (3A-3) de la (Ruta 3A) se pueden aplicar correspondientemente.

25 El derivado de anilina (4) utilizado en el [Esquema 1] es un producto comercializado o se puede producir mediante el procedimiento que se muestra en el siguiente [Esquema 4].

[Esquema 4]

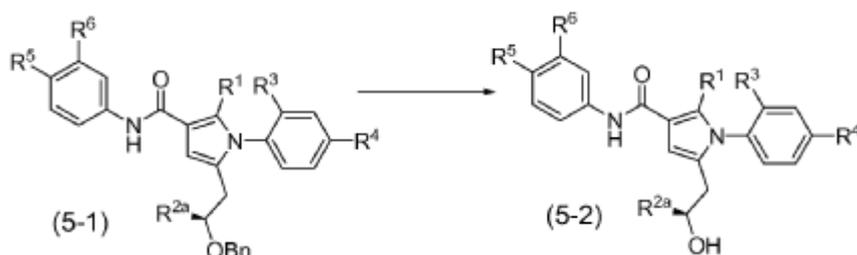


(aquí, Ac representa un grupo acetilo, y R⁶ representa lo mismo que lo descrito anteriormente.)

Un derivado de sulfonamida (4-4) se puede producir a partir del compuesto (4-1) de conformidad con el procedimiento descrito en el Esquema 23 del documento de patente (documento WO 2006/012642). Además, el compuesto (4-7) que es un derivado de alquilsulfonilanilina, se puede producir a partir del compuesto (4-2) que es un derivado de clorosulfonylo, por medio del compuesto (4-5) y el compuesto (4-6) de conformidad con el procedimiento de Ballini, R. et al [Tetrahedron, 45, 6791 (1989)].

El compuesto (5-1) se muestra en la [Esquema 1], que es un derivado de fórmula (I), se puede convertir en un derivado de alcohol (5-2) mediante la realización de una reacción de desprotección si es necesario.

10 [Esquema 5]



(aquí, Bn representa un grupo bencilo, R^{2a} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C2; y R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan lo mismo que lo descrito anteriormente.)

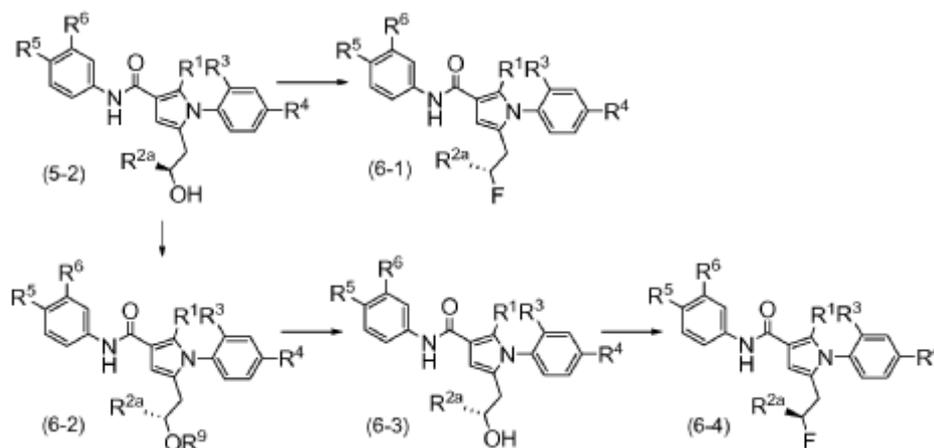
15 Como un grupo protector utilizado para el compuesto (5-1), que es un derivado protegido de alcohol, un grupo protector que se usa generalmente cuando se pueden utilizar alcoholes de protección y se puede mencionar preferentemente un grupo bencilo. Además, con respecto a la selección de un grupo protector y las condiciones para la introducción y la escisión del grupo protector, se puede referir a los documentos descritos en los libros de evaluación, como Protective Groups in Organic Synthesis (TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1999).

20 Para la desprotección del grupo bencilo, se pueden utilizar las condiciones generales de desprotección para el grupo bencilo y preferentemente la reducción catalítica, el tratamiento ácido y tribromuro de boro. Como catalizador, el disolvente de reacción y las condiciones de reacción utilizadas en la reducción catalítica, se pueden aplicar correspondientemente el catalizador, el disolvente de reacción y las condiciones de reacción descritas en la (ruta 3A) del [Esquema 3]. Como ácido utilizado en el tratamiento ácido, se pueden utilizar ácidos como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluorometanosulfónico y, preferentemente, ácido trifluorometanosulfónico. Como disolvente de reacción, la reacción también se puede llevar a cabo en ausencia de un disolvente, mientras que se pueden usar los disolventes hidrocarburo halogenados como cloruro de metileno, disolventes de hidrocarburos como tolueno, disolventes de éter como tetrahidrofurano y similares y preferentemente cloruro de metileno. La temperatura de reacción, que está en el intervalo de 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente, preferentemente en el intervalo de temperatura ambiente hasta el punto de ebullición del disolvente. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 24 horas. En el caso de la reacción con tribromuro de boro, son preferibles como disolvente de reacción los disolventes de hidrocarburo halogenado como cloruro de metileno. La temperatura de reacción está en el intervalo de -70 °C a la temperatura ambiente, preferentemente -40 °C a la temperatura ambiente. El tiempo de reacción es generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 24

horas.

El [Esquema 6] muestra un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (I) que tiene un grupo fluoroalquilo C1-C4 como R².

[Esquema 6]



5

(Aquí, R¹, R^{2a}, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan lo mismo que lo descrito anteriormente.)

El compuesto (6-1), que es un derivado fluoroalquilpirrolo que tiene un carbono asimétrico, se puede producir por fluoración del compuesto (5-2) que es un derivado de alcohol. Además, el compuesto (6-4), que es un estereoisómero del compuesto (6-1), se puede producir a través de la reacción Mitsunobu del compuesto (5-2).

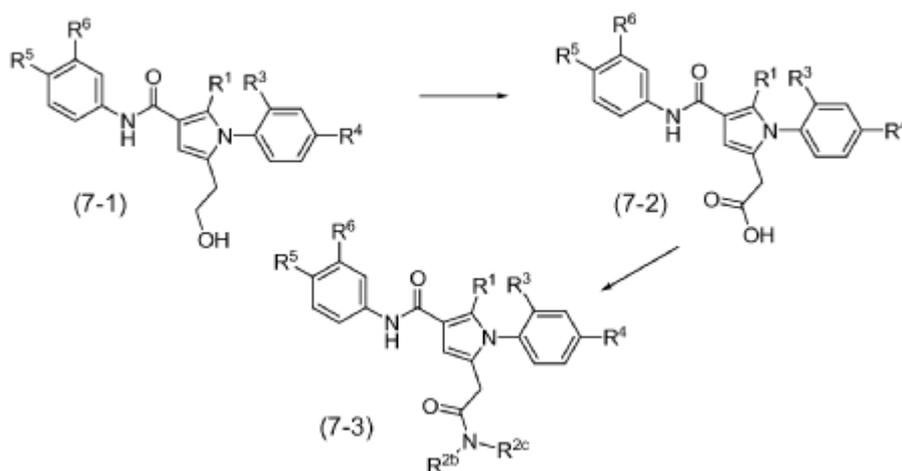
10 Como agente de fluoración, son preferibles trifluoruro de dimetilaminosulfuro (DAST) y trifluoruro de bis (2-metoxietil) aminosulfuro (ESTOPA).

En la reacción de Mitsunobu, puede utilizarse una combinación de trialquilfosfina, triarilfosfina y éster de ácido azodicarboxílico, o reactivo de Tsunoda y similares y preferentemente una combinación de trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo. En tal caso, el ácido carboxílico utilizado es preferentemente ácido 4-nitrobenzoico y similares. Como disolvente de reacción, son preferibles disolventes de éter como tetrahidrofurano.

15

El [Esquema 7] muestra un procedimiento de producción de un compuesto de fórmula (I) que tienen un grupo carbamoil-alquilo C1-C2 como R².

[Esquema 7]



20 (Aquí, R^{2b} y R^{2c} son los mismos o diferentes el uno del otro y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C3 y R¹, R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representan lo mismo que lo descrito anteriormente.)

El compuesto (7-3), que es un derivado carbamoil-alquilo C1-C2, se puede producir por oxidación del compuesto (7-1) para proporcionar el compuesto (7-2), que es un derivado de ácido carboxílico, y posteriormente llevar a cabo la condensación con aminas o sales de estos. Como reacción de oxidación se puede utilizar una reacción de una sola etapa o de dos etapas de oxidación que se sabe produce un ácido carboxílico de un derivado de

alcohol. Preferentemente, como procedimiento en el que un ácido carboxílico se produce por dihidrogenofosfato de sodio se pueden mencionar 2-metil-2-buteno y clorito de sodio, después de producir un derivado de aldehído por oxidación de Dess-Martin [J. Am. Chem. Soc. 100, 300 (1978), J. Am. Chem. Soc. 101, 5294 (1979)].

5 En la reacción de condensación, se puede utilizar un agente de condensación utilizado en general de reacción de formación de amida y una combinación de sal de hidrocloreuro de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (carbodiimida soluble en agua) y es preferible monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol.

10 Los atropisómeros en la presente invención son isómeros estructurales basados en una quiralidad axial o facial, que surge de la rotación restringida intramolecular. El compuesto que tiene la fórmula general (I) de la presente invención tiene dos atropisómeros que se derivan de asimetría axial que surge de restricción de la rotación del enlace que conecta el grupo fenilo que tiene un grupo R³ como sustituyente y el anillo de pirrol sustituido, debido a impedimento estérico. Con respecto a los atropisómeros de la presente invención, en caso en el que el compuesto que tiene la fórmula general (I) tenga isómeros que surgen de un carbono asimétrico y similares, significa cualquiera de un par de atropisómeros que existen para cada uno de tales compuestos isoméricos. Se prefiere el atropisómero que tenga una muy buena actividad farmacológica/farmacocinética, estabilidad, cinética interna, seguridad y similares y tenga propiedades preferibles como medicamento.

15 La presente invención comprende, entre los atropisómeros existentes para el compuesto de la fórmula general (I), el atropisómero que tiene actividad farmacológica preferible o muy buena y/o actividad farmacocinética, estabilidad, cinética interna, seguridad y similares y tiene propiedades preferibles como un medicamento. Sin embargo, la presente invención también comprende compuestos/composiciones enriquecidas en el atropisómero que tiene las propiedades preferibles como un componente principal, o también incluye una mezcla con el otro atropisómero en cualquier relación, siempre y cuando que demuestre tales propiedades preferibles. En compuestos y composiciones enriquecidas en el atropisómero que tiene propiedades muy buenas y/o preferidas, el atropisómero que tiene tales propiedades está presente en mayor concentración que los otros atropisómeros. Preferentemente, el atropisómero preferido comprende más de un 50%, un 60%, un 70%, un 80%, un 90%, un 95%, un 98% o un 99% de los atropisómeros de la misma estructura. En una realización preferida, los atropisómeros de la misma estructura que no sea el atropisómero preferido son indetectables.

Los procedimientos de separación y purificación para los atropisómeros producidos por los procedimientos anteriormente mencionados incluyen, por ejemplo, cromatografía, aunque el procedimiento no se limita a ella.

A continuación se describirán los detalles de un procedimiento de resolución óptica general mediante cromatografía.

30 En el procedimiento de resolución óptica que utiliza cromatografía, cuando se utiliza como portador una fase estacionaria que incorpora un elemento asimétrico unido con un derivado tal como el azúcar, el tiempo de retención de la cromatografía pasa a ser diferencial, permitiendo de este modo la resolución. Mediante el uso de esta propiedad, la resolución directa puede llevarse a cabo mediante el uso de la cromatografía líquida de alta resolución. Las columnas quirales incluyen, por ejemplo, CHIRALPAK AD-H, CHIRALCEL OJ-HR (DAICEL), etc.

35 En caso en de utilizar el atropisómero de la presente invención como medicamento, el atropisómero del compuesto que tiene la fórmula general anteriormente mencionada (I) se puede administrar como tal (o una composición enriquecida en aquel atropisómero), o este (o un compuesto/composición enriquecida con él) se puede mezclar con un excipiente adecuado, diluyente y similares que son farmacológicamente aceptables y administrarse por vía oral como comprimido, cápsula, gránulos, polvos, jarabe y similares, o se pueden administrar por vía parenteral como inyección, supositorio, preparación adhesiva o preparación externa.

Estas preparaciones farmacéuticas se producen a través de procedimientos conocidos utilizando aditivos como excipientes, lubricantes, aglutinantes, desintegrantes, emulsionantes, estabilizantes, correctivos y diluyentes.

45 La presente invención también comprende procedimientos de inhibición de la actividad del receptor mineralocorticoide, tanto *in vitro* como *in vivo*, procedimiento que comprende poner en contacto el receptor mineralocorticoide con una cantidad inhibidora eficaz del compuesto de la invención. En una forma de realización preferida, el receptor está en una célula. Preferentemente, la célula está dentro de un cuerpo animal, preferentemente un cuerpo humano. Tales procedimientos son útiles, independientemente de cualquier efecto terapéutico, para estudiar el papel del receptor mineralocorticoide en los procesos biológicos *in vitro* e *in vivo*.

50 La presente invención también comprende un procedimiento de prevención o tratamiento de una afección o enfermedad mediada por el receptor mineralocorticoide. Tales condiciones o enfermedades incluyen, por, ejemplo, la hipertensión, la angina de pecho, el síndrome coronario agudo, la insuficiencia cardiaca congestiva, la nefropatía, inclusive la nefropatía diabética, la arteriosclerosis, el infarto cerebral, la fibrosis, el aldosteronismo primario y el edema. Los procedimientos de prevención y/o tratamiento comprenden administrar al animal (preferentemente un ser humano) una cantidad eficaz de un compuesto de la invención (solo o en una composición farmacéutica). Como se usa en la presente, "tratamiento" abarca tanto los tratamientos curativos, como paliativos.

La cantidad de dosificación varía en función de los síntomas, la edad y similares, la dosis en el caso de la

5 administración oral para un ser humano adulto es de 0,02 mg / kg (preferentemente 0,1 mg / kg) por dosis como límite inferior a 100 mg / kg (preferentemente 10 mg / kg) por dosis como límite superior y la dosis en el caso de la administración parenteral es de 0,002 mg / kg (preferentemente 0,01 mg / kg) por dosis como límite inferior a 10 mg / kg (preferentemente 1 mg / kg) por dosis como límite superior y las dosis se pueden administrar de una a seis veces por día en función de los síntomas.

El atropisómero de los compuestos de la invención que tiene farmacológica preferida y/o actividad farmacocinética puede determinarse e identificarse usando los procedimientos descritos en la presente y/o conocidos por los entendidos en la técnica.

EJEMPLOS

10 A continuación se explicará la presente invención específicamente con referencia a los Ejemplos Comparativos, Ejemplos y Ejemplos de Ensayo; sin embargo, la presente invención no se limita de forma alguna a estos. Como se usa en la presente, "referencial" y "comparativo" se utilizan indistintamente.

15 En la presente, los símbolos "RMN" y "MS" en los ejemplos significan respectivamente "resonancia magnética nuclear" y "espectroscopia de masas". La relación de disolvente para la elución descrito en la porción de separación y purificación usando cromatografía se refiere a la relación de volumen, a menos que se indique lo contrario. "RMN" significa ¹H-NMR a menos que se indique lo contrario, el contenido del paréntesis muestra el disolvente para la medición y TMS (tetrametilsilano) como estándar interno para todos los casos. Además, "Cálculo Analítico para FÓRMULA RACIONAL" y "necesario", respectivamente, un valor calculado para el análisis elemental y de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) y se proporcionó el valor medido después de "encontrado". Además, en la cromatografía líquida de alto rendimiento, se llevaron a cabo el análisis y la purificación mediante el uso de cualquiera de las siguientes condiciones de LC1 a LC10.

LC1: (analítica)

25 Instrumento: SHIMADZU sistema CLASE-VP (LC-IOADV / SCL-IOAVP / SPD-MIOAVP / CTOIOACVP / DGU12A), columna quiral: CHIRALPAK AS-H (0,46 cm x 25 cm), horno: 40 ° C, velocidad de flujo: 1,0 ml / min, detección: UV (254 nm).

LC2: (analítica)

Instrumento: SHIMADZU sistema CLASE-VP (LC-IOADV / SCL-IOAVP / SPD-MIOAVP / CTOIOACVP / DGU12A), columna quiral: CHIRALPAK AD-H (0,46 cm x 25 cm), horno: 40 ° C, velocidad de flujo: 1,0 ml / min, detección: UV (254 nm).

30 LC3: (preparativa)

Instrumento: sistema de clases-VP Shimadzu (LC-8A / SCL-IOAVP / SIL-IOAPIC / SPD-10AVP / FRC-IOA) columna quiral: CHIRALPAK AS-H (2 cm x 25 cm) del horno: la temperatura ambiente, el flujo tasa: 20,0 ml / min, detección: UV (254 nm).

LC4: (preparativa)

35 Instrumento: sistema de clases-VP SHIMADZU (LC-8A / SCL-IOAVP / SIL-IOAP / SPD-10AVP / FRC-IOA); columna quiral: CHIRALPAK AD-H (2 cm x 25 cm), horno: la temperatura ambiente, el flujo tasa: 20,0 ml / min, detección: UV (254 nm).

LC5: (analítica)

40 Instrumento: sistema de clases-VP SHIMADZU (LC-20AD / SCL-IOAVP / SPD-M20A / FCV-14AH / DGU-20A5); columna quiral: CHIRALPAK AD-H (0,46 cm x 25 cm), horno: la temperatura ambiente, el flujo índice: 0,5-0,8 ml / min, detección: UV (254 nm).

LC6: (preparativa)

45 Instrumento: sistema de clases-VP SHIMADZU (LC-8A / SCL-IOAVP / SIL-IOAVP / SPD-10AVP / FRC-IOA); columna quiral: CHIRALPAK AD-H (2 cm x 25 cm), horno: la temperatura ambiente, el flujo Tasa: 7,0 ml / min, detección: UV (254 nm).

LC7: (analítica)

Instrumento: sistema de clases-VP SHIMADZU (LC-20AD / SCL-IOAVP / SPD-M20A / FCV-14AH / DGU-20A5);

Columna quiral: Chiralpak OJ-H (0,46 cm x 25 cm), horno: 0,5 ml / min, detección: UV (254 nm) de temperatura ambiente, velocidad de flujo.

LC8: (preparativa)

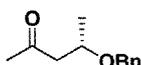
Instrumento: sistema de clases-VP SHIMADZU (LC-8A / SCL-IOAVP / SIL-IOAVP / SPD-10AVP / FRC-IOA); columna quiral: CHIRALPAK OJ-H (2 cm x 25 cm), horno: la temperatura ambiente, el flujo Tasa: 7,0 ml / min, detección: UV (254 nm).

5 LC9: (analítica)

Instrumento: sistema de clases-VP SHIMADZU (LC-20AD / SCL-IOAVP / SPD-M20A / FCV-14AH / DGU-20A5); columna quiral: CHIRALPAK AS-H (0,46 cm x 25 cm), horno: la temperatura ambiente, el flujo tasa: 0,5 ml / min, detección: UV (254 nm).

LC10: (preparativa)

10 Instrumento: sistema SHIMADZU CLASE-VP (LC-8A / SCL-IOAVP / SIL-IOAVP / SPD-10AVP / FRC-IOA); columna quiral: CHIRALPAK AS-H (2 cm x 25 cm), horno: la temperatura ambiente, el flujo Tasa: 7,0 ml / min, detección: UV (254 nm). (Ejemplo Comparativo 1) (4S)-4-(benciloxi) pentan-2-ona



15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de éster etílico del ácido (S)-(+)-3-hidroxi-butírico (100 g, 0,76 mol) en cloruro de metileno (1,0 L), se agregaron poco a poco 2, 2, 2-tricloroacetoimidato de bencilo (381 g, 1,5 moles) y ácido trifluorometanosulfónico (6,7 ml, 76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se filtró y después el líquido madre se lavó sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se agregó hexano al residuo y después el sólido se filtró de nuevo, el disolvente del líquido madre se separó por destilación bajo presión reducida para proporcionar éster etílico del ácido (3S)-3-(benciloxi) butanoico (339 g) como una mezcla. El presente compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

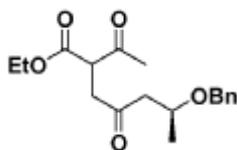
20 A una solución del acetato anterior éster etílico del ácido (3S)-3-(benciloxi) butanoico (339 g) en 1,4-dioxano (1,5 L), se agregó una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N (0,75 L, 1,5 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la reacción, el disolvente se separó por destilación a presión reducida y después la fase acuosa se lavó con éter dietílico, se agregó ácido clorhídrico concentrado (0,14 L) para acidificarla. Después de que se extrajo con acetato de etilo, se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y después se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar ácido (3S)-3-(benciloxi) butanoico (254 g) como una mezcla. El presente compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del ácido (3S)-3-(benciloxi)butanoico (225 g) en DMF (1,5 L), se agregaron sucesivamente hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (111 g, 1,1 mol) y trietilamina (0,32 ml, se agregaron 2,3 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Posteriormente, se agregaron 1-hidroxibenzotriazol (112 g, 0,83 mol) y 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (160 g, 0,83 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se extrajo con éter dietílico. Después de lavar sucesivamente con ácido clorhídrico 1N, agua, una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar (3S)-3-(benciloxi)-N-metoxi-N-metilbutanamida (196 g) como una mezcla. El presente compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

30 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de la (3S)-3-(benciloxi)-N-metoxi-N-metilbutanamida (196 g) anterior en THF (1,5 L), se agregó gradualmente una solución 3M de bromuro de metil éter de magnesio/dietilo (0,38 ml, 1,1 moles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2N y después se separó el THF por destilación a presión reducida y se extrajo con éter dietílico. Después de lavar sucesivamente con agua, una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar un producto bruto. Esto se purificó por destilación a presión reducida para proporcionar un compuesto del título (44 g) como un aceite.

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,25 (5H, m), 4,57 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,08-4,00 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J = 15,8, 7,2 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 15,9, 5,4 Hz), 2,16 (3H, s), 1,24 (3H, d, J = 6,2 Hz).

40 (Ejemplo Comparativo 2) éster etílico del ácido (6S)-2-acetil-6-(benciloxi)-4-oxoheptanoico



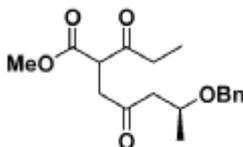
5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto (54 g, 0,28 moles) del Ejemplo Comparativo 1 en metanol (0,28 L), se agregó gradualmente una solución de bromo (14 ml, 0,28 mmol) en metanol (45 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa 1M se agregó para detener la reacción y después el metanol se separó por destilación a presión reducida, se extrajo con éter dietílico. Después de lavar sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Posteriormente, se agregó ácido sulfúrico 1M (0,42 L, 0,42 mol) a una solución del residuo en THF (0,84 L) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la reacción, el THF se separó por destilación a presión reducida y se extrajo con éter dietílico. Después de lavar sucesivamente con agua, una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturado y salmuera saturada se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar (4S)-4-(benziloxi)-1-bromopentan-2-ona (75 g, 99%) como una mezcla.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38-7,28 (5H, m), 4,58 (1H, d, $J = 11,3$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 4,8 a 4,3 (1H, m), 3,93 (2H, s), 2,94 (1H, dd, $J = 15,7, 7,9$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 15,5, 4,9$ Hz), 1,27 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

15 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de acetoacetato de etilo (1,0 g, 7,7 mmol) en etanol (30 ml), se agregó gradualmente una solución al 20% de etóxido de sodio / etanol (3,1 ml, 7,7 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, bajo enfriamiento con hielo, se agregó gradualmente una solución del anterior (4S)-4- -2-ona-1-bromopentan (benziloxi) (2,1 g, 7,7 mmol) en etanol (6,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la reacción, el etanol se separó por destilación a presión reducida y se agregó ácido clorhídrico (0,20 L) para acidificarla. Después de que se extrajo con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua, una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano, 1:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (1,6 g, 65%) como un aceite.

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38-7,25 (5H, m), 4,55 (1H, dd, $J = 9,4, 1,6$ Hz), 4,44 (1H, dd, $J = 11,8, 3,5$ Hz) 4,21 a 4,16 (2H, m), 4,05-3,98 (2H, m), 3,18-3,10 (1H, m), 2,98-2,91 (1H, m), 2,84-2,78 (1H, m), 2,55-2,49 (1H, m), 2,34 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,29 a 1,23 (6 H, m).

(Ejemplo comparativo 3) Metil éster del ácido (6S)-6-(benziloxi)-4-oxo-2- propionilheptanoico

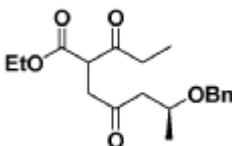


30 Después de preparar (4S)-4- (benziloxi)-1-bromopentan-2-ona (15 g, 52 mmoles) a partir del compuesto del Ejemplo Comparativo 1 mediante un procedimiento similar al Ejemplo Comparativo 2, que se hizo reaccionar con metil éster de ácido 3-oxo-pentanoico (6,5 ml, 52 mmoles) para proporcionar el compuesto del título (7,8 g, 47%).

35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38-7,25 (5H, m), 4,55 (1H, d, $J = 11,3$ Hz), 4,44 (1H, dd, $J = 11,3, 3,4$ Hz), 4,04-3,99 (2H, m), 3,72 (3H, d, $J = 2,4$ Hz), 3,22-3,11 (1H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,84-2,60 (3H, m), 2,55-2,47 (1H, m), 1,23 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,9-1,5 (3H, m).

EM (FAB) m/z : 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Éster etílico del ácido (benziloxi)-4-oxo-2-propionilpentanoico (Ejemplo Comparativo 4)

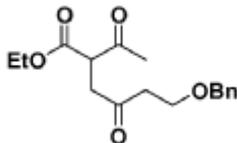


40 El compuesto del título se obtuvo a partir del compuesto del Ejemplo Comparativo 1 mediante un procedimiento similar al Ejemplo Comparativo 2.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,35-7,25 (5H m), 4,55 (1H, dd, $J = 0,8, 11,2$), 4,44 (1H, dd, $J = 4,0, 11,2$), 4,21-4,14

(2H, m), 4,04-3,98 (2H, m), 3,20-3,10 (1H, m), 2,99-2,92 (1H, m), 2,84-2,60 (3H, m), 2,55-2,48 (1H, m), 1,28 a 1,22 (6 H, m), 1,9-1,5 (3H, m).

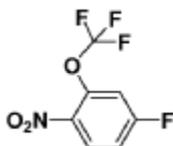
(Ejemplo Comparativo 5) Etil éster de ácido 2-acetil-6-(benciloxi)-4-oxohexanoico



5 Después de preparar 4-(benciloxi)-1-bromobutan-2-ona [¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,29 (5H, m), 4,51 (2H, s), 3,95 (2H, s), 3,77 (2H, t, J = 6,1 Hz), 2,92 (2H, t, J = 6,1 Hz)] mediante un procedimiento similar al Ejemplo comparativo 2 usando 4-(benciloxi)butan-2-ona (61 g, 0,34 moles) como material de partida, el compuesto del título (61 g, 67%) se obtuvo como un aceite.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,28 (5H, m), 4,50 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 8,2, 5,9 Hz), 3,76-3,70 (2H, m), 3,16 (1H, dd, J = 18,4, 8,2 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 18,4, 5,9 Hz), 2,75 (2H, td, J = 6,3, 2,0 Hz), 2,35 (3H, s), 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz).

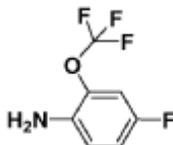
(Ejemplo Comparativo 6) 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometoxi) benceno



15 Ácido nítrico fumante (20 ml) se agregó por goteo a ácido sulfúrico concentrado (40 ml) bajo enfriamiento (-10 °C) y posteriormente, se agregó 1-fluoro-3 (trifluorometoxi)benceno (15 g, 83 mmol) a la mezcla a -10 °C y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Después se agregó en agua con hielo a la mezcla para detener la reacción y se extrajo con diclorometano. Después que la capa orgánica obtenida se lavó con una solución de hidróxido de sodio acuoso y agua y se secó con sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, la solución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100:0-97:3, hexano: acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, 16%) como un aceite.

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,10 (1H, dd, J = 5,5, 9,4 Hz), 7,23-7,15 (2H, m).

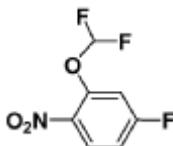
(Ejemplo comparativo 7) 4-fluoro-2-(trifluorometoxi)anilina



25 A una solución del compuesto del Ejemplo Comparativo 6 (3,1 g, 14 mmoles) en etanol (80 ml), se agregó 10% de paladio-carbono (1,0 g) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la reacción, se filtró a través de Celite y se concentró la solución. A continuación, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (05:01-02:03, hexano: acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (1,9 g, 71%) como un aceite.

30 ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (1H, dt, J = 2,9, 8,8 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 5,4, 8,8 Hz), 3,87-3,57 (2H, s amplio).

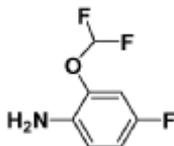
(Ejemplo Comparativo 8) 2-(difluorometoxi)-4-fluoro-1-nitrobenceno



35 A una solución de 5-fluoro-2-nitrofenol (3,1 g, 20 mmoles) en DMF (40 ml), se agregaron sucesivamente carbonato de potasio (4,2 g, 30 mmol) y metil éster del ácido clorodifluoroacético (3,2 ml, 30 mmol) a temperatura ambiente. Posteriormente, la temperatura de la mezcla se elevó a 100 °C y la mezcla se agitó durante 2 horas. La

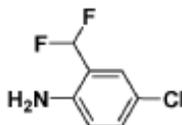
mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua (100 ml) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con éter dietílico (200 ml) una vez. La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (100 ml) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml) y después se secó con sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (3,1 g, rendimiento: 75%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,03 (1H, dd, $J = 9,0, 5,9$ Hz), 7,17 a 7,6 (2H, m), 6,65 (1H, t, $J = 72,3$ Hz).

(Ejemplo Comparativo 9) 2-(difluorometoxi)-4-fluoroanilina



A una solución del compuesto (1,0 g, 4,8 mmol) del Ejemplo Comparativo 8 en etanol (25 ml), se agregó paladio-carbono (0,51 g). El interior del sistema era una atmósfera de hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (0,79 g, rendimiento: 92%).

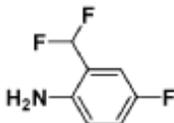
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,86-6,69 (3H, m), 6,47 (1H, t, $J = 73,5$ Hz), 3,71 (2H, s). (Ejemplo comparativo 10) 4-cloro-2-(difluorometil) anilina



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 5-cloro-2-nitro-benzaldehído (6,0 g, 32 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), se agregó gradualmente trifluoruro de dietilaminoazufre (5,0 ml, 38 mmoles) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó salmuera saturada para detener la reacción y después el sólido precipitado se filtró, el líquido madre se extrajo con cloruro de metileno. Después se secó con sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar 4-cloro-2-(difluorometil)-1-nitrobenzoceno (6,0 g) como producto crudo. El presente compuesto se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional. Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del 4-cloro-2-(difluorometil)-1-nitrobenzoceno anterior (6,0 g) en etanol (0,10 L), se agregaron sucesivamente dihidrato de cloruro estannoso (28 g, 0,13 moles) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de la reacción, el etanol se separó por destilación a presión reducida y una solución de hidróxido de sodio acuoso 5 M se agregó bajo enfriamiento con hielo para hacerlo básico. A continuación, se extrajo con acetato de etilo y después se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano, 1:3, v/v) para proporcionar el compuesto del título (4,2 g, 76%) como un sólido.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,24-7,18 (2H, m), 6,67 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,57 (1H, t, $J = 55,1$ Hz) = 4,06 (2H, s amplio).

(Ejemplo comparativo 11) 2-(difluorometil)-4-fluoroanilina



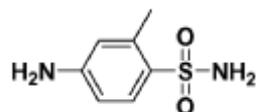
Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de 5-fluoro-2-nitro-benzaldehído (6,0 g, 36 mmol) en cloruro de metileno (40 ml), se agregó gradualmente bajo enfriamiento con hielo trifluoruro de dietilaminoazufre (5,6 ml, 43 mmoles) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se agregó salmuera saturada para detener la reacción y después el sólido precipitado se filtró y el líquido madre se extrajo con cloruro de metileno. Después se secó con sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano, 1:6, v/v) para proporcionar 2-(Difluorometil)-4-fluoro-1-nitrobenzoceno (5,9 g, 87%) como un aceite.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,26 (1H, dd, $J = 9,0, 4,7$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 7,41 (1H, t, $J = 54,7$ Hz), 7,37-7,33 (1H, m). LRMS (EI) m/z : 191 $[\text{M}]^+$.

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del 2-(difluorometil)-4-fluoro-1-nitrobenzoceno anterior (5,9 g, 31 mmoles) en etanol (0,10 L), se agregaron sucesivamente bajo enfriamiento con hielo dihidrato de cloruro estannoso (28 g, 0,12 moles) y ácido clorhídrico concentrado (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la reacción, el etanol se separó por destilación a presión reducida y se agregó bajo enfriamiento con hielo una solución de hidróxido de sodio acuoso 5 M para hacerlo básico. A continuación, se extrajo con éter dietílico y después se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano, 1:4, v/v) para proporcionar el compuesto del título (3,0 g, 60%) como un aceite.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,04-6,95 (2H, m), 6,70 (1H, dd, J = 9,0, 4,3 Hz), 6,60 (1H, t, J = 55,3 Hz), 3,89 (2H, s amplio). EM (EI) m/z: 161 [M]⁺.

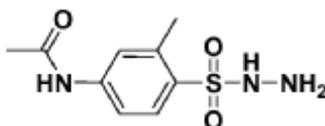
(Ejemplo comparativo 12) 4-Amino-2-metilbencenosulfonamida



A ácido clorosulfúrico (20 ml, 302 mmol), se agregó m-acetotoluidina (10 g, 67 mmol) a temperatura ambiente durante 20 minutos y posteriormente la mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante 8 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se agregó hielo (50 g) a la mezcla de reacción y el sólido producido se recogió mediante la eliminación de una capa acuosa por decantación. Posteriormente, el sólido obtenido se lavó con agua (50 ml) para obtener un producto bruto. Una solución del producto bruto obtenido en THF (50 ml) se enfrió a 0 °C y se agregó agua de amoníaco concentrado (20 ml). Posteriormente, la temperatura de la mezcla se elevó a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró, se agregó agua (100 ml) al sólido obtenido y la filtración se llevó a cabo para proporcionar un producto crudo. A una solución del producto bruto obtenido en etanol (200 ml), se agregó ácido clorhídrico 6N (200 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se agregó cloruro de metileno (200 ml) al sólido obtenido y la filtración se llevó a cabo para proporcionar el compuesto del título (7,1 g, rendimiento: 48%).

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8,07 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,34-7,27 (2H, m), 2,70 (3H, s).

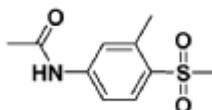
(Ejemplo Comparativo 13) N-[4-(Hidrazinosulfonil)-3-metilfenil]acetamida



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a 3-acetotoluidina (5,0 g, 34 mmoles) se agregó gradualmente ácido clorosulfúrico (10 ml, 0,15 moles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 10 horas. Después de la reacción, se agregó hielo a la mezcla para detener la reacción bajo enfriamiento con hielo y se separó una fase acuosa. A una suspensión del residuo en THF (0,10 L), se agregó gradualmente monohidrato de hidracina (5,1 ml, 0,10 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de la reacción, el THF se separó por destilación a presión reducida. A continuación, el sólido producido se lavó con agua y éter diisopropílico y se secó para proporcionar el compuesto del título (3,5 g, 43%) como un aceite.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,22 (1H, s), 8,25-8,24 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,57-7,55 (2H, m), 4,07 (2H, d, J = 2,7 Hz), 2,52 (3H, s), 2,07 (3H, s). LRMS (FAB) m/z: 244 [M+H]⁺.

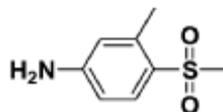
(Ejemplo comparativo 14) N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]acetamida



Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto (3,5 g, 14 mmol) del Ejemplo Comparativo 13 en etanol (40 ml), se agregaron a temperatura ambiente yoduro de metilo (4,5 ml, 72 mmol) y acetato de sodio (12 g, 0,14 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. Después de la reacción, el etanol se separó por destilación a presión reducida, se agregó acetato de etilo y se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada. A continuación, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano, 4:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 79%) como un sólido. (Bibliografía de referencia: Tetrahedron, 45, 679 (1989)).

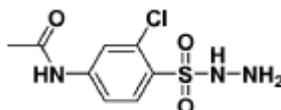
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 3,06 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,22 (3H, s). LRMS (EI) m/z: 227 $[\text{M}]^+$.

(Ejemplo comparativo 15) (metilsulfonyl)anilina-4-3-metilo



- 5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto (2,6 g, 11 mmol) del Ejemplo Comparativo 14 en etanol (30 ml), se agregó ácido clorhídrico concentrado (1,1 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de la reacción, el etanol se separó por destilación a presión reducida y una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N se agregó para hacerlo básico. A continuación, después de que el sólido producido se lavó con agua y éter diisopropílico, se secó para proporcionar el compuesto del título (1,8 g, 84%) como un sólido. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,80 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,56-6,53 (2H, m), 4,09 (2H, s amplio), 3,03 (3H, s), 2,59 (3H, s). LRMS (FAB) m/z: 186 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

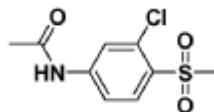
(Ejemplo Comparativo 16) N-[3-cloro-4-(hidrazinosulfonyl)fenil]acetamida



- 15 El compuesto del título (3,5 g, 43%) se preparó como un aceite a partir de 3'-cloroacetanilida (5,2 g, 31 mmol) mediante un procedimiento similar al Ejemplo Comparativo 13.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,46 (1H, s), 8,48 (1H, s amplio), 7,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 4,22 (2H, s), 2,10 (3H, s). LRMS (FAB) m/z: 264 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

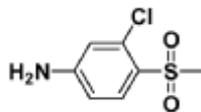
(Ejemplo Comparativo 17) N-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]acetamida



- 20 El compuesto del título (2,7 g, 81%) se preparó como un aceite a partir del compuesto (3,5 g, 13 mmol) del Ejemplo Comparativo 16 mediante un procedimiento similar al Ejemplo Comparativo 14.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,93 (1H, d, J 2,0 Hz), 7,87 (1H, s amplio), 7,47 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 3,27 (3H, S), 2,23 (3H, s). LRMS (EI) m/z: 247 $[\text{M}]^+$.

(Ejemplo comparativo 18) 3-cloro-4-(metilsulfonyl) anilina

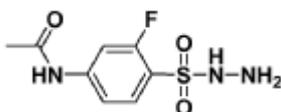


- 25 El compuesto del título (2,0 g, 90%) se preparó como un sólido a partir del compuesto (2,7 g, 11 mmol) del Ejemplo Comparativo 17 mediante un procedimiento similar al Ejemplo Comparativo 15.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,75 (1H, d, J 2,4 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz) 4,27 (2H, s amplio), 3,21 (3H, S).

- 30 LRMS (EI) m/z: 205 $[\text{M}]^+$.

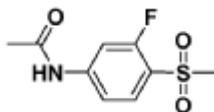
(Ejemplo Comparativo 19) N-[3-fluoro-4-(hidrazinosulfonyl)fenil]acetamida



El compuesto del título (2,5 g, 32%) se preparó a partir 3'-cloroacetanilida (5,0 g, 31 mmol) mediante un procedimiento similar al Ejemplo Comparativo 13.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10,51 (1H, s), 8,49 (1H, s), 7,75 (1H, dd, $J = 13,3, 2,0$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 7,38 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 4,23 (2H, s), 2,10 (3H, s).

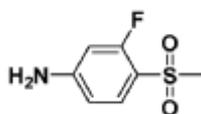
(Ejemplo comparativo 20) N-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]acetamida



- 5 El compuesto del título (1,8 g, 77%) se preparó a partir del compuesto (2,5 g, 10 mmol) del Ejemplo Comparativo 19 mediante un procedimiento similar al Ejemplo Comparativo 14.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,86-7,79 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,18 (1H, dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz), 3,22 (3H, s), 2,23 (3H, s).

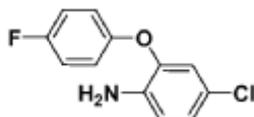
(Ejemplo comparativo 21) 3-fluoro-4-(metilsulfonyl)anilina



- 10 El compuesto del título (1,4 g, 80%) se preparó a partir del compuesto (1,8 g, 7,7 mmol) del Ejemplo Comparativo 20 mediante un procedimiento similar al Ejemplo Comparativo 15.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,67 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 6,47 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 6,41 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 4,34 (2H, s), 3,16 (3H, s).

- 15 (Ejemplo comparativo 22) 4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)anilina

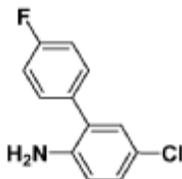


- 20 A una solución de 4-cloro-2-fluoro-nitrobenzoceno (3,0 g, 17,0 mmoles) en DMF (8,7 ml), se agregaron sucesivamente 4-fluorofenol (2,0 g, 17,9 mmol) y carbonato de potasio (2,46 g, 17,9 mmoles) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la reacción, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agregó acetato de etilo a la mezcla. Después la fase orgánica se lavó con agua (30 ml), en hidróxido de sodio (ac., 30 ml) y salmuera (20 ml) saturada y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar 4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-1-nitrobenzoceno en forma de un producto bruto. El compuesto obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

- 25 A una solución de 4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)-1-nitrobenzoceno (4,56 g, 17,0 mmol) y polvo de hierro (3,07 g, 55,0 mmoles) en etanol (20 ml), se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (AQ., 8,0 ml) y la mezcla se agitó a 90°C durante 30 minutos. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó acetato de etilo (30 ml). Después la fase orgánica se lavó con agua (30 ml), en hidróxido de sodio (ac., 30 ml) y salmuera (20 ml) saturada y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (3,62 g, 90%). El compuesto obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,15-6,89 (m, 5H), 6,75-6,73 (m, 2H), 3,85 (s amplio, 2H).

EM (EI) para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClFNO}$, encontrado 238,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

(Ejemplo Comparativo 23) 5-Cloro-4'-fluorobifenil-2-amina



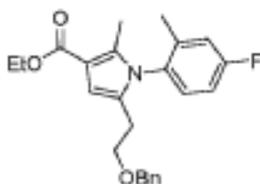
- 35 Al agua (2 ml) y dimetoxietano (20 ml), se agregaron ácido 5-cloro-2-nitrofenilborónico (3,27 g, 16,4 mmol), yodobenceno-1-fluoro-4 (3,65 g, 16,4 mmoles), tetraquis (trifenilfosfina) paladio (0,95 g, 0,82 mmol) y carbonato de potasio (6,81 g, 49,3 mmoles) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 60°C durante 2

horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó acetato de etilo (30 ml). Después la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera saturada (20 ml) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida para proporcionar 5-cloro-4-fluoro-2-nitrobifenil como un producto bruto. El compuesto obtenido se utilizó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

- 5 A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-nitrobifenilo anterior (4,20 g, 15,7 mmol) y polvo de hierro (2,75 g, 49,3 mmoles) en etanol (20 ml), se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (ac., 8,0 ml) y la mezcla se agitó a 90 ° C durante 30 minutos. Después de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó acetato de etilo (30 ml). Después de la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y se secó con sulfato de sodio. Después de la filtración y concentración, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano, 1:20-1:03, v/v) para proporcionar el compuesto del título (2,43 g, 11,0 mmoles, 67%).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,45 (dd, J = 8,4, 6,0 Hz, 2H), 7,27 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,98 (s amplio, 2H). EM (EI) para C₁₂H₉ClFN, encontrado 222,1 (M +H⁺).

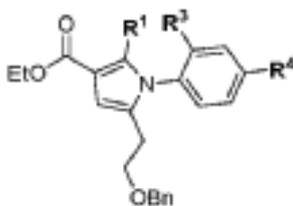
- 15 (Ejemplo Comparativo 28) Éster etílico del ácido 5-[2-(benciloxi) etil]-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



- 20 A una solución del compuesto (1,0 g, 3,3 mmol) del Ejemplo Comparativo 5 en ácido acético (5 ml), se agregó 4-fluoro-2-metilaniлина (0,38 ml, 3,4 mmol) y la mezcla se agitó a 100 ° C durante 10 horas. Se vertió 10 ml de agua en la mezcla de reacción y después la capa orgánica se extrajo con éter dietílico, se lavó con una solución acuosa de hidróxido de sodio en agua, una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (hexano-hexano: acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,87 g, 67%) como un aceite.

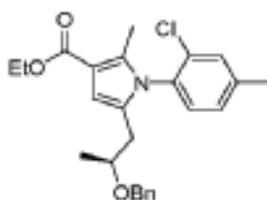
- 25 MS (ES⁺) m/z: 396 [M+H]⁺.

Los compuestos siguientes (Tabla 3) se prepararon de manera similar al (Ejemplo Comparativo 28).



(Tabla 3)						
Número de Ejemplo Comparativo ^R	R ¹	R ³	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR	
29	Me	Me	Cl	éster etílico del ácido 5-[2-(benciloxi)etil]-1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 412 [M+H] ⁺ .	
30	Me	Cl	F	éster etílico del ácido 5-[2-(benciloxi)etil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 416 [M+H] ⁺ .	
331	Me	Cl	Cl	éster etílico del ácido 5-[2-(benciloxi)etil]-1-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 432 [M+H] ⁺ .	
32	Me	CF ₃	H	éster etílico del ácido 5-[2-(benciloxi)etil]-2-metil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxílico	MS (FAB) m/z: 432 [M+H] ⁺ .	
33	Me	CF ₃	F	éster etílico del ácido 5-[2-(benciloxi)etil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 450 [M+H] ⁺ .	
34	Me	CF ₃	Cl	éster etílico del ácido 5-[2-(benciloxi)etil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,80 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,55 (1H, dd, J=8,6, 2,4 Hz) 7,40-7,24 (5H, m), 7,11 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,44 (1H, s), 4,45 (2H,s), 4,28 (2H, q, J=7,2 Hz), 3,59 (2H, t, J=7,2 Hz), 2,62-2,55 (1H, m), 2,41-2,33	
35	Me	OCF ₂ H	F	éster etílico del ácido 5-[2-(benciloxi)etil]-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 448 [M+H] ⁺ .	

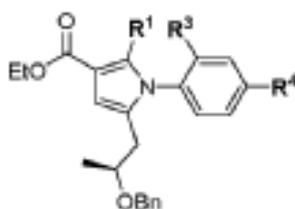
(Ejemplo Comparativo 36) Éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-Benciloxipropil]-1-(2-cloro-4-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



5 El compuesto del título (1,2 g, 61%) se obtuvo a partir del compuesto (1,5 g, 4,7 mmol) del Ejemplo Comparativo 2 y 2-cloro-4-metilaniлина (0,64 g, 4,6 mmol) mediante un procedimiento similar al Ejemplo Comparativo 28.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,09 (7H, m), 7,05 (0,5 H, d, J = 8,2 Hz), 6,97 (0,5 H, d, J = 8,2 Hz), 6,47 (0,5 H, s), 6,46 (0,5 H, s), 4,41-4,24 (4H, m), 3,64-3,55 (0,5 H, m), 3,50-3,41 (0,5 H, m), 2,72 (0,5 H, dd, J = 15,3, 5,5 Hz), 2,55 (0,5 H, dd, J = 15,3, 5,9 Hz), 2,42 (1,5 H, s), 2,41 (1,5 H, s), 2,37 (0,5 H, dd, J = 15,3, 7,4 Hz), 2,30 (0,5 H, dd, J = 14,9, 8,2 Hz), 2,22 (1,5 H, s), 2,21 (1,5 H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,16 (1,5 H, d, J = 6,3 Hz), 1,13 (1,5 H, d, J = 6,3 Hz). MS (ESI) m/z: 426 [M+H]⁺.

Los compuestos de la siguiente (Tabla 4) se prepararon, de ser necesario, usando el compuesto del Ejemplo Comparativo 4 en lugar del compuesto del Ejemplo Comparativo 2 del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 36).

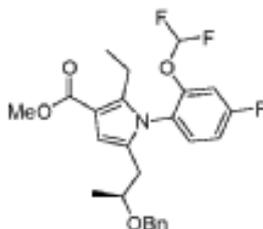


(Tabla 4)					
Número de Ejemplo Comparativo	R ²	R ³	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
37	Me	Cl	F	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (FAB) m/z: 430 [M+H] ⁺ .
38	Me	Cl	Cl	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-(2,4-diclorofenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 446 [M+H] ⁺ .
39	Me	Me	F	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,33-7,22 (3H, m), 7,21-7,15 (2H, m), 7,05-6,87 (3H, m), 6,48 (0,6H, s), 6,46 (0,4H, s), 4,42 (0,6H, d, J=11,7 Hz), 4,37 (0,4H, d, J=11,7 Hz), 4,34-4,25 (3H, m), 3,58-3,42 (1H, m), 2,61 (0,6H, dd, J=14,9, 5,9 Hz), 2,46 (0,4H, dd, J=14,9, 5,5 Hz), 2,35 (0,4H, dd, J=14,9, 7,4 Hz), 2,24 (0,6H, dd, J=14,9, 7,4 Hz), 2,17 (1,2H, s), 2,16 (1,8H, s), 1,88 (1,2H, s), 1,85, (1,8H, s), 1,36 (3H, t, J=7,0Hz), 1,17 (1,2H, d, J=5,9 Hz), 1,12 (1,8H, d, J=5,9 Hz), MS (ESI) m/z: 410 [M+H] ⁺ .
40	Me	Me	Cl	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 426 [M+H] ⁺ .
41	Me	CF ₂ H	F	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (FAB) m/z: 446 [M+H] ⁺ .
42	Me	CF ₂ H	Cl	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-[4-cloro-2-(difluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (FAB) m/z: 462 [M+H] ⁺ .
43	Me	CF ₃	H	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-2-metil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (FAB) m/z: 446 [M+H] ⁺ .

44	Me	CF ₃	F	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirroló-3-carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,52-7,47 (1H, m), 7,33-7,16 (6H, m), 7,09 (0,3H, dd, J=9,0, 5,1 Hz), 6,98 (0,7H, dd, J=8,6, 5,1Hz), 6,47 (0,7H, s), 6,45 (0,3H, s), 4,50 (0,7H, d, J=11,9 Hz), 4,46 (0,3H, d, J=11,8 Hz), 4,35 (0,7H, d, J=11,9 Hz), 4,31 (0,3H, d, J=11,8 Hz), 4,29 (2H, q, J=7,1Hz), 3,68-3,52 (1H, m), 2,68 (0,7H, dd, J=15,2, 5,5 Hz): 2,43 (0,3H, dd, J=15,4, 6,5Hz) 2,32 (0,3H, dd, J=15,3, 6,6 Hz), 2,19-2,13 (3,7H, m), 1,36 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,18 (1H, d, J=6,3 Hz), 1,13 (2H, d, J=5,9 Hz).
45	Me	CF ₃	Cl	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirroló-3-carboxílico	MS (FAB) m/z: 480 [M+H] ⁺ ,
46	Me	OC F ₂ H	F	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-2-metil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirroló-3-carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,33-7,04 7,47 (1H, m), 7,33-7,16 (6H, m), 7,09 (0,3H, dd, J=9,0, 5,1 Hz), 6,98 (0,7H, dd, J=8,6, 5,1Hz), 6,47 (0,7H, s), 6,45 (0,3H, s), 4,50 (0,7H, d, J=11,9 Hz), 4,46 (0,3H, d, J=11,8 Hz), 4,35 (0,7H, d, J=11,9 Hz), 4,31 (0,3H, d, J=11,8 Hz), 4,29 (2H, q, J=7,1Hz), 3,68-3,52 (1H, m), 2,68 (0,7H, dd, J=15,2, 5,5 Hz): 2,43 (0,3H, dd, J=15,4, 6,5Hz) 2,32 (0,3H, dd, J=15,3, 6,6 Hz), 2,19-2,13 (3,7H, m), 1,36 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,18 (1H, d, J=6,3 Hz), 1,13 (2H, d, J=5,9 Hz) 5=5,9 Hz). MS (ESI) m/z: 458 [M+H] ⁺ .
47	Me	OC F ₂ H	F	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-2-metil-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirroló-3-carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,38-7_7,47 (1H, m), 7,33-7,16 (6H, m), 7,09 (0,3H, dd, J=9,0, 5,1 Hz), 6,98 (0,7H, dd, J=8,6, 5,1Hz), 6,47 (0,7H, s), 6,45 (0,3H, s), 4,50 (0,7H, d, J=11,9 Hz), 4,46 (0,3H, d, J=11,8 Hz), 4,35 (0,7H, d, J=11,9 Hz), 4,31 (0,3H, d, J=11,8 Hz), 4,29 (2H, q, J=7,1Hz), 3,68-3,52 (1H, m), 2,68 (0,7H, dd, J=15,2, 5,5 Hz): 2,43 (0,3H, dd, J=15,4, 6,5Hz) 2,32 (0,3H, dd, J=15,3, 6,6 Hz), 2,19-2,13 (3,7H, m), 1,36 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,18 (1H, d, J=6,3 Hz), 1,13 (2H, d, J=5,9 Hz) 5,9 Hz). MS (ESI) m/z: 462 [M+H] ⁺ .

48	Me	OC F ₂ H	Cl	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,37-7,14 (7H, m), 7,08 (0,5H, d, J=8,2 Hz), 6,97 (0,5H, d, J=8,2 Hz), 6,47 (0,5H, s), 6,46 (0,5H, s), 6,25 (0,5H, t, J=72,0 Hz), 6,13 (0,5H, t, J=72,0 Hz), 4,42 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,40 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,35-4,25 (3H, m), 3,62-3,52 (0,5H, m), 3,46-3,36 (0,5H, m), 2,65 (0,5H, dd, J=15,3, 5,9 Hz), 2,51 (0,5H, dd, J=15,3, 6,3 Hz), 2,42 (0,5H, dd, J=15,3, 6,3 Hz), 2,32 (0,5H, dd, J=15,3, 7,4 Hz), 2,22 (1,5H, s), 2,20 (1,5H, s), 1,36 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,14 (1,5H, d, J=6,3 Hz), 1,11 (1,5H, d, J=6,3 Hz), MS (ESI) m/z: 478 [M+H] ⁺ .
49	Me	OC F ₃	F	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	¹ H-NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ: 7,34-6,98 (8H, m), 6,47 (0,5H, s), 6,45 (0,5H, s), 4,48-4,40 (1H, m), 4,35-4,24 (3H, m), 3,64-3,56 (0,5H, m), 3,48-3,41 (0,5H, m), 2,68 (0,5H, dd, J=5,4, 15,1 Hz), 2,50-2,36 (1H, m), 2,29 (0,5H, dd, J=7,3, 15,1 Hz), 2,21 (1,5H, s), 2,20 (1,5H, s), 1,36 (3H, d, J=7,3 Hz), 1,15 (1,5H, d, J=5,9 Hz), 1,11 (1,5H, d, J=5,9 Hz)
50	Me	OC F ₃	Cl	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 496 [M+H] ⁺ .
51	Me	4- F- Ph O	Cl	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-[4-cloro-2-(fluorofenoxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 522 [M+H] ⁺ .
52	Et	Cl	F	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-[2-cloro-4-(fluorofenil)-2-etil-1H-pirrol-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 444 [M+H] ⁺ .

(Ejemplo Comparativo 53) Metil éster del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-etil-1H-pirrol-3-carboxílico

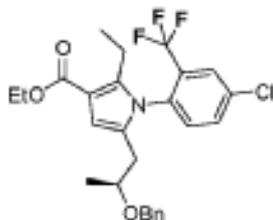


5

El compuesto del título (0,58 g, 10%) se obtuvo a partir del compuesto (3,8 g, 12 mmol) del Ejemplo Comparativo 3 y el compuesto (1,9 g, 12 mmol) del Ejemplo Comparativo 9 mediante un procedimiento similar al Ejemplo Comparativo 28.

EM (FAB) m/z: 462 [M+H]⁺.

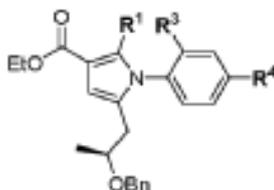
(Ejemplo Comparativo 54) Éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-Benciloxipropil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-etil-1H-pirrol-3-carboxílico



5 A una mezcla pura de dicetona (2,02 g, 6 mmol) y 2-trifluorometil-4-cloroanilina (0,85 ml, 6 mmol) se agregó Sc (OTf)₃ (148 mg, 0,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y posteriormente se evaporó a partir de CH₃CN (2 X 10 ml) para eliminar el agua. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (2% de éter de dietilo en 1/1-hexano / CH₂Cl₂) para proporcionar el producto pirrol (1,48 g, 49%) como un aceite de color amarillo claro.

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (1H, m), 7,51 (0,5 H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,45 (0,5 H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz) 7,33-7,21 (4H, m), 7,17 (1H, m), 7,09 (0,5 H, d, J = 8,4 Hz), 6,98 (0,5 H, d, J = 8,4), 6,47 (0,5 H, s), 6,45 (0,5 H, s), 4,50 (0,5 H, d, J = 12,0 Hz), 4,46 (0,5 H, d, J = 11,6 Hz), 4,37-4,25 (3H, m), 3,68-3,54 (1H, m), 3,04-2,93 (1H, m), 2,66 (0,5 H, dd, J = 15,6, 5,6 Hz), 2,42 (0,5 H, dd, J = 15,2, 6,0 Hz), 2,26 (0,5 H, dd, J = 15,2, 6,8 Hz), 2,19 a 2,6 (1,5 H, m), 1,36 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,18 (1,5 H, d, J = 6,4 Hz), 1,13 (1,5 H, d, J = 6,0 Hz), 1,00-0,96 (3H, m).

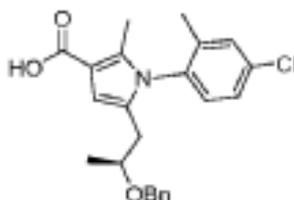
15 Se prepararon los compuestos en la siguiente (Tabla 5), de ser necesario, usando el compuesto del Ejemplo Comparativo 2 en lugar del compuesto del Ejemplo Comparativo 4 del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 54).



(Tabla 5)					
Número de Ejemplo Comparativo	R ²	R ³	R ₄	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
55	Et	Cl	C l	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-(2,4-diclorofenil)-2-etil-1H-pirrol-3-carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,55(0,5H, d, J=2,4 Hz), 7,50 (0,5H, d, J=2,0 Hz), 7,33-7,24 (4H m), 7,18 (2H, m), 7,12 (0,5H, d, J=8,4 Hz), 6,99 (0,5H, d, J=8,4 Hz), 6,50 (0,5H, s), 6,48 (0,5H, s), 4,42 (1H, dd, J=5,2, 12,0 Hz), 4,33-4,26 (3H, m), 3,60-3,55 (0,5H, m), 3,46-3,43 (0,5H, m), 2,79-2,64 (1,5H, m), 2,53-2,40 (2H, m) 2,25 (0,5H, dd, J=7,6, 14,8 Hz), 1,36 (3H, t, 7,0 Hz), 1,17 (1,5H, d, J=6,0 Hz), 1,13 (1,5H, d, J=6,0 Hz), 0,99-0,94 (3H, m).

56	Et	CF ₃	F	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-2-etil-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxílico	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,51-7,48 (1H, m), 7,33-7,14 (6,4H, m), 7,05 (0,6H, dd, J=8,8, 8,4 Hz), 6,47 (0,6H, s), 6,45 (0,4H, s), 4,50 (0,6H, d, J=11,6,0 Hz), 4,46 (0,4H,d, J=11,6 Hz), 4,35 (0,6H, d, J=11,6 Hz), 4,3,3-4,25 (2,4H, m), 3,68-3,54 (1H, m), 3,02-2,93 (1H, m), 2,67 (0,6H, dd, J=14,8, 5 2 Hz), 2,42 (0,4H, dd, J=15,2, 6,0 Hz), 2,27 0,4H, dd, J=15,2, 6,8 Hz), 2,20-2,08 (1,6H, m), 1,37 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,18 (1,2H, d, J=6,4 Hz), 1,13 (1,8H, d, J=6,0 Hz), 1,00-0,96 (3H, m).
57	Me	4-F-Ph	C l	éster etílico del ácido 5-[(2S)-2-benciloxipropil]-1-(5-cloro-4-fluorobifenil-2-il)-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxílico	MS (ESI) m/z: 506 [M+H] ⁺ .

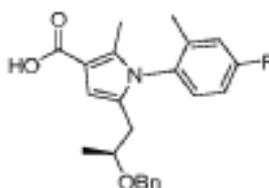
(Ejemplo Comparativo 58) Ácido 1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-benciloxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



- 5 A una solución de éster etílico del ácido (6S)-2-acetil-6-(benciloxi)-4-oxoheptanoico (2,5 g, 7,8 mmol) en ácido acético (8 ml), se agregó 4-cloro-2-metilaniлина (1,1 g, 7,8 mmol) y la mezcla se agitó a 110 ° C durante 15 horas. Se vertieron 15 ml de agua en la mezcla de reacción y después la capa orgánica se extrajo con éter dietílico, se lavó con solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, agua, una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Posteriormente, el producto se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (30 ml) y metanol (40 ml) y la mezcla se agitó a 100 ° C durante 4 horas. Después de la reacción, se agregó ácido clorhídrico 2M (80 ml) para neutralizarlo bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,3 g, 73%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,13 (7H, m), 6,98 (0,4 H, d, J = 8,2 Hz), 6,86 (0,6 H, d, J = 8,2 Hz), 6,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,45-4,25 (2H, m), 3,60-3,40 (1H, m), 2,60 (0,6 H, dd, J = 6,3, 15,3 Hz), 2,46 (0,4 H, dd, J = 5,5, 14,9 Hz), 2,37 (0,4 H, dd, J = 7,4, 15,3 Hz), 2,25 (0,6 H, d, J = 6,7 Hz), 2,20-2,18 (3H, m), 1,88 (1,2H, s), 1,84 (1,8 H, s), 1,17 (1,2H, d, J = 5,9 Hz), 1,12 (1,8 H, d, J = 6,3 Hz).

- 20 (Ejemplo comparativo 59) Ácido 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-benciloxipropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



- 25 El compuesto (2,8 g, 6,8 mmol) del Ejemplo Comparativo 39 se disolvió en una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (30 ml) y metanol (45 ml) y la mezcla se agitó a 100 ° C durante 4 horas. Después de la reacción, se agregó ácido clorhídrico 2M (75 ml) para neutralizarlo bajo enfriamiento con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica obtenida se lavó con agua y salmuera saturada y se secó con sulfato de sodio. El disolvente

se separó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (2,6 g, 99%). MS (ESI) m/z: 382 [M+H]⁺

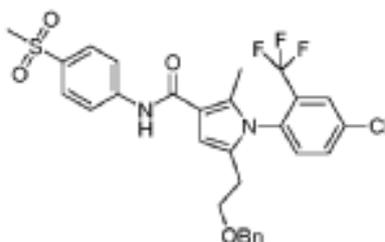
Las abreviaturas de reactivos de anilina utilizados en los siguientes Ejemplos Comparativos y Ejemplos se muestran en la siguiente.

5 Anilina A: 4-metilsulfonilanilina

Anilina B: 4-aminosulfonilanilina

Anilina C: 4-aminosulfonil-3-cloroanilina [sintetizado por el procedimiento descrito en el documento de patente (WO2006/012642)].

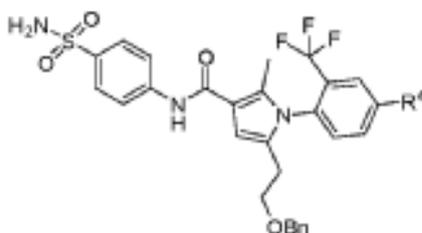
10 (Ejemplo Comparativo 60) 5-[2-(benciloxi) etil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



15 A una solución del compuesto (75 g, 0,16 moles) del Ejemplo Comparativo 34 en metanol (0,95 L), se agregó una solución 5N de hidróxido de sodio acuoso (0,64 L, 3,2 moles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de la reacción, el metanol se separó por destilación a presión reducida y después se agregó ácido clorhídrico 5N para acidificar que se extrajo con acetato de etilo. Después de lavar sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 1:2, v/v) para proporcionar ácido pirrolcarboxílico (63 g, 89%). Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución de ácido pirrolcarboxílico (63 g, 0,14 mol) en cloruro de metileno, se agregó cloruro de oxalilo (15 ml, 0,17 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se destiló el cloruro de metileno mediante destilación a presión reducida. Se agregó tetrahidrofurano (0,43 L) al residuo, anilina A (31 g, 0,15 mol) y se agregaron sucesivamente diisopropiletilamina (75 ml, 0,43 moles) y la mezcla se agitó a 70 ° C durante la noche. Después de la reacción, se separó el tetrahidrofurano por destilación a presión reducida. Después se agregó ácido clorhídrico 5N para acidificar y se extrajo con éter dietílico. Después de lavar sucesivamente con agua, una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano, 1:1, v/v) para proporcionar el compuesto deseado (77 g, 81%) como un sólido.

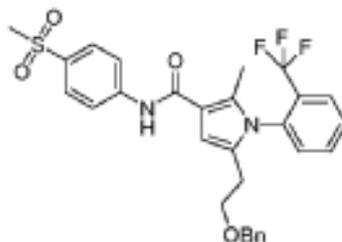
30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,67 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 7,37-7,25 (6 H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,28 (1H, s), 4,48 (2H, s), 3,62-3,57 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,66 a 2,59 (1H, m), 2,46-2,38 (1H, m), 2,24 (3H, s).

Los compuestos siguientes (Tabla 6) se prepararon por reacción de anilina con B del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 60).



(Tabla 6)			
Número de Ejemplo Comparativo	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
61	F	N-[4(aminosulfonyl)fenil]-5-[2-(benciloxi)etil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 576 [M+H] ⁺ .
62	Cl	N-[4(aminosulfonyl)fenil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(benciloxi)etil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 592 [M+H] ⁺ .

(Ejemplo Comparativo 63) 5-[2-(benciloxi) etil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



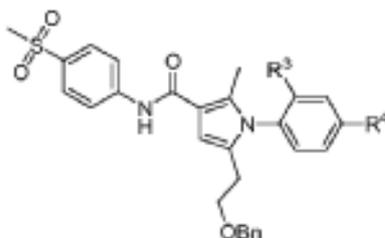
5

Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una suspensión del compuesto (0,17 g, 0,39 mmol) del Ejemplo comparativo 32 y anilina A (71 mg, 0,41 mmol) en tolueno (3 ml), se agregó trimetil aluminio (solución 1,8 M de tolueno, 0,43 ml, 0,77 mmol). Posteriormente, después de elevar la temperatura de la mezcla a 110 ° C, la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de la reacción, se agregó ácido clorhídrico 2 M (0,5 ml) bajo enfriamiento con hielo y se extrajo una vez con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó sucesivamente con agua (10 ml) y una solución de cloruro de sodio acuoso saturado (10 ml). Después se secó con sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título deseado (0,16 g, rendimiento: 75%). EM (FAB) m/z: 557 [M+H]⁺.

10

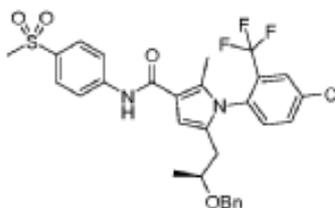
Los compuestos en la siguiente (Tabla 7) se prepararon por reacción de estos con anilina A del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 63).

15



(Tabla 7)				
Número de Ejemplo Comparativo	R ³	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
64	Cl	F	5-[2-(benciloxi)etil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 541 [M+H] ⁺ .
65	Cl	Cl	5-[2-(benciloxi)etil]-1-(2,4-diclorofenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 557 [M+H] ⁺ .
66	Me	F	5-[2-(benciloxi)etil]-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB+) m/z: 521 [M+H] ⁺ .
67	Me	Cl	5-[2-(benciloxi)etil]-1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB+) m/z: 535 [M+H] ⁺ .
68	OCF ₂ H	F	5-[2-(benciloxi)etil]-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB+) m/z: 572 [M+H] ⁺ .

(Ejemplo Comparativo 69) 5-[(2S)-2-(benciloxi) propil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

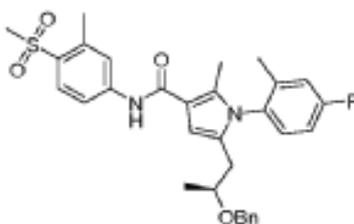


5

El compuesto del título (37 g, 75%) se obtuvo a partir del compuesto (39 g, 81 mmol) del Ejemplo comparativo 45 y anilina A (14 g, 69 mmol) en el procedimiento del Ejemplo Comparativo 60.

EM (FAB) m/z: 605 [M+H]⁺.

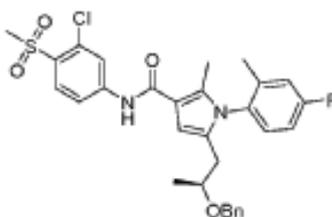
10 (Ejemplo Comparativo 70) 5-[(2S)-2-(benciloxi) propil]-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto (0,55 g, 1,5 mmol) del Ejemplo Comparativo 59 en cloruro de metileno (4,0 ml), se agregó cloruro de oxalilo (0,15 ml, 1,7 mmol) y después de agitar la mezcla a temperatura ambiente, se separó el cloruro de metileno por destilación a presión reducida. Se agregó tetrahidrofurano (4,0 ml) al residuo y se agregaron sucesivamente el compuesto (0,28 g, 1,5 mmol) del Ejemplo comparativo 15 y diisopropiltilamina (0,63 ml, 3,6 mmoles) y la mezcla se agitó a 70 ° C durante la noche. Después de la reacción, se separó tetrahidrofurano por destilación a presión reducida. Después se agregó ácido clorhídrico 5N para acidificar que, se extrajo con éter dietílico. Después de lavar sucesivamente con agua, se agregó una solución de carbonato de hidrógeno de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo / hexano) para proporcionar el compuesto deseado (0,50 g, 63%) como un sólido.

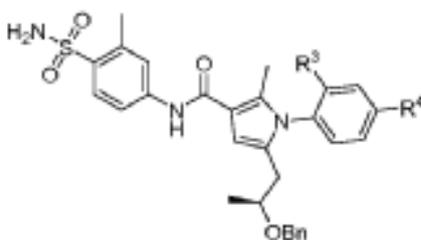
10 EM (FAB) m/z: 549 [M+H]⁺.

(Ejemplo Comparativo 71) 5-[(2S)-2-(benciloxi) propil]-N-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



15 El compuesto deseado (0,58 g, 78%) se obtuvo como un sólido a partir del compuesto (0,55 g, 1,5 moles) del ejemplo comparativo 59 y el compuesto (0,28 g, 1,4 mmol) del Ejemplo Comparativo 17 mediante un procedimiento similar al Ejemplo comparativo 70. EM (FAB) m/z: 569 [M+H]⁺.

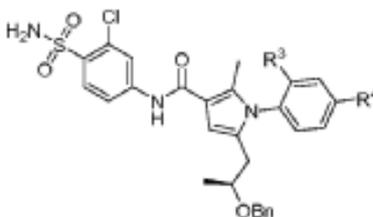
20 Los compuestos siguientes (Tabla 8) se prepararon por reacción de estos con el compuesto del Ejemplo Comparativo 12 del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 60).



(Tabla 8)				
Número de Ejemplo Comparativo	R ³	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
72	CF ₃		N-[4-(aminosulfonil)-3-metilfenil]-5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,97(1H, d, J=8,6 Hz), 7,68 (1H, s), 7,60 (0,6H, s), 7,56-7,45 (2,4H, m), 7,35-7,19 (6H, m), 7,15 (0,4H, dd, J=8,6, 5,1 Hz), 6,90 (0,6H, dd, J=8,6, 5,1 Hz), 6,30 (0,6H, s), 6,24 (0,4H, s), 4,79 (2H, s), 4,57 (0,6H, d, J=12,1 Hz), 4,52 (0,4H, d, J=12,1 Hz), 4,35 (0,6H, d, J=12,1 Hz), 4,34 (0,4H, d, J=12,1 Hz), 3,71-3,62 (0,4H, m), 3,58-3,49 (0,6H, m), 2,68 (3H, s), 2,65 (0,6H, dd, J=15,6, 6,7 Hz), 2,49 (0,4H, dd, J=15,6, 5,5 Hz), 2,33 (0,4H, dd, J=15,6, 7,4 Hz), 2,23 (3H, s), 2,21 (0,6H, dd, J=15,6, 5,9 Hz), 1,20 (1,2H, d, J=5,9 Hz), 1,15 (1,8H, d, J=5,9 Hz), MS (ESI) m/z: 604 [M+H] ⁺ .
73	CF ₃	Cl	N-[4-(aminosulfonil)-3-metilfenil]-5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,81 (1H, dd, J=6,3, 2,4 Hz), 7,69-7,67 (1H, m), 7,60 (0,6H, s), 7,56-7,44 (2,4H, m), 7,36-7,18 (5H, m), 7,09 (0,4H, d, J=8,6 Hz), 6,83 (0,6H, d, J=8,6 Hz), 6,31 (0,6H, s), 6,24 (0,4H, s), 4,78 (2H, s), 4,57 (0,6H, d, J=12,1 Hz), 4,52 (0,4H, d, J=12,1 Hz), 4,34 (0,6H, d, J=12,1 Hz), 4,33 (0,4H, d, J=12,1 Hz), 3,71-3,62 (0,4H, m), 3,57-3,47 (0,6H, m), 2,68 (3H, s), 2,66 (0,6H, dd, J=15,6, 6,7Hz), 2,49 (0,4H, dd, J=15,6, 5,5 Hz), 2,32 (0,4H, dd, J=15,6, 7,0 Hz), 2,23 (3H, s), 2,22 (0,6H, dd, J=15,6, 5,5 Hz), 1,20 (1,2H, d, J=6,3 Hz), 1,15 (1,8H, d, J=6,3 Hz); MS (ESI) m/z: 604 [M+H] ⁺ .
74	OCF ₃	Cl	N-[4-(aminosulfonil)-3-metilfenil]-5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	¹ H-71,MR (400 MHz, CDCl ₃) δ : 7,96 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,70-7,66 (1H, m), 7,60 (0,5H, s), 7,54 (0,5H, s), 7,51-7,44 (1,5H, m), 7,43-7,40 (0,5H, m), 7,35-7,26 (4H, m), 7,23-7,15 (2,5H, m), 6,90 (0,5H, d, J=8,6 Hz), 6,31 (0,5H, s), 6,24 (0,5H, s), 4,79 (2H, s), 4,52 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,51 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,33 (0,5H, d, J=12,1Hz), 4,32 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 3,67-3,53 (0,5H, m), 3,50-3,41 (0,5H, m), 2,68 (3H, s), 2,66 (0,5H, dd, J=15,6, 7,0 Hz), 2,46 (1H, d, J=6,3 Hz), 2,38-2,30 (0,5H, m), 2,28 (1,5H, s), 2,27 (1,5H, s), 1,17 (1,5H, d, J=5,9 Hz), 1,13 (1,5H, d, J=5,9 Hz) MS (ESI) m/z: 636 [M+H] ⁺ .

75	Me	Cl	N-[4-(aminosulfonyl)-3-metilfenil]-5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-(4-cloro-2-metilfenil)-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,97 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,71-7,67 (1H, m), 7,57 (0,6H, s), 7,54 (0,4H, s), 7,50-7,45 (1H, m), 7,36-7,17 (7H, m), 7,01 (0,4H, d, J=8,2 Hz), 6,80 (0,6H, d, J=8,2 Hz), 6,28 (0,6H, s), 6,25 (0,4H, s), 4,76 (2H, s), 4,50 (0,6H, d, J=12,1 Hz), 4,46 (0,4H, d, J=12,1 Hz), 4,34 (0,6H, d, J=12,1 Hz), 4,32 (0,4H, d, J=12,1 Hz), 3,61-3,52 (0,4H, m), 3,51-3,43 (0,6H, m), 2,69 (3H, s), 2,59 (0,6H, dd, J=15,2, 7,0 Hz), 2,51-2,38 (0,8H, m), 2,28 (0,6H, dd, J=15,2, 5,9 Hz), 2,24 (1,2H, s), 2,23 (1,8H, s), 1,89 (1,2H, s), 1,87 (1,8H, s), 1,18 (1,2H, d, J=6,3 Hz), 1,14 (1,8H, d, J=6,3 Hz) MS (ESI) m/z: 566 [M+H] ⁺ .
----	----	----	---	---

Los compuestos en los siguientes (Tabla 9) se prepararon por reacción de estos con anilina C del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 60).

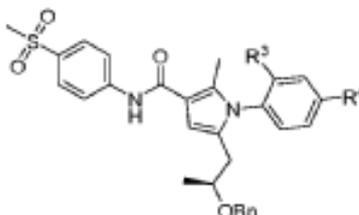


5

(Tabla 9)				
Número de Ejemplo Comparativo	R ³	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
76	OCF ₃	Cl	N-[4-(aminosulfonyl)-3-clorofenil]-5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-cloro]-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,10-7,73 (3H, m), 7,50-7,39 (3H, m), 7,37-7,15 (5,5H, m), 6,90 (0,5H, d, J=8,6 Hz), 6,39 (0,5H, s), 6,32 (0,5H, s), 5,35-5,15 (2H, brs), 4,55-4,45 (1H, m), 4,36-4,28 (1H, m), 3,68-3,58 (0,5H, m), 3,50-3,40 (0,5H, m), 2,65 (0,5H, dd, J=6,7, 15,3 Hz), 2,46 (1H, d, J=6,3 Hz), 2,33 (0,5H, d, J=5,5, 15,3 Hz), 2,27 (1,5H, s), 2,26 (1,5H, s), 1,17 (1,5H, d, J=5,9 Hz), 1,13 (1,5H, d, J=5,9 Hz).
77	OCF ₃	F-	N-[4-(aminosulfonyl)-3-clorofenil]-5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-fluoro]-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,10 (0,6H, d, J=2,4 Hz), 8,08(0,4H, d, J=2,0 Hz), 8,03 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,62 (0,6H, s), 7,56 (0,4H, s), 7,48-7,42 (1H, m), 7,36-7,25 (4H, m), 7,25-6,92 (4H, m), 6,29 (0,6H, s), 6,22 (0,4H, s), 5,09 (2H, s), 4,56-4,49 (1H, m), 4,36-4,29 (1H, m), 3,67-3,50 (0,4H, m), 3,51-3,40 (0,6H, m), 2,65 (0,6H, dd, J=6,3, 15,6Hz), 2,46 (0,8 H, d, J=6,3 Hz), 2,34 (0,6H, dd, J=5,6, 15,6 Hz), 2,28 (1,2H, s), 2,27 (1,8H, s), 1,18 (1,2H, d J=6,3Hz), 1,14 (1,8H, d, J=5,9Hz).

78	Cl	F	N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[2-cloro)-4-(fluorofenil)-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 590 [M+H] ⁺ .
79	CF ₃	F	N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,08 (0,6H, d, J=2,0 Hz), 8,07 (0,4H, d, J=2,0 Hz), 8,02 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,64 (0,6H, s), 7,58 (0,4H, s), 7,56-7,50 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,36-7,19 (6H, m), 7,18-7,13 (0,4H, m), 6,94-6,88 (0,6H, m), 6,30 (0,6H, s), 6,23 (0,4H, s), 5,10 (2H, s), 4,60-4,50 (1H, m), 4,38-4,28 (1H, m), 3,71-3,62 (0,4H, m), 3,59-3,47 (0,6H, m), 2,65 (0,6H, dd, J=7,4, 15,3 Hz), 2,48 (0,4H, dd, J=5,1, 15,3 Hz), 2,32 (0,4H, dd, J=7,4, 15,3 Hz), 2,26-2,18 (3,6H, m), 1,19 (1,2H, d, J=5,9 Hz), 1,15 (1,8H, d, J=5,9 Hz).
80	CF ₃	Cl	N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrolo-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 8,08 (0,6H, d, J=2,0 Hz), 8,07 (0,4H, d, J=2,0 Hz), 8,03 (0,6H, s), 8,02 (0,4H, s), 7,3-7,77 (1H, m), 7,62 (0,6H, s), 7,57 (0,4H, s), 7,55-7,42 (2H, m), 7,32-7,22 (5H, m), 7,10 (0,4H, d, J=8,3 Hz), 6,84 (0,6H, d, J=8,3 Hz), 6,30 (0,6H, s), 6,23 (0,4H, s), 5,09 (2H, s), 4,60-4,50 (1H, m), 4,37-4,30 (1H, m), 3,71-3,63 (0,4H, m), 3,58-3,48 (0,6H, m), 2,65 (0,6H, dd, J=6,8, 15,6 Hz), 2,48 (0,4H, dd, J=5,4, 15,6 Hz), 2,32 (0,4H, dd, J=7,3, 15,6 Hz), 2,27-2,18 (3,6H, m), 1,20 (1,2H, d, J=5,9 Hz), 1,15 (1,8H, d, J=6,4 Hz).

Los compuestos en la siguiente (Tabla 10) se prepararon por reacción de estos con anilina A del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 63).



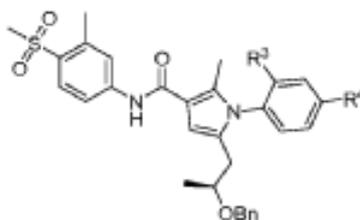
(Tabla 10)				
Número de Ejemplo Comparativo	R ³	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
81	CF ₃	F	5-[2S]-(benciloxi)propil]-1-(4-fluoro-2-trifluorometil)fenil]2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,83-7,79 (2H, m), 7,68 (0,7H, s), 7,62 (0,3H, s), 7,55-7,51 (1H, m), 7,35-7,20 (6H, m), 7,16 (0,3H, dd, J=8,8, 4,9 Hz), 6,90 (0,7H, dd, J=8,6, 5,0 Hz), 6,31 (0,7H, s) 6,24 (0,3H, s), 4,57 (0,7H, d, J=12,1 Hz), 4,53 (0,3H, d, J=12,1 Hz), 4,35 (0,7H, d, J=11,7 Hz), 4,33 (0,3H, d, J=11,8 Hz), 3,70-3,62, (0,3H, m), 3,57-3,49 (0,7H, m), 3,06 (3H, s), 2,67 (0,7H, dd, J=15,5, 6,9 Hz), 2,49 (0,3H, dd, J=16,4, 5,3 Hz), 2,33 (0,3H, d, J=15,4, 7,2 Hz), 2,25-2,20 (3,7H, m), 1,20 (0,9H, d, J=5,9 Hz), 1,15 (2,1H, d, J=6,3 Hz).
82	CF ₃	H	5-[2S]-(benciloxi)propil]-2-metil-N-[4-metilsulfonyl)fenil]-1-[2(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 571 [M+H] ⁺ .
83	Me	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,81 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,66 (0,5H, s), 7,64 (0,5H, s), 7,35-7,25 (3H, m), 7,24-7,18 (2H, m), 7,08-6,99 (1,5H, m), 6,98-6,92 (1H, m), 6,87-6,82 (0,5H, m), 6,29 (0,5H, s), 6,26 (0,5H, s), 4,50 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,46 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,33 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,31 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 3,61-3,53 (0,5H, m), 3,52-3,44 (0,5H, m), 3,06 (3H, s), 2,60 (0,5H, dd, J=15,3, 7,0 Hz), 2,48 (0,5H, dd, J=15,3, 6,3 Hz), 2,42 (0,5H, dd, J=15,3, 6,7 Hz), 2,29 (0,5H, dd, J=15,3, 6,3 Hz), 2,25 (1,5H, s), 2,24 (1,5H, s), 1,91 (1,5H, s), 1,89 (1,5H, s), 1,19 (1,5H, d, J=5,9 Hz), 1,15 (1,5H, d, J=5,9 Hz) MS (ESI) m/z: 535 [M+H] ⁺ ,

84	OCF ₂ H	F	5-[2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ:</p> <p>7,91 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,81 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,79 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,66 (0,5H, s), 7,63 (0,5H, s), 7,35-7,26 (3H, m), 7,23-7,16 (2,5H, m), 7,11 (0,5H, d, J=9,0 Hz), 7,06 (0,5H, d, J=9,0 Hz), 7,02-6,96 (1,5H, m), 6,32, (0,5H, d, J=72,0 Hz), 6,28 (0,5H, s), 6,25 (0,5H, t, d, J=72,0 Hz), 6,24 (0,5H, (0,5H, s), 4,49 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,48 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,33 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,31 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 3,65-3,55 (0,5H, m), 3,48-3,38 (0,5H, m), 3,05 (3H, s), 2,65 (0,5H, dd, J=15,3, 6,7 Hz), 2,53 (0,5H, dd, J=15,3, 6,3 Hz), 2,46 (0,5H, dd, J=15,3, 6,3 Hz), 2,37 (0,5H, dd, J=15,3, 6,3 Hz), 2,29 (1, 5H, s), 2,27 (1,5H, s), 1,17 (1,5H, d, J=6,3 Hz), 1,14 (1,5H, d, J=6,3 Hz)</p> <p>MS (ESI) m/z: 587 [M+H]⁺.</p>
85	OCF ₂ H	Cl	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ:</p> <p>7,91 (2H,, d, J=8,8 Hz), 7,81 (1H, d, J=8,8 Hz); 7,79 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,67 (0,5H, s), 7,63 (0,5H, s), 7,38 (0,5H, d, J=2,0 Hz), 7,34-7,23 (4,5H,m),7,22-7,15 (2H, m), 7,13 (0,5H, d, J=8,3 Hz), 6,91 (,0,5H, d, J=8,3 Hz), 6,31 (0,5H, t, J=72,0 Hz), 6,29 (0,5H, s), 6,25 (0,5H, s), 6,22 (0,5H, t, J=72,0 Hz), 4,50 (0,5H, d, J=12,2 Hz), 4,49 (0,5H, d, J=12,2 Hz), 4,33 (0,5H, d, J=12,2 Hz),4,31 (0,5H, d, J=12,2 Hz),3,64-3,56 (0,5H, m),3,47-3,39 (0,5H,m), 3,05 (3H, s), 2,65 (0,5H, dd, J=15,1, 6,8 Hz), 2,51 (0,5H, dd, J=15,6, 6,4 Hz), 2,47 (0,5H, dd ,J=15,6, 5,9 Hz), 2,38 (0,5H, dd, J=15,1, 6,4 Hz), 2,29 (1,5H, s), 2,27 (1,5H, s), 1,17 (1,5H, d, J=6,4 Hz), 1,14 (1,5H, d, J=6,4 Hz)</p> <p>MS (ESI) m/z: 603 [M+H]⁺.</p>
86	OCF ₃	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	<p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ:</p> <p>7,91 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,84-7,77 (2H, m), 7,65 (0,5H, s), 7,60 (0,5H, s), 7,35-7,25 (3H, m), 7,24-7,12 (3,5H, m), 7,10-7,01 (1H, m), 6,96 (0,5H, dd, J=5,5, 8,6Hz), 6,30 (0,5H, s), 6,24 (0,5H, s), 4,55-4,48 (1 H, m), 4,35-4,30 (1H, m), 3,66-3,57 (0,5H, m,), 3,50-3,41 (0,5H, m), 3,06 (3H, s), 2,66 (0,5H, dd, J=6,7, 15,6 Hz), 2,46 (1H, d, J=6,3 Hz), 2,34 (0,5H, dd, J=5,9, 15,6 Hz), 2,28 (1,5H, s), 2,27 (1,5H, s), 1,18 (1,5H, d, J=5,9Hz), 1,14 (1,5H, d, J=5,9 Hz),</p>

87	Cl	Me	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-(2-cloro-4-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,90 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,81 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,80 (1H, s), 7,69 (0,5H, s), 7,64 (0,5H, s), 7,40-7,08 (7,5H, m), 6,90 (0,5H, d, J=8,6Hz), 6,31 (0,5H, s), 6,25 (0,5H, s), 4,47 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,46 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,36 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,32 (0,5H, d, J=12,1Hz), 3,67-3,57 (0,5H, m), 3,53-3,43 (0,5H, m), 3,05 (3H, s), 2,70 (0,5H, dd, J=15,2, 6,3Hz), 2,54 (0,5H, dd, J=15,2, 6,7Hz), 2,45 (0,5H, dd, J=15,2, 6,3Hz), 2,43 (1,5H, s), 2,42 (1,5H, s), 2,35 (0,5H, dd, J=15,2, 6,3Hz), 2,29 (1,5H, s), 2,28 (1,5H, s), 1,17 (1,5H, d, J=5,9 Hz), 1,15 (1,5H, d, J=5,9 Hz); MS (ESI) m/z: 551 [M+H] ⁺ .
88	OCF ₂ H	Me	5-[(2S)-2-(benzvlxoi)propil]-1[2-(difluorometoxi)-4-metilfenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,90 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,81 (1H, d, J=9,0Hz), 7,80 (1H, d, J=9,0Hz), 7,66 (0,5H, s), 7,62 (0,5H, s), 7,34-7,14 (5,5H, m), 7,12-7,06 (2H, m), 6,88 (0,5H, d, J=7,8Hz), 6,31(0,5H, t, J=72,7 Hz), 6,27 (0,5H, s), 6,24 (0,5H, s), 6,24 (0,5H, t, J=72,7Hz), 4,47 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,46(0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,34 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 4,33 (0,5H, d, J=12,1 Hz), 3,65-3,56 (0,5H, m), 3,51-3,42(0,5H, m), 3,05 (3H, s), 2,68 (0,5H, dd, J=15,2, 6,3 Hz), 2,57 (0,5H, dd, J=15,2, 6,3 Hz), 2,47 (0,5H, dd, J=15,2, 6,3 Hz), 2,46 (1,5H, s), 2,45 (1,5H, s), 2,38 (0,5H, dd, J=15,2, 6,3Hz), 2,30 (1,5H, s), 2,28 (1,5H, s), 1,17 (1,5H, d, J=6,3Hz), 1,14 (1,5H, d, J=6,3 Hz), MS (ESI) m/z: 583 [M+H] ⁺ .
89	CF ₂ H	Cl	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(difluorometil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 587[M+H] ⁺ .
90	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 571 [M+H] ⁺ .
91	Cl	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1[2-(cloro-4-fluorofenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 555 [M+H] ⁺ .
92	Me	Cl	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1(4-cloro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 551 [M+H] ⁺ .

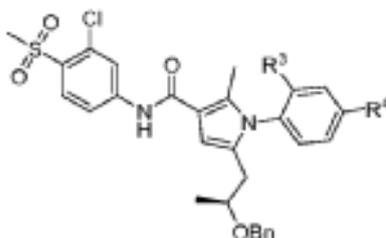
93	OCF ₂	Cl	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-2-metil-N[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 621 [M+H] ⁺ .
94	Cl	Cl	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-(2,4-diclorofenil)-2-metil-N[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 571 [M+H] ⁺ .
95	4-F-PhO	Cl	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)fenil]-2-metil-N[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 647 [M+H] ⁺ .
96	4-F-Ph	Cl	5-[2S)-2-(benciloxi)propil]-1-(5-cloro-4-fluorobifenil-2-il)-2-metil-N[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 631 [M+H] ⁺ .
97	CF ₃	Cl	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,99 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,80 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,74 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,60 (1H, s), 7,51 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,36-7,18 (5H, m), 6,82 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,30 (1H, s), 4,56 (1H, d, J=12,1 Hz), 4,34 (1H, d, J=12,1 Hz), 3,57-3,48 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J=15,6, 7,0 Hz), 2,23 (3H, s), 2,22 (1H, dd, J=15,6, 5,9 Hz), 1,15 (3H, d, J=6,3 Hz) MS (ESI) m/z: 619 [M+H] ⁺ .
98	OCF ₃	Cl	5-[2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(metoxi)fenil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrolo-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,99 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,75 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,60 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J=8,6, 2,0 Hz), 7,44-7,40 (1H, m), 7,35-7,26 (4H, m), 7,23-7,16 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=8,6 Hz), 6,30 (1H, s), 4,52 (1H, d, J=12,1 Hz), 4,32 (1H, d, J=12,1 Hz), 3,50 - 3,39 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J=15,6, 7,0 Hz), 2,34 (1H, dd, J=15,6, 5,9 Hz), 2,27 (3H, s), 1,13 (3H, d, J=5,9 Hz) MS (ESI) m/z: 635 [M+H] ⁺ .

Los compuestos en la siguiente (Tabla 11) se prepararon por reacción de estos con el compuesto del Ejemplo Comparativo 15 del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 63).



(Tabla 11)				
Número de Ejemplo Comparativo	R ³	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
99	Cl	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 569 [M+H] ⁺ .
100	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-2-metil-N-[3-metil-4-metilsulfonyl]fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 585 [M+H] ⁺ .
101	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 601 [M+H] ⁺ .
102	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (TAB) m/z: 603 [M+H] ⁺ .

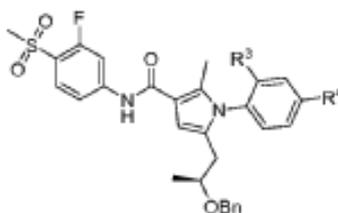
Los compuestos en la siguiente (Tabla 12) se prepararon por reacción de estos con el compuesto del Ejemplo Comparativo 18 del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 63).



5

(Tabla 12)				
Número de Ejemplo Comparativo	R ³	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
103	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-N-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 621 [M+H] ⁺ .
104	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-N-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 623 [M+H] ⁺ .
105	Cl	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 589 [M+H] ⁺ .

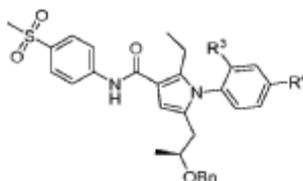
Los compuestos en la siguiente (Tabla 13) se prepararon por reacción de estos con el compuesto del Ejemplo Comparativo 21 del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 63).



(Tabla 13)

Número de Ejemplo Comparativo	R ³	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
106	CF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-N-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 589 [M+H] ⁺ .
107	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-N-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 605 [M+H] ⁺ .
108	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-N-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-t-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida,	MS (ESI) m/z: 607 [M+H] ⁺ .
109	Cl	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 573 [M+H] ⁺ .

Los compuestos en la siguiente (Tabla 14) se prepararon por reacción de estos con anilina A del procedimiento similar al (Ejemplo Comparativo 63).



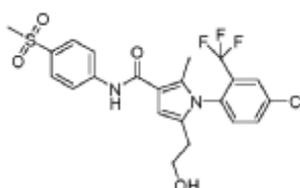
5

(Tabla 14)

Número de Ejemplo Comparativo	R ³	R ⁴	Nombre del Compuesto	MS y/o espectro ¹ H-NMR
110	OCF ₂ H	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-etil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (FAB) m/z: 601 [M+H] ⁺ .
111	Cl	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	MS (ESI) m/z: 569 [M+H] ⁺ .

112	Cl	Cl	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-(2,4-diclorofenil)-2-etil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, m), 7,82-7,79 (2H, m), 7,68 (0,4H, s), 7,63 (0,6H, s), 7,58 (0,6H, d, J=2,4 Hz), 7,53 (0,4H, d, J=2,4 Hz), 7,32-7,28 (4H, m), 7,22-7,16 (2,6H, m), 6,91 (0,4H, d, J=8,8,Hz), 6,32 (0,4H,s), 6,25 (0,6H,s), 4,51 (0,4H, d, J=12,0 Hz), 4,49 (0,6H, d, J=12,0 Hz), 4,35 (0,6H, d, J=12,0 Hz), 4,32 (0,4H, d, J=12,0 Hz), 3,64-3,59 (0,6H, m), 3,48-3,43 (0,4H, m),3,06 (3H, s), 2,86-2,75 (1 H, m), 2,68-2,53 (1,6H, m), 2,49-2,39 1H, m), 2,30 (0,4H, dd, J=5,6, 15,2Hz), 1,19 (0,6H, d, J=6,0 Hz), 1,15 (0,6H, d, J=6,4 Hz), 1,04-0,99 (3H, m).
113	CF ₃	Cl	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-etil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,81-7,79 (3H, m), 7,67 (0,5H, s), 7,62 (0,5H, s), 7,53-7,50 (1H, m), 7,34-7,15 (5,5H, m), 6,91 (0,5H, d, J=8,4), 6,30 (0,5H, s), 6,22(0,5H, s), 4,55 (0,5H, d, J=12,4 Hz), 4,53 (0,5H, d, J=11,6 Hz), 4,34(0,5H, d, J=12,4 Hz), 4,31 (0,5H, d, J=12,0 Hz), 3,69-3,64 (0,5H, m), 3,55-3,51 (0,5H, m), 3,10-2,97 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,64 (0,5H, dd, J=15,6, 7,2 Hz), 2,47 (0,5H, dd, J=15,6, 5,2 Hz), 2,30-2,04(2H, m), 1,19 (1,5H, d, J=6,0 Hz), 1,15 (1,5H, d, J=6,4 Hz), 1,06-1,00 (3H, m).
114	CF ₃	F	5-[(2S)-2-(benciloxi)propil]-2-etil-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-N-[4-(metilfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,83-7,79 (2H, m), 7,68 (0,5H, s), 7,63 (0,5H, s), 7,54-7,51 (1H, m) 7,36-7,18 (6,5H, m), 6,91 (0,5H, d, J=8,4), 6,30 (0,5H, s), 6,22 (0,5H, s), 4,58 (0,5H, d, J=12,0 Hz), 4,54 (0,5H, d, J=12,0 Hz), 4,36 (0,5H, d, J=12,0 Hz), 4,32 (0,5H, d, J=12,0 Hz), 3,70-3,65 (0,5H, m), 3,57-3,52 (0,5H, m), 3,11-2,99 (1H, m),3,06 (3H, s), 2,65 (0,5H, dd, J=15,6, 6,8 Hz), 2,48 (0,5H, dd, J=15,6, 5,2Hz), 2,31-2,15 (2H, m), 1,20 (1,5H, d, J=6,0 Hz), 1,16 (1,5H, d, J=6,4 Hz), 1,07-1,02 (3H, m).

(Ejemplo 1) 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxi-etil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



5 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto (77 g, 0,13 mmol) del Ejemplo Comparativo 60 en cloroformo (0,68 L), se agregó gradualmente ácido metanosulfónico (0,33 L, 5,0 moles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la reacción, la mezcla se vertió en un baño de hielo y se extrajo con cloroformo. Después de la fase orgánica obtenida se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, 3:1, v/v) para proporcionar el compuesto deseado (44 g, 67%) como un sólido.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,83 (2H, dt, $J = 9,0, 2,2$ Hz), 7,73-7,70 (2H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 6,37 (1H, s), 3,81-3,74 (2H, m), 3,05 (3H, s), 2,59 (1H, dt, $J = 15,7, 6,4$ Hz), 2,42 (1H, dt, $J = 15,7, 6,5$ Hz), 2,27 (3H, s), 1,50 (1H, s amplio).

EM (FAB) m/z : 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tiempo de retención: 9,0 (Ejemplo 1-isómero A), 12,5 min (Ejemplo 1-isómero B) Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

15 La resolución se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones, Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrático Ejemplo 1-isómero A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,90 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,83 (2H, dt, $J = 9,0, 2,0$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,71 (1H, dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,38 (1H, s), 3,81-3,72 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,59 (1H, dt, $J = 15,6, 6,6$ Hz), 2,41 (1H, dt, $J = 15,6, 6,4$ Hz), 2,26 (3H, s), 1,61 (1H, t, $J = 5,6$ Hz). HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 501,0863, encontrado 501.0857.

20 Tiempo de retención: 9,0 min quirales

Condiciones de HPLC: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática].

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: 3,8 ($C = 1,0$, EtOH).

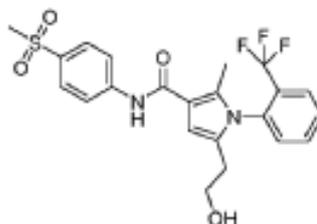
Ejemplo 1-isómero B

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,83 (2H, dt, $J = 9,0, 2,0$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,71 (1H, dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz), 7,27 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,37 (1H, s), 3,81-3,71 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,59 (1H, dt, $J = 15,6, 6,4$ Hz), 2,41 (1H, dt, $J = 15,6, 6,4$ Hz), 2,27 (3H, s), 1,54 (1H, t, $J = 5,7$ Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 501,0863, encontrado 501.0863.

Tiempo de retención: 12,5 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática].

30 (Ejemplo 2) 5-(2-hidroxiethyl)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



35 A una solución del compuesto (1,0 g, 1,8 mmol) del Ejemplo Comparativo 63 en metanol (20 ml), se agregó hidróxido de paladio al 20%-carbono (50% húmedo, 0,5 g), el interior del sistema se realizó en un atmósfera de hidrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título deseado (0,83 g, 99%).

EM (FAB) m/z : 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tiempo de retención: 5,6 min (Ejemplo 2-isómero A), 6,6 min (Ejemplo 2-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

40 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 2-isómero A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92-7,82 (5H, m), 7,77-7,73 (2H, m), 7,68 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,37 (1H, s), 3,80-3,72 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,60 (1H, dt, $J = 15,6, 6,6$ Hz), 2,43 (1H, dt, $J = 15,6, 6,4$ Hz), 2,26 (3H, s), 1,57 a 1,55 (1H, m).

5 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 467,1252, encontrado 467.1217.

Tiempo de retención: 5,6 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +4.3 ($C = 1,1$, EtOH).

Ejemplo 2-isómero B

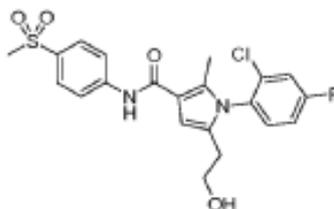
10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92-7,82 (5H, m), 7,76-7,66 (3H, m), 7,30 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,39 (1H, s), 3,81-3,71 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,69 (1H, dt, $J = 15,6, 6,6$ Hz), 2,42 (1H, dt, $J = 15,6, 6,3$ Hz), 2,26 (3H, s), 1,65 (1H, s amplio).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 467,1252, encontrado 467.1256.

Tiempo de retención: 6,6 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

15 (Ejemplo 3) 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-hidroxiethyl)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



20 Bajo una atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto (0,60 g, 1,1 mmol) del Ejemplo Comparativo 64 en cloruro de metileno (4 ml), se agregó tribromuro de boro (solución 1,0 M de cloruro de metileno, 3,3 ml, 3,3 mmol) a -40°C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Después de la reacción, se agregó agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, agua y una solución de cloruro de sodio acuosa saturada y después se secó con sulfato de sodio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título deseado (0,38 g, 76%) como un sólido.

25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,75 (1H, s), 7,36 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 8,8, 5,6$ Hz), 7,20 a 7,15 (1H, m), 6,39 (1H, s), 3,72 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,06 (3H, s), 2,61-2,52 (2H, m), 2,30 (3H, s)

MS (ESI) m/z : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tiempo de retención: 13,7 min (Ejemplo 3-isómero A), 16,3 min (Ejemplo 3-Isómero B)

30 Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC6, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

Ejemplo 3-isómero A

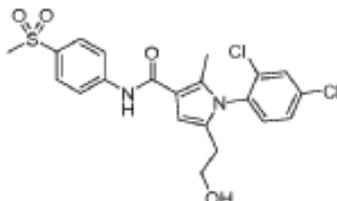
MS (ESI) m/z : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Tiempo de retención: 13,7 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

Ejemplo 3-isómero B MS (ESI) m/z : 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Tiempo de retención: 16,3 min Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

(Ejemplo 4) 1-(2, 4-diclorofenil)-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,38 g, 90%) se obtuvo a partir del compuesto (0,50 g, 0,90 mmol) del Ejemplo Comparativo 65 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ESI) m/z: 467 [M+H]⁺.

5 Tiempo de retención: 8,0 min (Ejemplo 4-isómero A), 11,1 min (Ejemplo 4-Isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC6, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

Ejemplo 4-isómero A

10 MS (ESI) m/z: 467 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 8,0 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

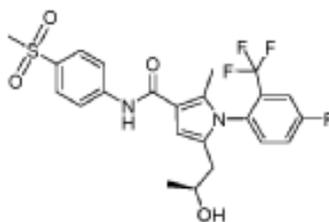
Ejemplo 4-isómero B

MS (ESI) m/z: 467 [M+H]⁺.

15 Tiempo de retención: 11,4 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

(Ejemplo 5) 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



20 El compuesto del título (0,55 g, 88%) se obtuvo a partir del compuesto (0,74 g, 1,3 mmol) del Ejemplo Comparativo 81 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (0,7 H, s), 7,74 (0,3 H, s), 7,61-7,57 (1H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,34-7,30 (1H, m), 6,39 (0,7 H, s), 6,38 (0,3 H, s), 4,07-3,98 (0,3 H, m), 3,88-3,79 (0,7 H, m), 3,08 (3H, s), 2,52 a 2,43 (1H, m), 2,33-2,19 (4H, m), 1,71 (0,7 H, d, J = 3,5 Hz), 1,62 (0,3 H, d, J = 3,9 Hz), 1,20 (0,9 H, d, J = 5,9 Hz), 1,16 (2,1 H, d, J = 6,3 Hz).

25

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₃ F₄N₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 499,1315, encontrado 499.1319.

Tiempo de retención: 6,3 min (Ejemplo 5-isómero A), 9,7 min (Ejemplo 5 isómero B) Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

30 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 5-isómero A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (2H, dt, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,78 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,40 (1H, s), 3,89 a 3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,29 (1H, dd, J = 15,3, 3,9 Hz), 2,26 (3H, s), 1,75 (1H, d, J = 3,5 Hz) 1,16 (3H, d, J = 5,9

Hz).

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 499,1315, encontrado 499.1300.

Tiempo de retención: 6,3 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

5 $[\alpha]_D^{22}$: -3,9 ° (C = 1,1, EtOH).

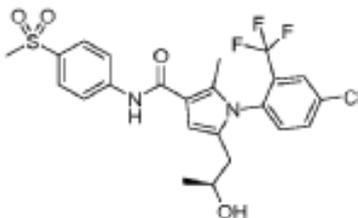
Ejemplo 5-isómero B

10 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (2H, dt, J = 8,8, 2,0 Hz), 7,78 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 4,7 Hz), 6,40 (1H, s), 4,06 a 3,98 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,8, 4,1 Hz), 2,26 (3H, s), 2,22 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,69 (1H, d, J = 3,9 Hz) 1,19 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 499,1315, encontrado 499.1286.

Tiempo de retención: 9,7 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática].

15 (Ejemplo 6) 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,13 g, 68%) se obtuvo a partir del compuesto (0,22 g, 0,37 mmol) del Ejemplo Comparativo 69 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 1.

20 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,87-7,81 (3H, m), 7,73-7,70 (2H, m), 7,28-7,25 (1H, m), 6,39 (0,6 H, s), 6,38 (0,4 H, s), 4,06-3,99 (0,4 H, m), 3,87-3,81 (0,6 H, m), 3,05 (3H, s), 2,51-2,44 (1H, m), 2,32-2,20 (4H, m), 1,69-1,63 (1H, m), 1,20 (1,2H, d, J = 6,3 Hz), 1,17 (1,8 H, d, J = 3,6 Hz). EM (FAB) m/z: 515 $[M+H]^+$

Tiempo de retención: 6,4 min (Ejemplo 6-isómero A), 10,0 min (Ejemplo 6-isómero B) Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

25 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática] Ejemplo 6-isómero A

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,91-7,81 (6 H, m), 7,71 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 6,43 (1H, s), 3,88-3,79 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,5, 8,8 Hz), 2,29 (1H, dd, J = 15,6, 3,9 Hz), 2,25 (3H, s), 1,84 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

30 HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{23}ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 515,1019, encontrado 515.1001. Tiempo de retención: 6,4 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática] $[\alpha]_D^{22}$: -2,0 (C = 1,0, EtOH).

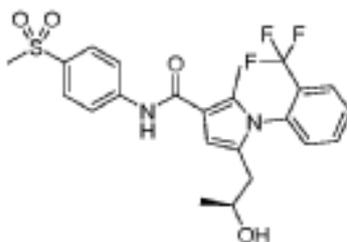
Ejemplo 6-isómero B

35 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,90 (2H, dt, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,86-7,81 (3H, m), 7,78 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 6,40 (1H, s), 4,06 a 3,98 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,4, 4,1 Hz), 2,26 (3H, s), 2,21 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,68 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,3 Hz). HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{23}ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 515,1019, encontrado 515.1002.

Tiempo de retención: 10,0 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 7) 5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[2-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (1,1 g, 89%) se obtuvo a partir del compuesto (1,4 g, 2,5 mmol) del Ejemplo Comparativo 82 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2.

EM (FAB) m/z: 481 [M+H]⁺.

5 Tiempo de retención: 4,7 min (Ejemplo 7-isómero A), 6,0 min (Ejemplo 7-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 7-isómero A

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93-7,88 (3H, m), 7,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,78-7,67 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,40 (1H, s), 3,86 a 3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,4, 8,8 Hz), 2,33-2,26 (4H, m), 1,75 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,14 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₄F₃N₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 481,1409, encontrado 481.1393.

15 Tiempo de retención: 4,7 min. Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

[α]_D²⁰: -3,2 (C = 1,1, EtOH).

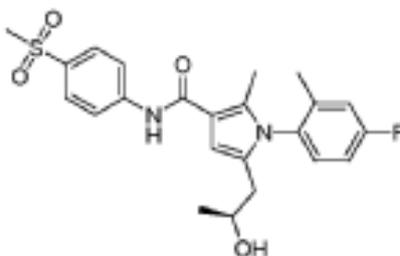
Ejemplo 7-isómero B

20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92-7,80 (6H, m), 7,77-7,72 (1H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,40 (1H, s), 4,05 a 3,98 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,27 a 2,21 (4H, m), 1,70 (1H, s amplio), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₄F₃N₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 481,1409, encontrado 481.1401.

Tiempo de retención: 6,0 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 8) 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



25 El compuesto del título (1,2 g, 99%) se obtuvo a partir del compuesto (1,4 g, 2,7 mmol) del Ejemplo Comparativo 83 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. EM (FAB) m/z: 445 [M+H]⁺

Tiempo de retención: 5,8 min (Ejemplo 8-isómero A), 7,5 min (Ejemplo 8-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

30 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 8-isómero A ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7.16 a 7.1 (3H, m), 6,40 (1H, s), 3,87-3,78 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,40 (1H, dd, J = 15,2, 8,8 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 4,4 Hz), 2,26 (3H, s), 1,94 (1H, s), 1,72 (1H, s amplio), 1,15 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₆FN₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 445.1597, 445.1593 encontraron.

- 5 Tiempo de retención: 5,8 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

[α]_D²²: -9,7 ° (C = 1,0, EtOH).

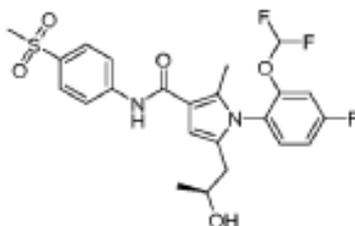
Ejemplo 8-isómero B

- 10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7,16-7,00 (3H, m), 6,40 (1H, s), 3,89-3,78 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 15,2, 4,4 Hz), 2,34 (1H, dd, J = 15,2, 8,6 Hz), 2,26 (3H, s), 1,95 (1H, s), 1,66 (1H, s amplio), 1,17 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₆FN₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 445.1597, 445.1605 encontraron.

Tiempo de retención: 7,5 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

- 15 (Ejemplo 9) 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (1,1 g, 97%) se obtuvo a partir del compuesto (1,4 g, 2,3 mmol) del Ejemplo Comparativo 84 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. EM (FAB) m/z: 497 [M+H]⁺

- 20 Tiempo de retención: 4,6 min (Ejemplo 9-isómero A), 6,3 min (Ejemplo 9-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 9-isómero A

- 25 ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (2H, d, J =8,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,29-7,24 (1H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,13 a 7,7 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 72,3 Hz) 6,38 (1H, s), 3,88 a 3,79 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,41 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,30 (3H, s), 1,67 (1H, s amplio), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₄F₃N₂O₅S [M+H]⁺, se requiere m/z: 497,1358, encontrado 497.1350.

- 30 Tiempo de retención: 4,6 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

[α]_D²²: -12,6 ° (C = 1,0, EtOH).

Ejemplo 9-isómero B

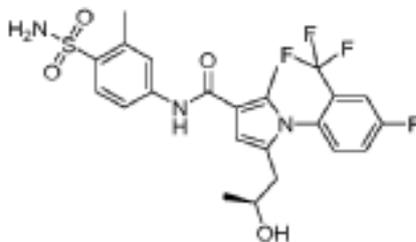
- 35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (2H, d, J =8,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,31-7,27 (1H, m), 7,20-7,14 (1H, m), 7,13 a 7,7 (1H, m), 6,42 (1H, t, J = 72,0 Hz) 6,39 (1H, s), 3,94 a 3,84 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,50 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 15,2, 8,6 Hz), 2,38 (3H, s), 1,66 (1H, s amplio), 1,16 (3H, d, J = 6,4 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₄F₃N₂O₅S [M+H]⁺, se requiere m/z: 497,1358, encontrado 497.1374.

Condición de HPLC quiral: LCL, , eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

Tiempo de retención: 6,3 min

(Ejemplo 10) N-[4-(aminosulfonyl)-3-metilfenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



5 El compuesto del título (0,29 g, 72%) se obtuvo a partir del compuesto (0,47 g, 0,78 mmol) del Ejemplo Comparativo 72 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2.

EM (FAB) m/z: 514 [M+H]⁺

Tiempo de retención: 3,4 min (Ejemplo 10-isómero A), 5,0 min (Ejemplo 10-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

10 Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 10-isómero A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,78 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 7,51-7,40 (2H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 6,42 (1H, s), 4,91 (2H, s), 3,88 a 3,78 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 15,6, 9,0 Hz), 2,29 (1H, dd, J = 15,6, 3,9 Hz), 2,25 (3H, s), 1,67 (1H, s amplio), 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz).

15 HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₄ F₄N₃O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 514,1424, encontrado 514.1432.

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática].

Tiempo de retención: 3,4 min

Ejemplo 10-isómero B

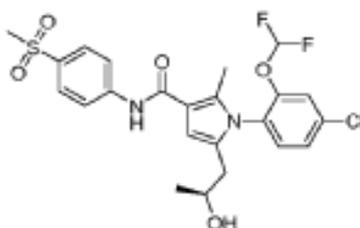
20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,6, 3,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,35-7,30 (1H, m), 6,37 (1H, s), 4,74 (2H, s), 4,07 a 3,97 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,49 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,26 (3H, s), 2,22 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,62 (1H, s amplio), 1,19 (3H, d, J = 6,4 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₄ F₄N₃O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 514,1424, encontrado 514.1441.

Tiempo de retención: 5,0 min

25 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 11) 1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



30 El compuesto del título (0,31 g, 80%) se obtuvo a partir del compuesto (0,57 g, 0,94 mmol) del Ejemplo Comparativo 85 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 1. EM (FAB) m/z: 513 [M+H]⁺

Tiempo de retención: 4,8 min (Ejemplo 11-isómero A), 6,6 min (Ejemplo 11-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 11-isómero A

5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,76 (1H, s), 7,45-7,42 (1H, m), 7,37 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,40 (1H, t, $J = 72,0$ Hz), 6,39 (1H, s), 3,88-3,79 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,43 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,31 (3H, s), 1,67 (1H, s amplio), 1,15 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 513,1063, encontrado 513.1071.

Tiempo de retención: 4,8 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

10 $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -11,0 ° ($C = 1,0$, EtOH).

Ejemplo 11-isómero B

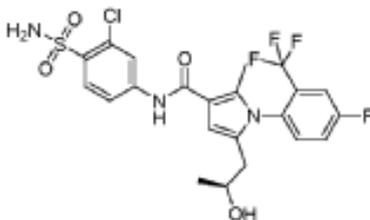
15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,76 (1H, s), 7,44-7,41 (1H, m), 7,37 (1H, dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,41 (1H, t, $J = 72,0$ Hz), 6,39 (1H, s), 3,95-3,84 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,50 (1H, dd, $J = 15,2, 4,3$ Hz), 2,38 (1H, dd, $J = 15,2, 8,6$ Hz), 2,31 (3H, s), 1,66 (1H, s amplio), 1,16 (3H, d, $J = 5,9$ Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 513,1081, encontrado 513.1071.

Tiempo de retención: 6,6 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

20 (Ejemplo 12) N-[4-(aminosulfonyl)-3-clorofenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,19 g, 67%) se obtuvo a partir del compuesto (0,31 g, 0,52 mmol) del Ejemplo Comparativo 79 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

25 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,89 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,13 (1H, s), 7,95 (1H, dd, $J = 2,4, 8,3$ Hz), 7,91 (0,4 H, s), 7,90 (0,6 H, s), 7,87 (0,6 H, s), 7,85 (0,4 H, s), 7,83 a 7,77 (1H, m), 7,62 (1H, dd, $J = 4,9, 8,8$ Hz), 7,46 (2H, s), 6,73 (1H, s), 4,57 (0,6 H, d, $J = 4,9$ Hz), 4,55 (0,4 H, d, $J = 4,4$ Hz), 3,75-3,68 (1H, m), 2,43 (0,6 H, dd, $J = 5,9, 15,1$ Hz), 2,28-2,16 (0,8 H, m), 2,15 (1,8 H, s), 2,14 (1,2H, s), 2,03 (0,6 H, dd, $J = 6,8, 15,1$ Hz), 1,05 (1,2H, d, $J = 6,4$ Hz), 0,99 (1,8 H, d, $J = 6,4$ Hz). MS (ESI) m/z : 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención: 3,4 min (Ejemplo 12-isómero A), 4,9 min (Ejemplo 12-isómero B)

30 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 12-isómero A

35 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,03 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J = 2,9, 8,3$ Hz), 7,48-7,40 (2H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 4,9, 8,3$ Hz), 6,49 (1H, s), 5,37 (2H, s), 3,87-3,78 (1H, s amplio), 2,43 (1H, dd, $J = 8,8, 15,6$ Hz), 2,30-2,20 (4H, m), 2,13 (1H, s), 1,13 (3H, d, $J = 5,9$ Hz). MS (ESI) m/z : 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, se requiere m/z : 556,0697, encontrado 556,0719

Tiempo de retención: 3,3 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{22}$: -3,8 ° (C = 1,0, EtOH).

Ejemplo 12-isómero B

5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,97-7,88 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J = 2,9, 8,3 Hz), 7,49-7,40 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 4,9, 8,3 Hz), 6,45 (1H, s), 5,31 (2H, s), 4,08-3,98 (1H, s amplio), 2,45 (1H, dd, J = 3,9, 15,6 Hz), 2,27-2,15 (4H, m), 1,96 (1H, s), 1,17 (3H, d, J = 5,9 Hz). MS (ESI) m/z: 534 $[\text{M}+\text{H}]^+$

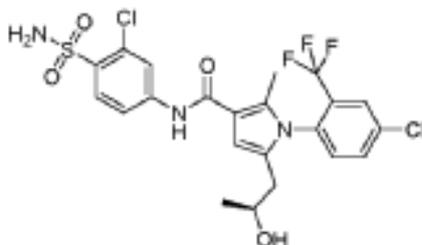
HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, se requiere m/z: 556,0697, encontrado 556,0716

Tiempo de retención: 4,9 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

10 $[\alpha]_D^{22}$: 3,3 ° (c = 0,75, EtOH).

(Ejemplo 13) N-[4-(aminosulfonyl)-3-clorofenil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



15 El compuesto del título (0,26 g, 88%) se obtuvo a partir del compuesto (0,25 g, 0,39 mmol) del Ejemplo Comparativo 80 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,89 (0,6 H, s), 9,88 (0,4 H, s), 08.15 a 08.08 (2H, m), 8,03-7,98 (1H, m), 7,93-7,84 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48-7,44 (2H, s), 6,74 (1H, s), 4,57 (0,6 H, d, J = 4,4 Hz), 4,55 (0,4 H, d, J = 4,4 Hz), 3,76-3,65 (1H, m), 2,43 (0,6 H, dd, J = 5,9, 15,1 Hz), 2,30-2,17 (0,8 H, m), 2,15 (1,8 H, s), 2,14 (1,2H, s), 2,04 (0,6 H, dd, J = 6,8, 15,1 Hz), 1,05 (1,2H, d, J = 5,4 Hz), 0,99 (1,8 H, d, J = 6,4 Hz). MS (ESI) m/z: 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 Tiempo de retención: 3,4 min (Ejemplo 13-isómero A), 5,0 min (Ejemplo 13-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 13-isómero A

25 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,89 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,93-7,83 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50-7,41 (2H, s), 6,74 (1H, s), 4,57 (1H, d, J = 4,4 Hz), 3,75-3,65 (1H, m), 2,43 (1H, dd, J = 5,9, 15,1 Hz), 2,15 (3H, s), 2,04 (1H, dd, J = 6,8, 15,1 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,4 Hz). MS (ESI) m/z: 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, se requiere m/z: 572,04014, encontrado 572,0414

30 Tiempo de retención: 3,4 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática].

Ejemplo 13-isómero B

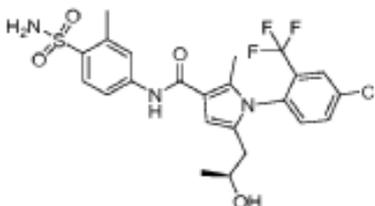
35 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ : 9,88 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,93-7,83 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49-7,41 (2H, s), 6,74 (1H, s), 4,55 (1H, d, J = 4,4 Hz), 3,76-3,67 (1H, m), 2,30-2,17 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,05 (3H, d, J = 5,4 Hz). MS (ESI) m/z: 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, se requiere m/z: 572,04014, encontrado 572,0392

Tiempo de retención: 5,0 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 14) N-[4-(aminosulfonyl)-3-metilfenil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



- 5 El compuesto del título (0,36 g, 73%) se obtuvo a partir del compuesto (0,67 g, 0,92 mmol) del Ejemplo Comparativo 73 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

EM (FAB) m/z: 530 [M+H]⁺

Tiempo de retención: 3,4 min (Ejemplo 14-isómero A), 5,0 min (Ejemplo 14-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

- 10 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática] Ejemplo 14-isómero A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (1H, s), 7,84 (2H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,48-7,42 (1H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,47 (1H, s), 5,10 (2H, s), 3,87-3,74 (1H, m), 2,59 (3H, s), 2,43 (1H, dd, J = 15,6, 9,0 Hz), 2,30-2,21 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,16 (1H, s amplio), 1,13 (3H, d, J = 6,3 Hz).

- 15 HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₄ClF₃N₃O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 530,1128, encontrado 530.1141.

Tiempo de retención: 3,4 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

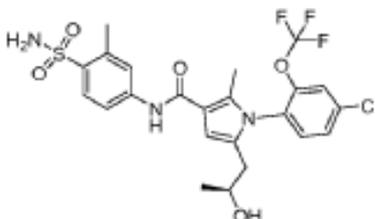
- 20 [A]_D²²: -2,7 ° (C = 1,0, EtOH). Ejemplo 14-isómero B ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,76 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50-7,44 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,42 (1H, s), 4,92 (2H, s), 4,07 a 3,97 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 3,9 Hz), 2,25 (3H, s), 2,20 (1H, dd, J = 15,6, 9,0 Hz), 1,85 (1H, s amplio), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₄ClF₃N₃O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 530,1128, encontrado 530.1130.

Condición de HPLC quiral: LC1

Tiempo de retención: 5,0 min, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática].

- 25 (Ejemplo 15) N-[4-(aminosulfonyl)-3-metilfenil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,54 g, 88%) se obtuvo a partir del compuesto (0,72 g, 1,1 mmol) del Ejemplo Comparativo 74 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. EM (FAB) m/z: 546 [M+H]⁺

- 30 Tiempo de retención: 3,3 min (Ejemplo 15-isómero A), 4,7 min (Ejemplo 15 isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 15-isómero A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,78 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,51-7,43 (3H, m), 7,28 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,43 (1H, s), 4,93 (2H, s), 3,86 a 3,75 (1H, m), 2,64 (3H, s), 2,40 (1H, dd, $J = 15,6, 8,2$ Hz), 2,37 (1H, dd, $J = 15,6, 4,3$ Hz), 2,30 (3H, s), 1,88 (1H, s amplio), 1,15 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

5 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 546,1077, encontrado 546.1089.

Tiempo de retención: 3,3 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -7,6° ($C = 1,0$, EtOH).

Ejemplo 15-isómero B

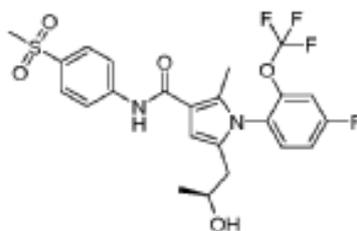
10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,67 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,51-7,43 (3H, m), 7,29 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,42 (1H, s), 4,90 (2H, s), 4,02 a 3,90 (1H, m), 2,65 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 15,6, 4,3$ Hz), 2,32 (1H, dd, $J = 15,6, 8,6$ Hz), 2,30 (3H, s), 1,83 (1H, s amplio), 1,17 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 546,1077, encontrado 546.1088.

Tiempo de retención: 4,7 min

15 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 16) 1-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



20 El compuesto del título (0,10 g, 79%) se obtuvo a partir del compuesto (0,15 g, 0,25 mmol) del Ejemplo Comparativo 86 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,90 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,37-7,29 (1H, m), 7,26 a 7,16 (2H, m), 6,41 (1H, s), 4,00-3,91 (0,5 H, m), 3,87-3,77 (0,5 H, m), 3,05 (3H, s), 2,51-2,28 (5H, m), 1,73-1,65 (1H, m), 1,17 (1,5 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,15 (1,5 H, d, $J = 6,4$ Hz). EM (AP) m/z : 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 Tiempo de retención: 3,9 min (Ejemplo 16-isómero A), 5,1 min (Ejemplo 16-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 16-isómero A

30 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,90 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,86-7,81 (3H, m), 7,32 (1H, dd, $J = 5,4, 8,8$ Hz), 7,26-7,16 (2H, m), 6,42 (1H, s), 3,87 a 3,77 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,46 (1H, dd, $J = 8,3, 15,6$ Hz), 2,38 (1H, dd, $J = 3,9, 15,6$ Hz), 2,30 (3H, s), 1,77 (1H, s), 1,15 (3H, d, $J = 6,4$ Hz).

MS (ESI) m/z : 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención: 3,9 min

35 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -3,6° ($C = 1,0$, EtOH).

Ejemplo 16-isómero B

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,90 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,85-7,78 (3H, m), 7,33 (1H, dd, $J = 5,9, 8,8$ Hz), 7,25-7,16 (2H, m), 6,41 (1H, s), 4,00 a 3,91 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,47 (1H, dd, $J = 4,4, 15,6$ Hz), 2,34 (1H, dd, $J = 8,8, 15,6$ Hz), 2,30 (3H, s), 1,75 (1H, d, $J = 3,9$ Hz), 1,17 (3H, d, $J = 6,4$ Hz) MS (ESI) m/z : 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

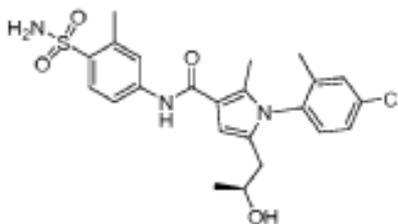
HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 515,1264, encontrado 515,1285

5 Tiempo de retención: 5,1 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -1,0° (C = 0,50, EtOH).

(Ejemplo 17) N-[4-(aminosulfonyl)-3-metilfenil]-1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



10

El compuesto del título (0,48 g, 79%) se obtuvo a partir del compuesto (0,75 g, 1,3 mmol) del Ejemplo Comparativo 75 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

EM (FAB) m/z : 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención: 5,1 min (Ejemplo 17-isómero A), 8,3 min (Ejemplo 17-isómero B)

15 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 17-isómero A

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,94 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,35-7,30 (1H, m), 7,09 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,40 (1H, s), 4,85 (2H, s), 3,87 a 3,77 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,39 (1H, dd, $J = 15,6, 8,6$ Hz), 2,31 (1H, dd, $J = 15,6, 4,3$ Hz), 2,26 (3H, s), 1,93 (3H, s), 1,82 (1H, s amplio), 1,14 (3H, d, $J = 6,3$ Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 476,1411, encontrado 476,1425.

Tiempo de retención: 5,1 min

25 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -6,9° (C = 1,0, EtOH).

Ejemplo 17-isómero B

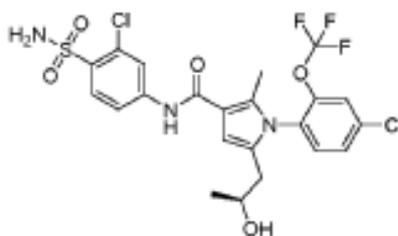
30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,88 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,81 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,31 (1H, dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,44 (1H, s), 5,01 (2H, s), 3,89 a 3,78 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,43 (1H, dd, $J = 15,6, 4,3$ Hz), 2,31 (1H, dd, $J = 15,6, 8,6$ Hz), 2,25 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,61 (1H, s amplio), 1,14 (3H, d, $J = 5,9$ Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 476,1411, encontrado 476,1425.

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática].

Tiempo de retención: 8,3 min

35 (Ejemplo 18) N-[4-(aminosulfonyl)-3-clorofenil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,27 g, 83%) se obtuvo a partir del compuesto (0,38 g, 0,58 mmol) del Ejemplo Comparativo 76 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

5 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (1H, s), 7,95 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,91 (0,5 H, s), 7,89 (0,5 H, s), 7,51-7,44 (3H, m), 7,32-7,27 (1H, m), 5,28 (2H, s), 4,03-3,93 (0,5 H, m), 3,86-3,77 (0,5 H, m), 2,50-2,44 (5H, m), 2,00-1,86 (1H, m), 1,17 (1,5 H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,14 (1,5 H, d, $J = 6,3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención: 3,3 min (Ejemplo 18-isómero A), 4,7 min (Ejemplo 18-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

10 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 18-isómero A

15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,07 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,85 (1H, s), 7,47 (1H, dd, $J = 2,4, 8,6$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 2,4, 8,2$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,44 (1H, s), 5,29-5,18 (2H, s), 3,89 a 3,77 (1H, m), 2,43-2,17 (5H, m), 1,90 (1H, s), 1,14 (3H, d, $J = 6,3$ Hz). MS (ESI) m/z : 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2 \text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, se requiere m/z : 588,0351, encontrado 588,0374.

Tiempo de retención: 3,3 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática].

Ejemplo 18-isómero B

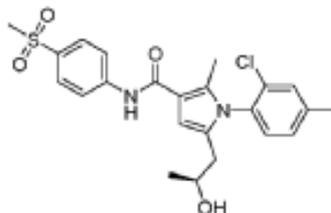
20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,07 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,96 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,86 (1H, s), 7,51-7,43 (3H, m), 7,29 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,44 (1H, s), 5,30 (2H, s), 4,02 a 3,92 (1H, m), 2,46 (1H, dd, $J = 4,3, 15,6$ Hz), 2,37-2,26 (4H, m), 1,88 (1H, d, $J = 3,5$ Hz), 1,17 (3H, d, $J = 6,3$ Hz). MS (ESI) m/z : 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{Cl}_2 \text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, se requiere m/z : 588,0351, encontrado 588,0364

Tiempo de retención: 4,7 min

25 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 19) 1-(2-cloro-4-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,56 g, 80%) se obtuvo a partir del compuesto (0,84 g, 1,5 mmol) del Ejemplo Comparativo 87 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

30 MS (ESI) m/z : 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención: 5,6 min (Ejemplo 19-isómero A), 7,0 min (Ejemplo 19-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 19-isómero A

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,25-7,21 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,39 (1H, s), 3,86-3,76 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,6, 8,2 Hz), 2,45 (3H, s), 2,40 (1H, dd, J = 15,6, 4,7 Hz), 2,29 (3H, s), 1,73 (1H, s amplio), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 461,1302, encontrado 461,1284.

Tiempo de retención: 5,6 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

10 $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -26,6 ° (C = 1,0, EtOH). Ejemplo 19-isómero B

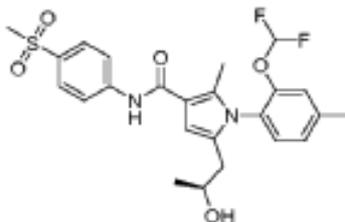
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,25-7,21 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,39 (1H, s), 3,89 a 3,77 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,49 (1H, dd, J = 15,3, 4,3 Hz), 2,45 (3H, s), 2,38 (1H, dd, J = 15,3, 8,6 Hz), 2,30 (3H, s), 1,74 (1H, s amplio), 1,14 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 461,1302, encontrado 461,1296.

15 Tiempo de retención: 7,0 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 20) 1-[2-(difluorometoxi)-4-metilfenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



20 El compuesto del título (0,87 g, 98%) se obtuvo a partir del compuesto (1,0 g, 0,78 mmol) del Ejemplo Comparativo 88 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2.

MS (ESI) m/z: 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención: 4,7 min (Ejemplo 20-isómero A), 6,1 min (Ejemplo 20-isómero B) Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

25 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 20-isómero A

30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H, s), 7,20-7,15 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,38 (1H, t, J = 72,7 Hz), 6,37 (1H, s), 3,88 a 3,76 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,44 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,30 (3H, s), 1,73 (1H, s amplio), 1,14 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 493,1609, encontrado 493,1587.

Tiempo de retención: 4,7 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -13,4 ° (C = 1,0, EtOH).

35 Ejemplo 20-isómero B

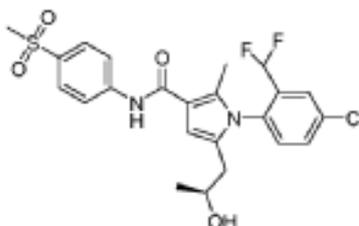
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H, s), 7,20-7,11 (3H, m), 6,39 (1H, t, J = 72,7 Hz), 6,38 (1H, s), 3,92 a 3,82 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,50 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,47 (3H, s), 2,39

(1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,30 (3H, s), 1,73 (1H, s amplio), 1,15 (3H, d, J = 5,9 Hz). HRMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{27}F_2N_2O_5S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 493,1609, encontrado 493.1598.

Tiempo de retención 6.1 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

- 5 (Ejemplo 21) 1-[4-cloro-2-(difluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,50 g, 80%) se obtuvo a partir del compuesto (0,74 g, 1,3 mmol) del Ejemplo Comparativo 89 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 1.

- 10 EM (FAB) m/z: 497 $[M+H]^+$.

Tiempo de retención: 5,5 min (Ejemplo 21-isómero A), 7,8 min (Ejemplo 21-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

- 15 Ejemplo 21-isómero A

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,85-7,81 (4H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,45 (1H, s), 6,10 (1H, t, J = 54,4 Hz), 3,89-3,81 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,39-2,36 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,75 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{24}ClF_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 497,1113, encontrado 497.1109

- 20 Tiempo de retención: 5,5 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{21}$: 16 ° (C = 1,0, EtOH).

Ejemplo 21-isómero B

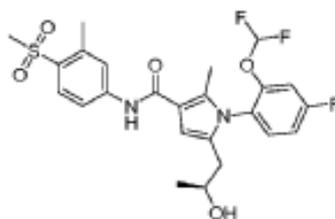
- 25 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,85-7,79 (4H, m), 7,65-7,62 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,43 (1H, s), 6,07 (1H, t, J = 54,4 Hz), 3,96-3,88 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,27 (3H, s), 1,65 (1H, s amplio), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{24}ClF_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 497,1113, encontrado 497.1126.

Tiempo de retención: 7,8 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática].

- 30 (Ejemplo 22) 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,27 g, 86%) se obtuvo a partir del compuesto (0,37 g, 0,62 mmol) del Ejemplo comparativo 101 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. EM (FAB) m/z: 511 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 4,5 min (Ejemplo 22-isómero A), 7,0 min (Ejemplo 22-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

5 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 22-isómero A

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,29-7,24 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 a 7,7 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 71,9 Hz), 6,36 (1H, s), 3,86-3,79 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,43 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,30 (3H, s), 1,65 (1H, d, J = 3,1 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₆ F₃N₂O₅S [M+H]⁺, se requiere m/z: 511,1515, encontrado 511.1489.

Tiempo de retención: 4,5 min Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

Ejemplo 22-isómero B

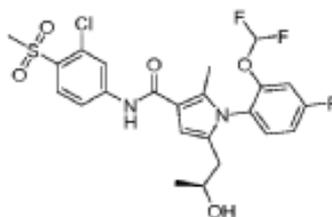
15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,53 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 9,0, 5,9 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,12 a 7,7 (1H, m), 6,42 (1H, t, J = 71,7 Hz), 6,37 (1H, s), 3,92 a 3,84 (1H, m), 3,07 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,49 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,37 (1H, dd, J = 15,4, 8,4 Hz), 2,30 (3H, s), 1,66 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₆ F₃N₂O₅S [M+H]⁺, se requiere m/z: 511,1515, encontrado 511.1504.

20 Tiempo de retención: 7,0 min

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 23) N-[3-cloro-4-(metilsulfonil)fenil]-1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



25 El compuesto del título (0,11 g, 42%) se obtuvo a partir del compuesto (0,30 g, 0,48 mmol) del Ejemplo comparativo 103 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. EM (FAB) m/z: 531 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 4,4 min (Ejemplo 23-isómero A), 7,1 min (Ejemplo 23-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

30 Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

Ejemplo 23-isómero A

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,74 (1H, s), 7,55 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,29-7,25 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,13 a 7,7 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 71,7 Hz), 6,37 (1H, s), 3,87 a 3,81 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,42 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,30 (3H, s), 1,67 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₃ClF₃N₂O₅S [M+H]⁺, se requiere m/z: 531,0968, encontrado 531.0960.

Tiempo de retención: 4,4 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{21}$: -12 ° (c = 0,53, EtOH).

Ejemplo 23-isómero B

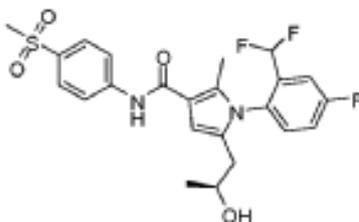
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,78 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 7,31-7,26 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 7,13 a 7,7 (1H, m), 6,42 (1H, t, J = 71,7 Hz), 6,38 (1H, s), 3,93 a 3,85 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,37 (1H, dd, J = 15,4, 8,4 Hz), 2,30 (3H, s), 1,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 531,0968, encontrado 531.0968.

Tiempo de retención: 7,1 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

10 (Ejemplo 24) 1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,29 g, 90%) se obtuvo a partir del compuesto (0,38 g, 0,67 mmol) del Ejemplo Comparativo 90 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. EM (FAB) m/z: 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Tiempo de retención: 4,5 min (Ejemplo 24-isómero A), 6,0 min (Ejemplo 24-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 24-isómero A

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,85-7,81 (3H, m), 7,54 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,39-7,33 (1H, m), 7,29 a 7,25 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,10 (1H, t, J = 53,6 Hz), 3,90-3,81 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,39-2,36 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,71 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ES I) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 481. 1409, encontrado 481. 1416.

25 Tiempo de retención: 4,5 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{21}$: 14 ° (C = 1,0, EtOH).

Ejemplo 24-isómero B

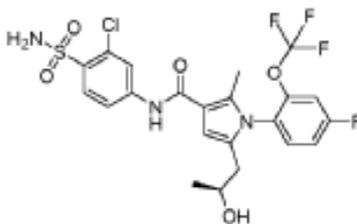
30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,77 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,39-7,34 (1H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,06 (1H, t, J = 53,2 Hz) 3,97-3,89 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz) 2,31 (1H, dd, J = 15,4, 8,4 Hz), 2,27 (3H, s), 1,62 (1H, d, J = 4,3 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ES I) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 481. 1409, encontrado 481. 1421.

Tiempo de retención: 6,0 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática].

35 (Ejemplo 25) N-[4-(aminosulfonyl)-3-clorofenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,14 g, 78%) se obtuvo a partir del compuesto (0,22 g, 0,36 mmol) del Ejemplo Comparativo 77 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 8,12 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,99 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,74 (0,6 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,72 (0,4 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,57-7,51 (1H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,40-7,34 (1H, m), 6,66 (0,4 H, s), 6,65 (0,6 H, s), 3,90 a 3,75 (1H, m), 2,58 (0,4 H, dd, $J = 6,7, 15,3$ Hz), 2,41 (0,6 H, d, $J = 6,7$ Hz), 2,34-2,23 (4H, m), 1,14 (1,2H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,10 (1,8 H, d, $J = 6,3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Tiempo de retención: 3,3 min (Ejemplo 25-isómero A), 4,5 min (Ejemplo 25-isómero B)

10 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 25-isómero A

15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,05 (1H, s), 7,99-7,90 (2H, m), 7,46 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 5,3, 8,3$ Hz), 7,25-7,16 (2H, m), 6,48 (1H, s), 5,34 (2H, s), 3,58 a 3,55 (1H, m), 2,49-2,32 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,02 (1H, s), 1,13 (3H, d, $J = 5,9$ Hz). MS (ESI) m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, se requiere m/z : 572,0646, encontrado 572,0675

Tiempo de retención: 3,3 min

Condición de HPLC quiral: LC-1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

20 $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: -3,8 ° ($C = 0,75$, EtOH).

Ejemplo 25-isómero B

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,06 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,33 (1H, dd, $J = 5,9, 8,8$ Hz), 7,24-7,15 (2H, m), 6,50 (1H, s), 5,48 (2H, s), 4,03 a 3,92 (1H, m), 2,42 (1H, dd, $J = 3,9, 15,6$ Hz), 2,35-2,15 (5H, m), 1,14 (3H, d, $J = 5,9$ Hz).

25 MS (ESI) m/z : 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$

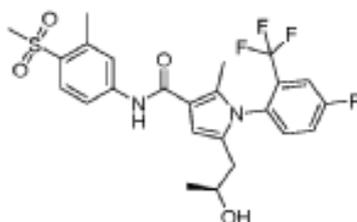
HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, se requiere m/z : 572,0646, encontrado 572,0674

Tiempo de retención: 4,6 min

Condición de HPLC quiral: LC-1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [50:40:10 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: 0,14 ° ($c = 0,50$, EtOH).

30 (Ejemplo 26) 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,11 g, 51%) se obtuvo a partir del compuesto (0,25 g, 0,42 mmol) del Ejemplo comparativo 102 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. EM (FAB) m/z: 513 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 5,6 min (Ejemplo 26-isómero A), 8,4 min (Ejemplo 26-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

5 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 26-isómero A

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 6,39 (1H, s), 3,88-3,79 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,32-2,25 (4H, m), 1,76 (1H, s amplio), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₅F₄N₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 513,1471, encontrado 513.1458.

Tiempo de retención: 5,6 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

15 [α]_D²⁰: -5,5 ° (C = 1,1, EtOH).

Ejemplo 26-isómero B

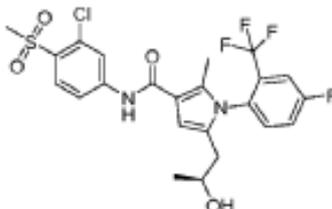
20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 6,37 (1H, s), 4,06-3,99 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,26 (3H, s), 2,22 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,64 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₅F₄N₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 513,1471, encontrado 513.1472.

Tiempo de retención: 8,4 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática].

25 (Ejemplo 27) N-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,48 g, 87%) se obtuvo a partir del compuesto (0,64 g, 1,0 mmol) del Ejemplo comparativo 104 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. EM (FAB) m/z: 533 [M+H]⁺.

30 Tiempo de retención: 4,8 min (Ejemplo 27-isómero A), 7,8 min (Ejemplo 27-isómero B) Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 27-isómero A

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J 8,6 Hz), 7,89 (1H, s), 7,61-7,56 (2H, m), 7,47-7,42 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,43 (1H, s), 3,88 a 3,80 (1H, m), 3,26 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,31-2,24 (4H, m), 1,86 (1H, s amplio), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₂ClF₄N₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 533,0925, encontrado 533.0973.

Tiempo de retención: 4,8 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{20}$: -4,4 ° (c = 0,93, EtOH).

Ejemplo 27-isómero B

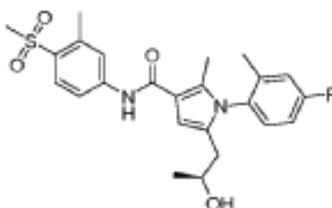
5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,06 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,80 (1H, s), 7,60-7,54 (2H, m), 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,40 (1H, s), 4,07 a 3,99 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,6, 3,9 Hz), 2,25 (3H, s), 2,21 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,71 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,19 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 533,0925, encontrado 533.0945.

Tiempo de retención: 7.8 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática].

10 (Ejemplo 28) 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,21 g, 50%) se obtuvo a partir del compuesto (0,50 g, 0,91 mmol) del Ejemplo Comparativo 70 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. EM (FAB) m/z: 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Tiempo de retención: 8,3 min (Ejemplo 28-isómero A), 9,7 min (Ejemplo 28-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC2, eluyente: hexano-EtOH [50:50 (v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [65:28:7 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 28-isómero A

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,15 a 7,1 (3H, m), 6,39 (1H, s), 3,87 a 3,78 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,40 (1H, dd, J = 15,2, 8,6 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,27 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,75 (1H, d, J = 2,7 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 459.1754, 459.1742 encontraron.

Tiempo de retención: 8,3 min

25 Condición de HPLC quiral: LC2, eluyente: hexano-EtOH [50:50 (v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{21}$: -8,8 ° (C = 1,1, EtOH).

Ejemplo 28-isómero B

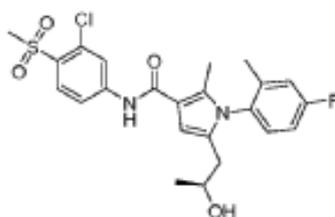
30 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,15 a 7,1 (3H, m), 6,38 (1H, s), 3,88 a 3,80 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,33 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,26 (3H, s), 1,95 (3H, s), 1,66 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 459.1754, 459.1774 encontraron.

Tiempo de retención: 9,7 min

Condición de HPLC quiral: LC2, eluyente: hexano-EtOH [50:50 (v/v), isocrática].

35 (Ejemplo 29) N-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,37 g, 76%) se obtuvo a partir del compuesto (0,58 g, 1,0 mmol) del Ejemplo Comparativo 71 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

EM (FAB) m/z: 479 [M+H]⁺.

5 Tiempo de retención: 9,1 min (Ejemplo 29-isómero A), 10,3 min (Ejemplo 29-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC2, eluyente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC4, eluyente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrática]

Ejemplo 29-isómero A

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,15 a 7,1 (3H, m), 6,39 (1H, s), 3,87 a 3,79 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,39 (1H, dd, J = 15,2, 8,6 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 4,1 Hz), 2,26 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,74 (1H, d, J = 3,1 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ES I) calculado para C₂₃H₂₅ClFN₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 479, 1208, encontrado 479, 1198.

Tiempo de retención: 9,1 min

15 Condición de HPLC quiral: LC2, eluyente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrática]

[α]_D²¹: -9,0° (C = 1,1, EtOH).

Ejemplo 29-isómero B

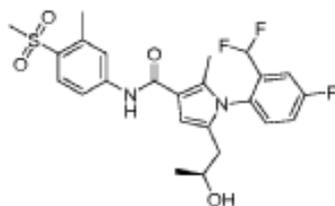
20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,15 a 7,1 (3H, m), 6,39 (1H, s), 3,89 a 3,80 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,45 (1H, dd, J = 15,3, 4,3 Hz), 2,33 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,26 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,68 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₅ClFN₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 479, 1208, encontrado 479, 1210.

Tiempo de retención: 10,3 min

Condición de HPLC quiral: LC2, eluyente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrática].

25 (Ejemplo 30) 1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,30 g, 96%) se obtuvo a partir del compuesto (0,37 g, 0,64 mmol) del Ejemplo comparativo 100 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. EM (FAB) m/z: 495 [M+H]⁺.

30 Tiempo de retención: 4,6 min (Ejemplo 30-isómero A), 6,9 min (Ejemplo 30-isómero B) Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 30-isómero A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,72 (1H, s), 7,56-7,52 (2H, m), 7,39-7,33 (1H, m), 7,29-7,25 (1H, m), 6,42 (1H, s), 6,09 (1H, t, J = 54,4 Hz), 3,89-3,81 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,39-2,35 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

- 5 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 495,1565, encontrado 495.1550.

Tiempo de retención: 4,6 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\text{A}]_{\text{D}}^{22}$: 13 ° (C = 1,3, EtOH).

Ejemplo 30-isómero B

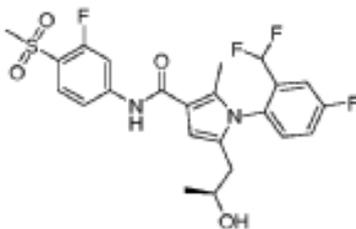
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, s), 7,54 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,39-7,33 (1H, m), 7,30-7,26 (1H, m), 6,41 (1H, s), 6,06 (1H, t, J = 54,2 Hz), 3,96-3,88 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,4, 4,5 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 15,6, 8,2 Hz), 2,27 (3H, s), 1,60 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 495,1565, encontrado 495.1564.

- 15 Tiempo de retención: 6,9 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 31) 1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-N-[3-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



- 20 El compuesto del título (0,22 g, 96%) se obtuvo a partir del compuesto (0,27 g, 0,47 mmol) del Ejemplo comparativo 106 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. EM (FAB) m/z: 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tiempo de retención: 6,5 min (Ejemplo 31-isómero A), 8,5 min (Ejemplo 31-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

- 25 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 31-isómero A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,96 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,88-7,83 (2H, m), 7,55 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz) 7,39-7,33 (1H, m), 7,32-7,25 (2H, m), 6,44 (1H, s), 6,10 (1H, t, J = 54,2 Hz), 3,90-3,82 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,39-2,35 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,72 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

- 30 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 499,1315, encontrado 499.1325.

Tiempo de retención: 6,5 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$: 14 ° (C = 1,2, EtOH).

Ejemplo 31-isómero B

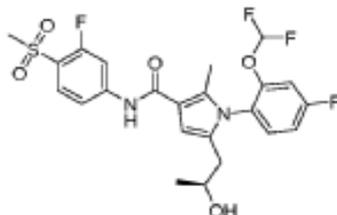
- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,97 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,2, 8,2 Hz), 7,81 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,40-7,34 (1H, m), 7,30-7,26 (2H, m), 6,42 (1H, s), 6,06 (1H, t, J = 54,9 Hz), 3,97-3,89 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,27 (3H, s), 1,61 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_4S [M+H]^+$, se requiere m/z: 499,1315, encontrado 499.1314.

Tiempo de retención 8.5 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática].

- 5 (Ejemplo 32) 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-N-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,31 g, 98%) se obtuvo a partir del compuesto (0,37 g, 0,60 mmol) del Ejemplo comparativo 107 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. EM (FAB) m/z: 515 $[M+H]^+$.

- 10 Tiempo de retención: 6,5 min (Ejemplo 32-isómero A), 8,9 min (Ejemplo 32-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 32-isómero A

- 15 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,98 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,87 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,80 (1H, s), 7,30-7,24 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 07.13 a 07.07 (1H, m), 6,41 (1H, t, J = 71,7 Hz), 6,38 (1H, s), 3,88 a 3,80 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,42 (2H, d, J = 6,3 Hz), 2,30 (3H, s), 1,69 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{22}F_4N_2NaO_5S [M + Na]^+$, se requiere m/z: 537,1083, encontrado 537,1093.

Tiempo de retención: 6,5 min

- 20 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{20}$: -11 ° (C = 1,0, EtOH).

Ejemplo 32-isómero B

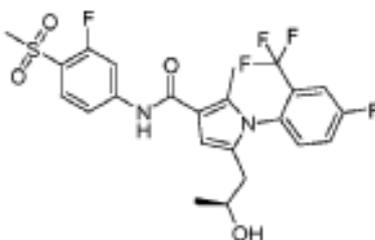
- 25 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,98 (1H, dd, J = 12,6, 2,0 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 8,6, 8,2 Hz), 7,81 (1H, s), 7,30-7,26 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 9,0, 2,3 Hz), 7,13 a 7,7 (1H, m), 6,42 (1H, t, J = 71,7 Hz), 6,38 (1H, s), 3,93 a 3,85 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,37 (1H, dd, J = 15,4, 8,4 Hz) 2,30 (3H, s), 1,67 (1H, d, J = 3,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{23}F_4N_2O_5S [M+H]^+$, se requiere m/z: 515,1264, encontrado 515.1270.

Tiempo de retención: 8,9 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática].

- 30 (Ejemplo 33) N-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,44 g, 90%) se obtuvo a partir del compuesto (0,58 g, 0,96 mmol) del Ejemplo comparativo 108 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2.

MS (ESI) m/z: 517 [M+H]⁺

Tiempo de retención: 5,4 min (Ejemplo 33-isómero A), 8,5 min (Ejemplo 33-isómero B)

5 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 33-isómero A

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,90-7,81 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz) 7,48-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,40 (1H, s), 3,89-3,79 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,28 (1H, dd, J = 15,6, 4,3 Hz), 2,26 (3H, s), 1,76 (1H, s ancho), 1,16 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₁F₅N₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 517,1220, encontrado 517,1192.

Tiempo de retención: 5,4 min

15 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

[α]_D²⁰: -3,4 ° (C = 1,0, EtOH).

Ejemplo 33-isómero B

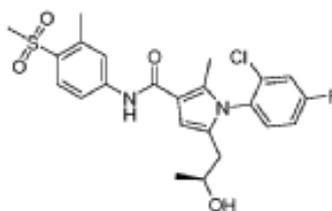
20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,98 (1H, dd, J = 12,5, 2,0 Hz), 7,90-7,81 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,6, 2,7 Hz) 7,47-7,41 (1H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 6,40 (1H, s), 4,09-3,98 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,25 (3H, s), 2,21 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 1,70 (1H, d, J=3,9 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₁F₅N₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 517,1220, encontrado 517,1196.

Tiempo de retención: 8,5 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática].

25 (Ejemplo 34) 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



30 El compuesto del título (0,25 g, 93%) se obtuvo a partir del compuesto (0,32 g, 0,57 mmol) del Ejemplo Comparativo 99 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. La mezcla obtenida se resolvió ópticamente bajo la siguiente condición para proporcionar un isómero individual.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 7,8, 2,7 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,6, 5,4 Hz), 7,20-7,15 (1H, m), 6,38 (1H, s), 3,87-3,78 (1H, m), 3,08 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,1, 8,2 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 15,2, 4,7 Hz), 2,30 (3H, s), 1,69 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,2 Hz).

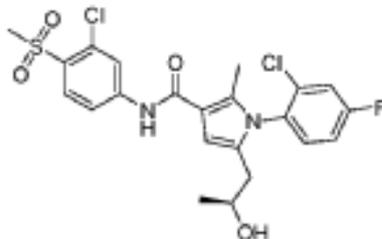
HRMS (ESI) calculado para C₂₃H₂₅ClF₂N₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 479,1208, encontrado 479,1200.

Tiempo de retención: 6,1 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{20}$: -26 ° (C = 1,0, EtOH).

(Ejemplo 35) 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-[3-cloro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



5 El compuesto del título (0,27 g, 88%) se obtuvo a partir del compuesto (0,36 g, 0,60 mmol) del Ejemplo comparativo 105 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. La mezcla obtenida se resolvió ópticamente bajo la siguiente condición para proporcionar un isómero individual.

Condición de HPLC quiral: LC4, eluyente: hexano-EtOH [60:40 (v/v), isocrática]

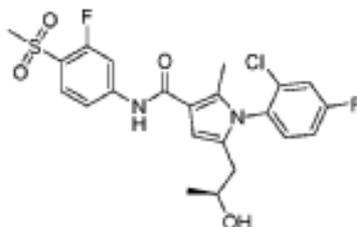
10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,12 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,72 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,37-7,14 (3H, m), 6,38 (1H, s), 3,87 a 3,79 (1H, m), 3,27 (3H, s), 2,49-2,35 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,66 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,17 (3H, d, J = 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 499,0728, encontrado 499,0700.

Tiempo de retención: 8,5 min

Condición de HPLC quiral: LC2, eluyente: EtOH-hexano [60:40 (v/v), isocrática].

15 (Ejemplo 36) 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-N-[3-fluoro-4-(metilsulfonyl)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



20 El compuesto del título (0,20 g, 98%) se obtuvo a partir del compuesto (0,24 g, 0,42 mmol) del Ejemplo comparativo 109 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. La mezcla obtenida se resolvió ópticamente bajo la siguiente condición para proporcionar un isómero individual.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 (1H, dd, J = 12,5, 1,9 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,6, 8,2 Hz), 7,77 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 8,2, 2,7 Hz), 7,32-7,25 (2H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 6,38 (1H, s), 3,86 a 3,79 (1H, m), 3,22 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,3, 7,8 Hz), 2,39 (1H, dd, J = 15,3, 4,7 Hz), 2,29 (3H, s), 1,67 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,17 (3H, d, J = 5,9 Hz).

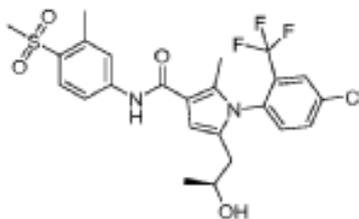
25 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 483,0957, encontrado 483,0941.

Tiempo de retención: 6,7 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{21}$: -25 ° (C = 1,2, EtOH).

30 (Ejemplo 37) 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,45 g, 91%) se obtuvo a partir del compuesto (0,58 g, 0,94 mmol) del Ejemplo Comparativo 97 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ESI) m/z: 529 [M+H]⁺

Tiempo de retención: 4,3 min (Ejemplo 37-isómero A), 6,2 min (Ejemplo 37-isómero B)

5 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones para aislar solamente el Ejemplo 37-isómero A. Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 37-isómero A

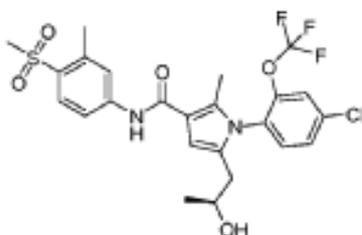
10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,77-7,68 (3H, m), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,39 (1H, s), 3,89 a 3,79 (1H, m), 3,07 (3H, s), 2,70 (3H, s), 2,46 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 2,29 (1H, dd, J = 15,6, 3,9 Hz), 2,26 (3H, s), 1,73 (1H, s amplio), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₅ClF₃N₂O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 529,1176, encontrado 529,1160.

Tiempo de retención: 4,3 min Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

15 [α]_D²²: -3,5 ° (C = 1,0, EtOH).

(Ejemplo 38) 1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



20 El compuesto del título (0,44 g, 86%) se obtuvo a partir del compuesto (0,59 g, 0,93 mmol) del Ejemplo Comparativo 98 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ESI) m/z: 545 [M+H]⁺

Tiempo de retención: 3,9 min (Ejemplo 38-isómero A), 5,7 min (Ejemplo 38-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones para aislar solamente el Ejemplo 38-isómero A.

25 Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 38-isómero A

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,67 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,51-7,48 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,39 (1H, s), 3,87-3,76 (1H, m), 3,07 (3H, s), 2,71 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,38 (1H, dd, J = 15,2, 4,3 Hz), 2,30 (3H, s), 1,67 (1H, s amplio), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz).

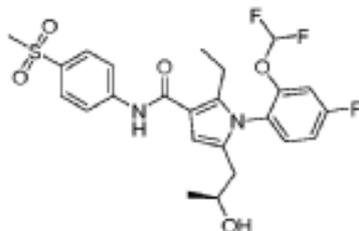
HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₅ClF₃N₂O₅S [M+H]⁺, se requiere m/z: 545,1125, encontrado 545,1107.

Tiempo de retención: 3,9 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{22}$: -8,7 ° (C = 1,0, EtOH).

(Ejemplo 39) 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



- 5 El compuesto del título (0,37 g, 98%) se obtuvo a partir del compuesto (0,44 g, 0,73 mmol) del Ejemplo comparativo 110 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 2. La mezcla obtenida se resolvió ópticamente bajo la siguiente condición para proporcionar un isómero individual.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [85:12:3 (v/v/v), isocrática]

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,74 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 8,8, 5,7 Hz), 7,28-7,25 (1H, m), 7,19-7,15 (1H, m), 7,11 a 7,7 (1H, m), 6,44 (1H, t, J = 7,1 Hz), 6,37 (1H, s), 3,88-3,80 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,91 a 2,82 (1H, m), 2,62-2,53 (1H, m), 2,40 (2H, d, J = 6,7 Hz), 1,69 (1H, d, J = 3,5 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz).

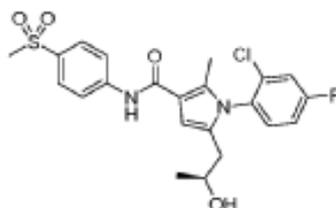
HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z: 511,1515, encontrado 511,1503.

Tiempo de retención: 6,3 min

- 15 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{21}$: 2,4 ° (C = 1,1, EtOH).

(Ejemplo 40) 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



- 20 El compuesto del título (2,9 g, 83%) se obtuvo a partir del compuesto (4,2 g, 7,6 mmol) del Ejemplo Comparativo 91 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ESI) m/z: 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tiempo de retención: 8,3 min (Ejemplo 40-isómero A), 9,6 min (Ejemplo 40-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC6, eluyente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrática]

- 25 Ejemplo 40-isómero A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92 (2H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,84 (2H, dd, J = 8,8, 1,6 Hz), 7,71 (1H, s), 7,34-7,24 (2H, m), 6,39 (1H, s), 3,86 a 3,78 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,49-2,36 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,65 (1H, d, J = 4,0 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 30 Tiempo de retención: 8,7 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrática].

Ejemplo 40-isómero B

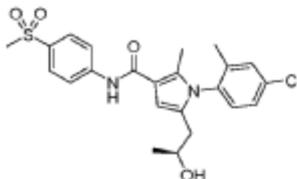
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92 (2H, dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz), 7,84 (2H, dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,34-7,24 (2H, m), 6,39 (1H, s), 3,86-3,78 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,52-2,35 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,65 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 1,17 (3H, d, $J = 6,0$ Hz).

MS (ESI) m/z : 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Tiempo de retención: 10,4 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 41) 1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



10 El compuesto del título (1,2 g, 84%) se obtuvo a partir del compuesto (1,7 g, 3,1 mmol) del Ejemplo Comparativo 92 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ESI) m/z : 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tiempo de retención: 6,0 min (Ejemplo 41-isómero A), 7,1 min (Ejemplo 41-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

15 Condición de HPLC quiral: LC6, eluyente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 41-isómero A

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,33 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,38 (1H, s), 3,87-3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,43-2,29 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,67.

20 MS (ESI) m/z : 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tiempo de retención: 6,0 min Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrática].

Ejemplo 41-isómero B

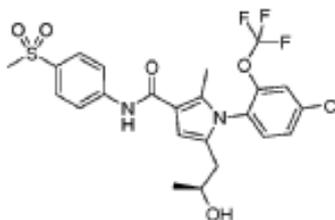
25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,92 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,33 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,38 (1H, s), 3,87 a 3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,43-2,29 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,94 (3H, s), 1,67.

MS (ESI) m/z : 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tiempo de retención: 7,2 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH-IPA [45:45:10 (v/v/v), isocrática].

30 (Ejemplo 42) 1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (1,2 g, 64%) se obtuvo a partir del compuesto (2,2 g, 3,6 mmol) del Ejemplo Comparativo 93 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ESI) m/z : 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tiempo de retención: 7,3 min (Ejemplo 42-isómero A), 9,1 min (Ejemplo 42-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC8, eluyente: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), isocrática]

5 Ejemplo 42-isómero A

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,52-7,45 (2H, m), 7,31-7,27 (1H, m), 6,39 (1H, s), 4,02 a 3,92 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,51 (1H, dd, J = 15,6, 4,4 Hz), 2,38-2,33 (1H, m), 2,31 (3H, s), 1,60 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 531 [M+H]⁺.

10 Tiempo de retención: 7,7 min

Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), isocrática].

Ejemplo 42-isómero B

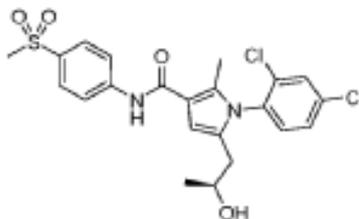
15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,52-7,45 (2H, m), 6,39 (1H, s), 3,88-3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,52-2,36 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,60 (1H, d, J = 4,4 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 531 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 9,2 min

Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [75:25 (v/v), isocrática].

(Ejemplo 43) 1-(2, 4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



20 El compuesto del título (0,27 g, 80%) se obtuvo a partir del compuesto (0,40 g, 0,7 mmol) del Ejemplo Comparativo 94 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ESI) m/z: 481 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 12,2 min (Ejemplo 43-isómero A), 17,0 min (Ejemplo 43-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

25 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC6, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

Ejemplo 43-isómero A

30 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (2H, m), 7,83 (2H, m), 7,73 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 2,4), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,0), 6,40 (1H, s), 3,85 a 3,80 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 15,6, 8,4 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 15,2, 4,8 Hz), 2,30 (3H, s), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 481 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 12,2 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

Ejemplo 43-isómero B

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, m), 7,83 (2H, m), 7,75 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 2,0), 7,44 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,0), 6,40 (1H, s), 3,88 a 3,84 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,48 (1H, dd, J = 15,2, 3,8 Hz), 2,36 (1H,

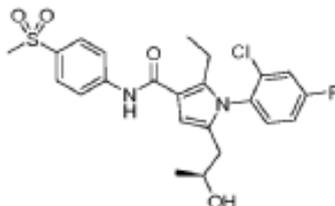
dd, J = 15,6, 8,8 Hz), 2,30 (3H, s), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 481 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 17,0 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

- 5 (Ejemplo 44) 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (1,0 g, 50%) se obtuvo a partir del compuesto (2,3 g, 4,0 mmol) del Ejemplo comparativo 111 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ESI) m/z: 479 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 10,17 min (Ejemplo 44-isómero A), 13,56 min (Ejemplo 44-isómero B)

- 10 Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática].

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC8, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática]. Ejemplo 44-isómero A

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,95 (2H, m), 7,85 (2H, m), 7,78 (1H, s), 7,37-7,32 (2H, m), 7,20-7,16 (1H, m), 6,40 (1H, s), 3,92 a 3,88 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,93 a 2,83 (1H, m), 2,59-2,50 (1H, m), 2,46 (1H, dd, J = 15,2, 3,6 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 8,8 Hz), 1,71 (1H, s amplio), 1,17 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 479 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 11,17 min.

Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática].

Ejemplo 44-isómero B

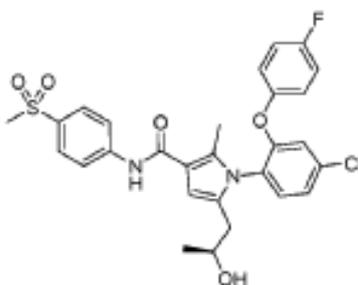
- 20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, m), 7,83 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,37-7,32 (2H, m), 7,25-7,15 (1H, m), 6,39 (1H, s), 3,85 a 3,79 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,88 a 2,78 (1H, m), 2,66-2,56 (1H, m), 2,45 (1H, dd, J = 15,2, 8,2 Hz), 2,32 (1H, dd, J = 15,2, 4,0 Hz), 1,67 (1H, d, J = 3,2 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz).

MS (ESI) m/z: 479 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 13,56 min.

- 25 Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática].

(Ejemplo 45) 1-[4-cloro-2-(4-fluorofenoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



- 30 El compuesto del título (0,90 g, 70%) se obtuvo a partir del compuesto (1,5 g, 2,3 mmol) del Ejemplo Comparativo 95 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

MS (ESI) m/z: 557 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 9,5 min (Ejemplo 45-isómero A), 15,8 min (Ejemplo 45-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC6, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática]

5 Ejemplo 45-isómero A

MS (ESI) m/z: 557 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 9,4 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática].

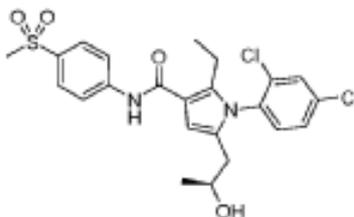
Ejemplo 45-isómero B

10 MS (ESI) m/z: 557 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 15,8 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática].

(Ejemplo 46) 1-(2, 4-diclorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



15 El compuesto del título (0,38 g, 84%) se obtuvo a partir del compuesto (0,54 g, 0,92 mmol) del Ejemplo comparativo 112 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

MS (ESI) m/z: 495 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 8,1 min (Ejemplo 46-isómero A), 12,6 min (Ejemplo 46-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática]

20 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC8, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática]

Ejemplo 46-isómero A

MS (ESI) m/z: 495 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 8,1 min.

25 Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática].

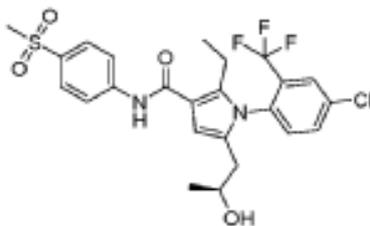
Ejemplo 46-isómero B

MS (ESI) m/z: 495 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 12,6 min

Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [65:35 (v/v), isocrática].

30 (Ejemplo 47) 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,68 g, 81%) se obtuvo a partir del compuesto (1,0 g, 1,6 mmol) del Ejemplo comparativo 113 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

5 MS (ESI) m/z: 529 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 9,1 min (Ejemplo 47-isómero A), 11,3 min (Ejemplo 47-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC6, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

10 Ejemplo 47-isómero A

MS (ESI) m/z: 529 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 9,1 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

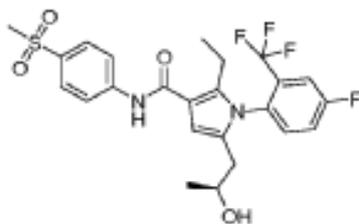
Ejemplo 47-isómero B

15 MS (ESI) m/z: 529 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 11,3 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

(Ejemplo 48) 2-etil-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxipropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



20

El compuesto del título (0,38 g, 34%) se obtuvo a partir del compuesto (1,3 g, 2,2 mmol) del Ejemplo comparativo 114 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ESI) m/z: 513 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 16,5 min (Ejemplo 48-isómero A), 23,8 min (Ejemplo 48-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH [isocrática]

25 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC6, eluyente: EtOH [isocrática]

Ejemplo 48-isómero A

MS (ESI) m/z: 513 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 16,6 min

30 Condición de HPLC quiral: eluyente LC5: EtOH [isocrática].

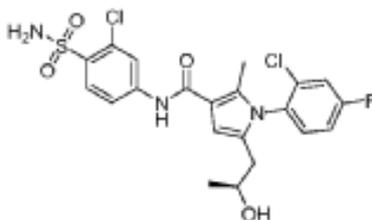
Ejemplo 48-isómero B

MS (ESI) m/z: 513 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 23,3 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH [isocrática].

- 5 (Ejemplo 49) N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (0,32 g, 47%) se obtuvo a partir del compuesto (0,80 g, 1,4 mmol) del Ejemplo Comparativo 78 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ESI) m/z: 500 [M+H]⁺.

- 10 Tiempo de retención: 7,3 min (Ejemplo 49-isómero A), 8,9 min (Ejemplo 49-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC6, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

Ejemplo 49-isómero A

- 15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,40-7,15 (2H, m), 6,37 (1H, s), 5,06 (2H, s), 3,86 a 3,77 (1H, m), 2,49-2,32 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,64 (1H, d, J = 4,0 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

MS (ESI) m/z: 500 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 8,9 min

- 20 Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

Ejemplo 49-isómero B

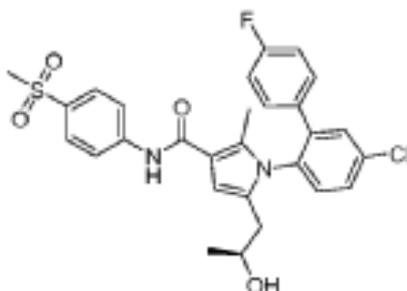
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,40-7,15 (2H, m), 6,37 (1H, s), 5,06 (2H, s), 3,86 a 3,77 (1H, m), 2,49-2,32 (2H, m), 2,30 (3H, s), 1,66 a 1,63 (1H, m), 1,17 (3H, d, J = 6,0 Hz).

- 25 MS (ESI) m/z: 500 [M-H]⁻.

Tiempo de retención: 7,3 min

Condición de HPLC quiral: LC5, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

(Ejemplo 50) 1-(5-cloro-4'-fluorobifenil-2-il)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



- 30

El compuesto del título (0,32 g, 47%) se obtuvo a partir del compuesto (0,50 g, 0,79 mmol) del Ejemplo Comparativo

96 mediante un procedimiento similar al Ejemplo 3.

MS (ESI) m/z: 541 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 11,2 min (Ejemplo 50-isómero A), 19,8 min (Ejemplo 50-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

5 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC8, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática]

Ejemplo 50-isómero A

10 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,98-6,96 (4H, m), 6,22 (1H, s), 3,82 a 3,73 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,23-2,19 (2H, m), 1,46 (1H, d, J = 4,4 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,0 Hz). MS (ESI) m/z: 541 [M+H]⁺.

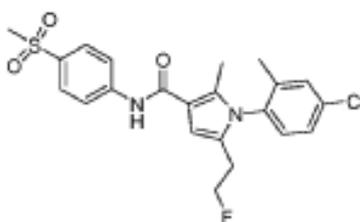
Tiempo de retención: 11,2 min

Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

Ejemplo 50-isómero B

15 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,99-6,97 (4H, m), 6,22 (1H, s), 3,82-3,73 (1H, m), 3,06 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,25-2,21 (2H, m), 1,48 (1H, d, J = 3,6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz). MS (ESI) m/z: 541 [M+H]⁺. Tiempo de retención: 19,8 min Condición de HPLC quiral: LC7, eluyente: EtOH-MeOH [50:50 (v/v), isocrática].

(Ejemplo 51) 1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



20 1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (6,8 g, 92%) se obtuvo a partir del compuesto (8,9 g, 17 mmol) del Ejemplo comparativo 67 en un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ES+) m/z: 447 [M+H]⁺.

25 A una solución de trifluoruro de bis (2-metoxietil)aminosulfuro (11 ml, 61 mmol) en diclorometano (200 ml), se agregó una solución del anterior 1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (6,8 g, 15 mmol) en diclorometano (200 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió a una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado se enfrió a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (hexano-hexano: acetato de etilo = 4: 1) para proporcionar el compuesto del título (3,8 g, 56%) como un sólido.

30 HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₂₃ClFN₂O₃S [M+H]⁺, se requiere m/z: 449,1102, encontrado 449,1116.

Tiempo de retención: 8,4 min (Ejemplo 51-isómero A), 12,8 min (Ejemplo 51-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

35 La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 51-isómero A

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,84-7,90 (5H, m), 7,39 (1H, s), 7,33 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,45 (1H, s), 4,55 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,45 (1H, t, J = 6,1), 3,05 (3H, s), 2,54-2,73 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,94 (3H, s).

HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{23}ClFN_2O_3S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 449,1102, encontrado 449,1094.

Tiempo de retención: 8,4 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{22}$: -4,7 ° (C = 1,0, $CHCl_3$).

5 Ejemplo 51-isómero B

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,77-7,92 (5H, m), 7,39 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,41 (1H, s), 4,56 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,45 (1H, t, J = 6,1), 3,06 (3H, s), 2,53-2,76 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,94 (3H, s).

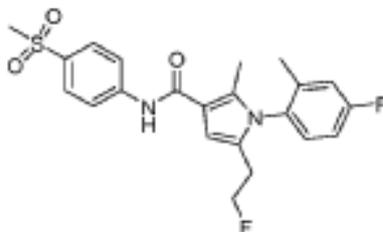
HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{23}ClFN_2O_3S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 449,1102, encontrado 449,1120.

Tiempo de retención: 12,7 min

10 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{22}$: 4,3 ° (C = 1,0, $CHCl_3$).

(Ejemplo 52) 5-(2-fluoroetil)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



15 Se obtuvo 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-(2-hidroxi-etil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (9,6 g, 95%) a partir del compuesto (12 g, 24 mmol) del Ejemplo Comparativo 66 en un procedimiento similar al Ejemplo 3.

MS (ES+) m/z: 431 $[M+H]^+$.

El compuesto del título (3,7 g, 38%) se preparó a partir del compuesto (10 g, 24 mmol) sintetizado por el procedimiento anterior mediante un procedimiento similar al Ejemplo 51.

HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{23}F_2N_2O_3S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 433,1397, encontrado 433,1397.

20 Tiempo de retención: 8,1 min (Ejemplo 52-isómero A), 11,9 min (Ejemplo 52-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 52-isómero A

25 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,82-7,91 (5H, m), 7,1-7,17 (3H, m), 6,42 (1H, s), 4,55 (1H, t, J = 6,4 Hz) 4,46 (1H, t, J = 6,4), 3,05 (3H, s), 2,55-2,73 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,95 (3H, s).

HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{23}F_2N_2O_3S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 433,1397, encontrado 433,1382.

Tiempo de retención: 8,1 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

30 $[\alpha]_D^{20}$: -6,3 ° (C = 1,0, EtOH).

Ejemplo 52-isómero B

1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,83-7,91 (5H, m), 7,2-7,16 (3H, m), 6,42 (1H, s), 4,55 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,46 (1H, t, J = 6,1), 3,05 (3H, s), 2,53-2,74 (2H, m), 2,27 (3H, s), 1,95 (3H, s).

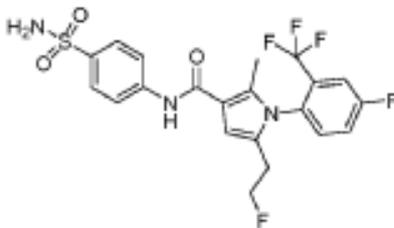
HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{23}F_2N_2O_3S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 433,1397, encontrado 433,1401.

35 Tiempo de retención: 11,9 min. Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v),

isocrática]

$[\alpha]_D^{20}$: 6,3 ° (C = 1,0, EtOH).

(Ejemplo 53) N-[4-(aminosulfonyl)fenil]-5-(2-fluoroetil)-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



5

Se obtuvo N-[4-(aminosulfonyl)fenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (0,27 g, 86 %) a partir del compuesto (0,37 g, 0,64 mmol) del Ejemplo Comparativo 61 en un procedimiento similar al Ejemplo 2.

MS (ES+) m/z: 486 [M+H]⁺.

10 El compuesto del título (60 mg, 44%) se obtuvo a partir del compuesto anterior (87 mg, 0,18 mmol) mediante un procedimiento similar al Ejemplo 51.

Tiempo de retención: 6,3 min (Ejemplo 53-isómero A), 8,7 min (Ejemplo 53-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

15 Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 53-isómero A

MS (ES+) m/z: 488 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 6.2 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

20 Ejemplo 53-isómero B

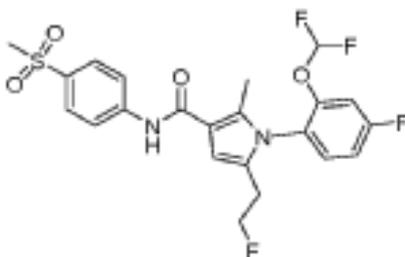
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,83-7,89 (4H, m), 7,75-7,79 (1H, m), 7,60-7,66 (1H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 6,71 (1H, s), 4,61 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,49 (1H, t, J = 6,5), 2,47-2,80 (2H, m), 2,22 (3H, s).

HRMS (ESI) calculado para C₂₁H₁₉F₅N₃O₃S [M+H]⁺, se requiere m/z: 488,1067, encontrado 488,1084.

Tiempo de retención: 8,6 min

25 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 54) 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



30 Se obtuvo 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (8,9 g, 89%) a partir del compuesto (11 g, 21 mmol) del Ejemplo Comparativo 68 en un procedimiento similar al Ejemplo 3. EM (FAB +) m/z: 483 [M+H]⁺.

El compuesto del título (4,4 g, 49%) se obtuvo a partir del compuesto anterior (8,9 g, 18 mmol) mediante un procedimiento similar al Ejemplo 51. HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 485,1158, encontraron 485,1159.

Tiempo de retención: 6,7 min (Ejemplo 54-isómero A), 8,1 min (Ejemplo 54-isómero B)

5 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [85:12:3 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 54-isómero A

10 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,94 (1H, s), 7,83-7,89 (4H, m), 7,26 a 7,30 (1H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,6 a 7,13 (1H, m), 6,44 (1H, s), 6,42 (1H, t, J = 72,0 Hz), 4,58 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,46 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,05 (3H, s), 2,62-2,75 (2H, m), 2,30 (3H, s). HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 485,1158, 485,1181 encontrados.

Tiempo de retención: 6,6 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

15 $[\alpha]_D^{22}$: -13,3° (C = 1,0, EtOH).

Ejemplo 54-isómero B

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,73 (1H, s), 7,26-7,30 (1H, m), 7,17-7,20 (1H, m), 7,9-7,13 (1H, m), 6,39 (1H, s), 6,40 (1H, t, J = 72,0 Hz), 4,59 (1H, t, J = 6,1 Hz), 4,48 (1H, t, J = 6,1 Hz), 3,06 (3H, s), 2,63-2,77 (2H, m), 2,31 (3H, s).

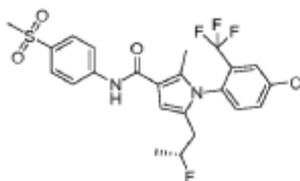
20 HRMS (ESI) calculado para $C_{22}H_{21}F_4N_2O_4S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 485,1158, encontrado 485,1157.

Tiempo de retención: 8,1 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

$[\alpha]_D^{22}$: 12,9° (C = 1,0, EtOH).

25 (Ejemplo 55) 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título (78 mg, 52%) se obtuvo a partir del Ejemplo 6-isómero A (150 mg, 0,29 mmol) mediante un procedimiento similar al Ejemplo 51.

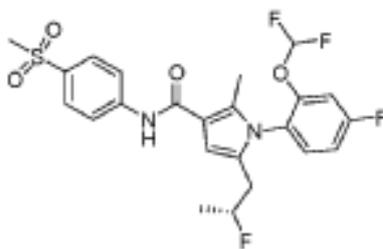
30 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,77 (1H, s), 7,72 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,26 (1H, d, 8,4 Hz), 6,40 (1H, s), 4,64 a 4,86 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,63-2,77 (1H, m), 2,31-2,45 (1H, m), 2,26 (3H, s), 1,31 (3H, dd, J = 23,5, 5,9 Hz).

HRMS (ESI) calculado para $C_{23}H_{22}ClF_4N_2O_3S$ $[M+H]^+$, se requiere m/z: 517,0976, encontrado 517,0993.

Tiempo de retención: 5,0 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

35 (Ejemplo 56) 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil [N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



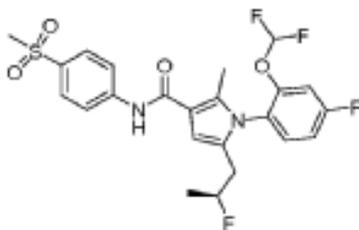
El compuesto del título (99 mg, 69%) se obtuvo a partir del Ejemplo 9-isómero A (0,14 g, 0,29 mmol) en el procedimiento del Ejemplo 51.

MS (ES+) m/z: 499 [M+H]⁺.

5 Tiempo de retención: 5.6 min

Condición de HPLC quiral: LCL, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 57) 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



10 A una solución del Ejemplo 9-isómero A (0,33 g, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), se agregó ácido 4-nitrobenzoico (0,17 g, 0,99 mmol) y trifetilfosfina (0,26 g, 0,99 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A continuación, se agregó por goteo azodicarboxilato de diisopropilo (0,19 ml, 0,99 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Después de la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (hexano-hexano: acetato de etilo = 3:1) para proporcionar (1R, S)-2-(1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-metil-4-[[4-(metilsulfonyl)fenil] carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-1-metiletil 4-nitrobenzoato de metilo (0,33 g, 78%) como una mezcla atropisoméricos.

MS (ES+) m/z: 646 [M+H]⁺.

20 La mezcla atropisoméricos anteriormente (0,42 g, 0,65 mmol) se resolvió ópticamente bajo la siguiente condición para proporcionar (1R)-2-(1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-metil-4-[[4-(metilsulfonyl)fenil]carbamoyl]-1H-pirrol-2-il)-1-metiletil 4-nitrobenzoato de metilo (0,14 g, 0,22 mmoles).

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

MS (ES+) m/z: 646 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 10,0 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [75:20:5 (v/v/v), isocrática]

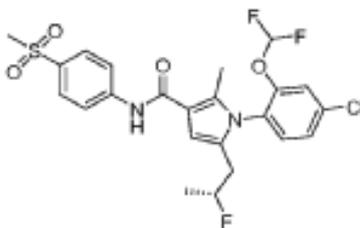
25 A una solución del anterior (1R)-2-(1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-metil-4-[[4-(metilsulfonyl)fenil] carbamoil]-1H-pirrol-2-il)-1-metiletil 4-nitrobenzoato de metilo (0,14 g, 0,21 mmol) en metanol (3 ml) y diclorometano (3 ml), se agregó por goteo una solución 0,5 M de metóxido de sodio (0,85 ml, 0,42 mmol) en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregaron acetato de etilo y agua. Después la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera saturada y se secó con sulfato de magnesio, el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (hexano: acetato de etilo = 3: 1-acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título (96 mg, 92%) como un sólido.

MS (ES+) m/z: 499 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 5.7 min

35 Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 58) 1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



5 El compuesto del título (62 mg, 62%) se obtuvo a partir del Ejemplo 11 isómero A (95 mg, 0,20 mmol) mediante un procedimiento similar al Ejemplo 51.

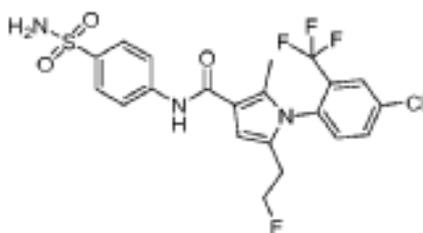
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,89 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,84 (1H, s), 7,84 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,43 (1H, s), 7,37 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,42 (1H, s), 6,39 (1H, t, $J = 72,0$ Hz), 4,63-4,81 (1H, m), 3,05 (3H, s), 2,45-2,74 (2H, m), 2,31 (3H, s), 1,29 (3H, dd, $J = 24,2, 6,1$ Hz).

10 HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, se requiere m/z : 515,1019, encontrado 515,1025.

Tiempo de retención: 5.8 min

Condición de HPLC quiral: LCL, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 59) N-[4-(aminosulfonil)fenil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-fluoroetil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



15 Se obtuvo N-[4-(aminosulfonil)fenil]-1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida (0,63 g, 86 %) a partir del compuesto (0,86 g, 1,5 mmol) del Ejemplo Comparativo 62 en un procedimiento similar al Ejemplo 3. MS (ES+) m/z : 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

El compuesto del título (0,30 g, 47%) se obtuvo a partir del compuesto anterior (0,63 g, 1,3 mmol) mediante un procedimiento similar al Ejemplo 51. MS (ES+) m/z : 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Tiempo de retención: 6,6 min (Ejemplo 59-isómero A), 8,8 min (Ejemplo 59-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC3, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [80:16:4 (v/v/v), isocrática]

Ejemplo 59-isómero A

25 MS (ES+) m/z : 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tiempo de retención: 6,6 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

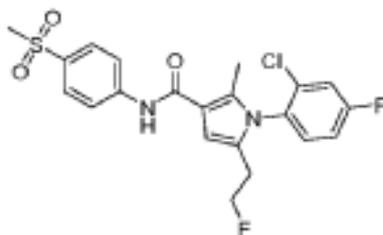
Ejemplo 59-isómero B

MS (ES+) m/z : 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 Tiempo de retención: 8,8 min

Condición de HPLC quiral: LC1, eluyente: hexano-EtOH-MeOH [70:24:6 (v/v/v), isocrática].

(Ejemplo 60) 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida



5 A una solución del compuesto (0,90 g, 2,0 mmol) del Ejemplo 3 en diclorometano (20 ml), se agregó trifluoruro de azufre (0,32 ml, 2,4 mmoles) (dietilamino). Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se detuvo la reacción mediante una solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Después la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (hexano: acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título (0,36 g, 40%) como un sólido. MS (ESI) m/z: 453 [M+H]⁺.

10 Tiempo de retención: 10,1 min (Ejemplo 60-isómero A), 10,8 min (Ejemplo 60-isómero B)

Condición de HPLC quiral: LC9, eluyente: Hex-EtOH [70:30 (v/v), isocrática]

La resolución del isómero se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones.

Condición de HPLC quiral: LC10, eluyente: Hex-EtOH [70:30 (v/v), isocrática]

Ejemplo 60-isómero A

15 MS (ESI) m/z: 453 [M+H]⁺.

Tiempo de retención: 10,1 min

Condición de HPLC quiral: LC9, eluyente: Hex-EtOH [70:30 (v/v), isocrática].

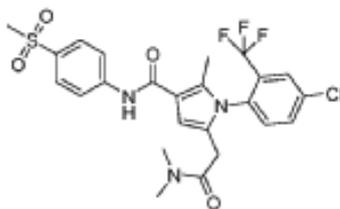
Ejemplo 60-isómero B

MS (ESI) m/z: 453 [M+H]⁺.

20 Tiempo de retención: 10,8 min

Condición de HPLC quiral: LC9, eluyente: Hex-EtOH [70:30 (v/v), isocrática].

(Ejemplo 61) 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



25 A una solución del compuesto (1,0 g, 2,0 mmol) del Ejemplo 1 en diclorometano (10 ml), se agregó reactivo de Dess-Martin (1,3 g, 3,0 mmol) a 0^o C. La temperatura de reacción se elevó a la temperatura ambiente y después la mezcla se agitó adicionalmente durante 1 hora, se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, una solución acuosa de tiosulfato de sodio, agua y salmuera saturada. Después la solución se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en columna (hexano: acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-5-(2-oxoetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (0,85 g, 85%).

30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,57 (1H, t, J = 1,6 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,83 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,79 (1H, s), 7,71 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,48 (1H, s), 3,55 (1H, dd, J = 18,0, 1,6 Hz), 3,30 (1H, dd, J = 18,0, 1,6 Hz), 3,06 (3H, s), 2,28 (3H, s).

35

MS (ESI) m/z: 499 [M+H⁺]

5 A una solución anterior de 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-5-(2-oxoetil)-1H-pirrol-3-carboxamida (0,85 g, 1,7 mmol) en terc-butanol (14 ml), se agregaron agua (3,4 ml), dihidrogenofosfato de sodio (0,40 g, 2,6 mmol), 2-metil-2-buteno (0,77 ml, 6,8 mmol) y clorito de sodio (0,85 g, 5,1 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de hidrogenosulfato de sodio acuoso al 10% y ácido clorhídrico 1M se agregaron a la mezcla para detener la reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica obtenida se lavó con salmuera saturada y después la solución se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4-[[4-(metilsulfonyl)fenil] carbamoil]-1H-pirrol-2-il) acético (0,50 g, 57%).

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,93-7,77 (6 H, m), 7,69 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,52 (1H, s), 3,52 (1H, d, J = 17,6 Hz), 3,19 (1H, d, J = 17,6 Hz), 3,05 (3H, s), 2,26 (3H, s) MS (ESI) m/z: 515 [M +H⁺]

15 A una solución del ácido (1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-metil-4-[[4-(metilsulfonyl)fenil] carbamoil]-1H-pirrol-2-il) acético anterior (30 mg, 0,518 mmol) en DMF (0,58 ml,) se agregaron sucesivamente monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (18 mg, 0,12 mmoles) y ácido 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhídrico (23 mg, 0,12 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se agregó una solución de dimetilamina 2 M / THF a la mezcla y la mezcla se agitó durante la noche. Después de la reacción, se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M, agua y salmuera saturada. A continuación, se secó con sulfato de sodio, la filtración se llevó a cabo y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 54%).

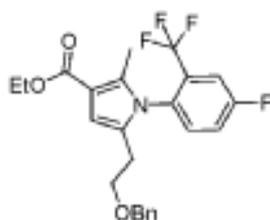
20 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,86 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,37 (1H, s), 3,52 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,14 (1H, d, J = 16,4 Hz), 3,05 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,26 (3H, s).

25 HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₂₃ClF₃N₃O₄S [M+H]⁺, se requiere m/z: 542,1128, encontrado 542,1108. [A]_D²²: -25,1 ° (C = 1,0, EtOH).

Ejemplo 62

1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxi)etil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

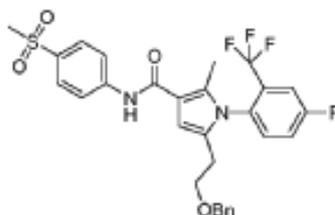
Éster etílico del ácido 5-[2-(benciloxi)etil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico



30 Se agregó una solución del compuesto comparativo 5 (300 mg, 0,98 mmol) en AcOH (1 ml), 2-amino-5-fluorobenzotrifluoruro (179 mg, 0,98 mmoles) y se agitó a 100 ° C durante 8 h. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt, las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (AcOEt / n-hexano, 03:07 v/v) para proporcionar la mezcla atropisoméricos del compuesto del título (332 mg, 75%) como un aceite.

35 ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,53 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 7,35-7,25 (6 H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz) 6,44 (1H, s), 4,45 (2H, s), 4,28 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,59 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,62-2,55 (1H, m), 2,41-2,34 (1H, m), 2,17 (3H, s), 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz).

5-[2-(benciloxi) etil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida

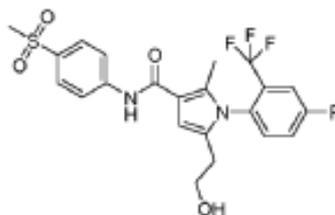


40

A una suspensión de éster etílico del ácido 5-[2-(benciloxi) etil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxílico (332 mg, 0,74 mmoles) y 4-(metilsulfonil) anilina (133 mg, 0,78 mmol) en tolueno (3 mL), se agregó Me₃Al (0,41 ml, 0,74 mmol, solución 1,8 M en tolueno) bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente y se agitó a 110 °C durante 30 min. Después de la finalización de la reacción, se inactivó con HCl y se extrajo con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron y el residuo se purificó sobre gel de sílice (AcOEt / n-hexano, 02:03 v/v) para proporcionar la mezcla atropisomérica del compuesto del título (220 mg, 52%) como un aceite.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J = 8,1, 2,7 Hz), 7,37-7,26 (6 H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,27 (1H, s), 4,49 (2H, s), 3,63-3,59 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,66 a 2,60 (1H, m), 2,46-2,40 (1H, m), 2,25 (3H, s).

1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxiethyl)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida



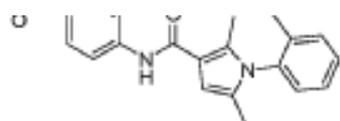
A una solución de 5-[2-(benciloxi) etil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (220 mg, 0,38 mmol) en MeOH (3 ml), se agregó Pd(OH)₂-C (20 mg) y se agitó durante la noche bajo atmósfera de H₂ a temperatura ambiente. Después de la reacción, se separó Pd(OH)₂-C por filtración y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice (AcOEt / n-hexano, 09:01 v/v) para proporcionar la mezcla atropisomérica del compuesto del título (170 mg, 92%) como una espuma.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, s), 7,59 (1H, dd, J = 8,2, 3,1 Hz), 7,47-7,42 (1H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,37 (1H, s), 3,82-3,72 (2H, m), 3,06 (3H, s), 2,63 a 2,56 (1H, m), 2,45-2,39 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,52 (1H, t, J = 5,9 Hz).

Tiempo de retención: 4,9 min (Ejemplo 62-isómero A), 5,7 min (Ejemplo 62-isómero B).

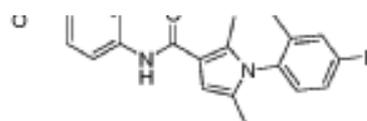
Condición de HPLC quiral: LC2, eluyente: EtOH (isocrático)

En los siguientes Ejemplos de Ensayo, 1-[2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (compuesto comparativo A) y 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-2,5-dimetil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida (compuesto comparativo B) fueron seleccionados de los compuestos descritos en la técnica anterior (documento WO 2006/012642) como los compuestos comparativos más adecuados y se utilizaron.



Comparative compound A

Compuesto comparativo A



Comparative compound B

Compuesto comparativo B

(Ejemplo de Ensayo 1)

Se preparó un plásmido pM-HMR-LBD que expresan el receptor de GAL4-hMR, que tiene un dominio de unión a ligando (LBD, correspondiente a aproximadamente 308 aminoácidos en el extremo carboxi-terminal) de receptor mineralocorticoide humano (HMR, NM_000901) unido a un dominio de unión a ADN de factor de transcripción de levadura GAL4 (correspondiente a 147 aminoácidos en el extremo amino-terminal). Se llevó a cabo un Informe de ensayo mediante el uso de un plásmido de informe (tal como un plásmido PFR-Luc de Stratagene Cloning Systems) inclusive un gen de luciferasa, que tiene una secuencia (secuencia UAS) que se une al dominio de unión a ADN de GAL4.

El plásmido pM-HMR-LBD y el plásmido de informe tal como se obtuvo anteriormente se transfirieron a la línea de células renales HEK293 de feto humano mediante lipofección. Al día siguiente, las células se recogieron por tratamiento con tripsina y se dispensan con medio de cultivo DMEM que contiene 5% de FBS tratado con carbón vegetal activado, a una placa blanca de 96 pocillos (Costar) con 95 mililitros por pocillo.

Se utilizaron los compuestos de ensayo disueltos en sulfóxido de dimetilo a una concentración predeterminada y los

5 compuestos de ensayo diluidos adecuadamente con medios de cultivo se agregaron a las células en la placa blanca de 96 pocillos de manera que la concentración final se convirtió en 0,1%. Al añadir los compuestos de prueba, se acompañaron con aldosterona 1 nM. Se agregó con sulfóxido de dimetilo a grupo de pocillos de grupo de control 1 y se agregó aldosterona 1 nM al grupo de pocillos de grupo de control 2. Después de la adición, se llevó a cabo el cultivo durante la noche.

10 Al día siguiente, se retiró el medio de cultivo y posteriormente se preparó sustrato de luciferasa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) de conformidad con el documento adjunto y se agregaron 50 mililitros a cada pocillo. La agitación se llevó a cabo durante aproximadamente 30 minutos y la cantidad de luminiscencia se midió para cada pocillo mediante el uso de Analist (Molecular Devices), para obtener la actividad de luciferasa. Un gráfico que representa los valores de actividad de luciferasa relativa, cuando el valor de actividad de la luciferasa de grupo de control 1 se tomó como 0% y el valor de actividad de la luciferasa de grupo de control 2 se tomó como 100%; se realizó un grupo para cada cantidad de adición del compuesto de prueba. En la gráfica, la concentración del compuesto de ensayo que muestra el valor máximo se calculó como I_{max} (%) y la concentración que muestra I_{max}/2 se calculó como IC_{max50} (nM). Los valores de IC_{max50} se muestran en la Tabla 15.

15 (Resultados)

Como se muestra en la siguiente (Tabla 15), los atropisómeros de la presente invención mostraron acción antagonista del receptor mineralocorticoide significativa en comparación con el compuesto racémico correspondiente.

(Tabla 15)		
Compuesto de Prueba	IC _{max50}	I _{max} (%)
Compuesto de Referencia R - A	14	114
Compuesto de Referencia R - B	12	93
Ejemplo 1	11	110
Ejemplo 1 - isómero A	3,7	87
Ejemplo 1 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 3	30	109
Ejemplo 3 - isómero A	21	114
Ejemplo 3 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 5	3, 9	125
Ejemplo 5 - isómero A	3, 4	119
Ejemplo 5 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 6	6, 2	92
Ejemplo 6 - isómero A	3,1	79
Ejemplo 6 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 9	41	114
Ejemplo 9 - isómero A	18	84
Ejemplo 9 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 11	1 3	1 0 7
Ejemplo 11 - isómero A		8 9
Ejemplo 11 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 12	6,8	108

(Tabla 15)		
Compuesto de Prueba	IC _{máx50}	Imáx (%)
Ejemplo 12 - isómero A	3,1	113
Ejemplo 12 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 16	7,8	94
Ejemplo 16 - isómero A	3,6	101
Ejemplo 16- isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 22	9,1	111
Ejemplo 22 - isómero A	6,1	9 9
Ejemplo 22 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 40	26	112
Ejemplo 40 - isómero A	9,6	91
Ejemplo 40 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 42	4,8	110
Ejemplo 42 - isómero A	>1000	N,D ^t
Ejemplo 42 - isómero B	2,7	95
Ejemplo 43	40	100
Ejemplo 43 - isómero A	5,5	123
Ejemplo 43 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 44	24	111
Ejemplo 44 - isómero A	>1000	N,D ^t
Ejemplo 44 - isómero B	12	98
Ejemplo 45	7,1	85
Ejemplo 45 - isómero A	1,9	
Ejemplo 45 - isómero B	>1000	
Ejemplo 49	8,3	96
Ejemplo 49 - isómero A	>1000	N,D ^t
Ejemplo 49 - isómero B	4,5	104
Ejemplo 50	2,7	114
Ejemplo 50 - isómero A	>1000	N,D ^t
Ejemplo 50- isómero B	1,2	104
Ejemplo 51	19	115
Ejemplo 51 - isómero A	11	124
Ejemplo 51 - isómero B	>1000	N,D ^t
Ejemplo 54	14	75

(Tabla 15)		
Compuesto de Prueba	IC _{máx50}	Imáx (%)
Ejemplo 54 - isómero A	6,5	99
Ejemplo 54 - isómero B	>1000	N,D [†]
Ejemplo 61	5,5	115

[†]: no determinado

(Ejemplo de Ensayo 2)

Se utilizó mono Cinomolgos (macho) y en ayunas desde el día anterior a la administración del compuesto de ensayo.

- 5 Se prepararon muestras de administración mediante la adición de una solución de MC (metil celulosa) 0,5% al compuesto de ensayo, de modo que la dosis se convierte en 3 mg / 2 ml / kg. Cada una de las muestras de la administración se administró a los monos cinomolgos por vía intragástrica mediante el uso de un tubo. Después de que se administraron las muestras, se administraron aproximadamente 5 ml de MC 0,5%. Para cada muestra de la administración, se administró un grupo de dos monos cinomolgos.
- 10 Con respecto a la extracción de muestras de sangre, que se llevó a cabo mediante la recolección de aproximadamente 0,5 ml de sangre de la vena de la entrepierna usando una jeringa de vidrio tratada con heparina, antes de la administración y 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 8, 24 y 48 horas después de la administración. La sangre se centrifugó (1700 xg, 15 min, 4 ° C) para obtener plasma. El plasma se almacena en un congelador (-20 ° C) hasta el pretratamiento.
- 15 La preparación de la solución estándar y la solución estándar interna (IS): cada uno de los compuestos de ensayo se disolvió en DMSO (sulfóxido de dimetilo) para preparar una solución de 10 mM de cada uno. Cada solución del compuesto se diluyó con acetonitrilo y se preparó así la solución estándar. Además, el ácido niflúmico (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se disolvió en DMSO con una concentración de 2 mM, seguido por dilución con acetonitrilo para preparar una solución estándar interna de 2 µM.
- 20 Pretratamiento de muestras de plasma: se recogió 20 µL de muestra de plasma y a continuación se agregó 25 µL de agua purificada, 100 µL de acetonitrilo y 100 µL de metanol. Para la preparación de una curva de calibración, se agregaron 25 µL de agua purificada, 20 µL de cada una de las soluciones estándar (solución de acetonitrilo), 80 µL de acetonitrilo y 100 µL de metanol a 20 µL de plasma en blanco. Se agregó 40 µL de la solución estándar interna de acetonitrilo en todas las muestras y posteriormente las muestras se agitaron, se filtraron por succión con filtro de placa Captiva (Varian, Inc.) y después se utilizó el filtrado como muestra para el análisis LC-MS / MS.
- 25 Determinación cuantitativa del compuesto de ensayo: la concentración en el plasma se analizó mediante el procedimiento LC-MS/MS para cada compuesto de ensayo. [Condiciones de HPLC Análisis] HPLC: AGUAS 2795 (Waters Corporation);
- Columna: CAPCELL PAK C8, mm ID 2.0 X 50 mm, 5 m (Shiseido Co., Ltd.)
- 30 Fase móvil: A = solución acuosa de acetato de amonio 5 mM, B = acetonitrilo
- [Condiciones análisis MS / MS]
- MS: API micro Quattro (Waters Corporation)
- Procedimiento de ionización: Ionización por electroespray (ESI)
- Modo de ionización: Positivo
- 35 Modo de detección: MRM
- Análisis: El parámetro farmacocinético se calculó a partir de la concentración de cada uno de los fármacos en plasma, mediante el uso de WinNonlin Professional (Ver. 4.0.1, Pharsight Corporation). En la presente, se utilizó el modelo Noncompartment como modelo para el cálculo de parámetros.

(Resultados)

- 40 Como resultado de la evaluación de del compuesto de Referencia A y el compuesto de Referencia B y de los compuestos de los Ejemplos que figuran a continuación, el atropisómero mencionado en el Ejemplo de prueba 1, que tiene una alta actividad, mostró una mejora considerable en la concentración en el plasma en comparación con

el fármaco de referencia, como se muestra en (Tabla 16). Además, el compuesto del Ejemplo 62 que tiene un grupo 2-hidroxietil como R², mostró una mejora considerable en la concentración en el plasma en comparación con el compuesto de Referencia A y el compuesto de Referencia B que tiene un grupo metilo como R².

(Tabla 16)		
Compuesto de Prueba	AUC ¹ (µg*h/mL)	Cmáx ² (µg/mL)
Compuesto de Referencia A	0,03	<0,01
Compuesto de Referencia B	0,17	0,01
Ejemplo 1 - isómero A	14,11	0,99
Ejemplo 5 - isómero A	31,31	1,60
Ejemplo 6 - isómero A	30,28	1,73
Ejemplo 9 - isómero A	23,95	2,35
Ejemplo 11 - isómero A	24,81	1,60
Ejemplo 16 - isómero A	13,49	1,00
Ejemplo 40 - isómero A	15,11	1,30
Ejemplo 42 - isómero B	23,86	1,66
Ejemplo 43 - isómero A	14,82	1,14
Ejemplo 44 - isómero B	16,92	0,94
Ejemplo 51 - isómero A	10,94	0,83
Ejemplo 54 - isómero A	11,41	0,97
Ejemplo 62	8,06	0,66

5 ¹: AUC (ng.h/mL): Área bajo la concentración de plasma (medida mediante el procedimiento LC-MS/MS) contra curva de tiempo;

²: Cmáx (ng/mL): Concentración máxima

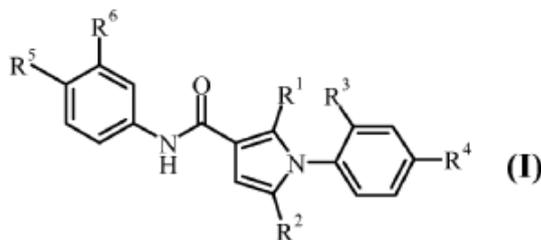
[Aplicación industrial]

10 Dado que los atropisómeros de un compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención muestran actividades farmacológicas como una actividad antagonista del receptor mineralocorticoide particularmente buena, acción antihipertensiva, acción de vasodilatación, una acción cardioprotectora, acción inhibidora de la nefropatía, la acción antiarteriosclerótica y acción diurética y tiene una seguridad alta, son útiles como fármaco preventivo o fármaco terapéutico para hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardiaca congestiva, nefropatía, inclusive nefropatía diabética, la arteriosclerosis, el infarto cerebral, la fibrosis y

15 aldosteronismo primario.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



- 5 un N-óxido de este; un diastereómero, racemato, o compuesto enriquecido en un diastereómero de estos; un atropisómero, igual mezcla de atropisómeros, o compuesto enriquecido en un atropisómero de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, donde
- R¹ representa un grupo alquilo C1-C3;
- 10 R² representa un grupo hidroxialquilo C1-C4, un grupo fluoroalquilo C1-C4, un grupo carbamoilalquilo C1-C2, un grupo N-mono (alquil C1-C3) carbamoilalquilo C1-C2 o un grupo N,N-di(alquil C1-C3) carbamoilalquilo C1-C2;
- R³ representa un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C3, un grupo alcoxi C1-C3, un grupo halógenoalquilo C1-C3, un halógeno-C1-C3 grupo alcoxi, un grupo 4-halofenilo o un grupo 4-halogenofenoxi;
- R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno o un grupo alquilo C1-C3;
- R⁵ representa un grupo sulfamoilo o un grupo alquilsulfonilo C1-C3; y
- 15 R⁶ representa un átomo de hidrógeno, un grupo halógeno, un grupo alquilo C1-C3 o un grupo alcoxi C1-C3.
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en la que R¹ es un grupo metilo o un grupo etilo.
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en la que R¹ es un grupo metilo.
4. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R² es un grupo 2-hidroxietilo, un grupo 2-hidroxipropilo, un grupo 2-fluoropropilo o un grupo 2-fluoroetilo.
- 20 5. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R² es un grupo 2-hidroxipropilo.
6. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R³ es un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo halogenometilo o un grupo halogenometoxi.
- 25 7. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R³ es un grupo metilo, un átomo de cloro, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi o un grupo trifluorometoxi.
8. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R³ es un grupo trifluorometilo, un grupo difluorometoxi o un grupo trifluorometoxi.
9. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R⁴ es un grupo halógeno.
10. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde R⁴ es un átomo de flúor.
- 30 11. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R⁵ es un grupo sulfamoilo o un grupo metilsulfonilo.
12. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R⁵ es un grupo metilsulfonilo.
- 35 13. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R⁶ es un átomo de hidrógeno, un átomo de cloro o un grupo metilo.
14. El compuesto de conformidad con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R⁶ es un átomo de hidrógeno.
15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde el compuesto es:

- 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-(2-hidroxietil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-[4-(aminosulfonil)-3-metilfenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 10 N-[4-(aminosulfonil)-3-clorofenil]-1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 15 1-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[3-metil-4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 20 1-(2,4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(2,4-diclorofenil)-2-etil-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-(4-cloro-2-metilfenil)-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 5-(2-fluoroetil)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 25 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-(2-fluoroetil)-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2R)-2-fluoropropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida; y
 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 30 y N-óxidos; diastereómeros, racematos y compuestos enriquecidos en un diastereómero y racematos de estos, atropisómeros, compuestos enriquecidos en un atropisómero y mezclas equivalentes de atropisómeros de estos; y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.
16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde el compuesto es:
- 1-[4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 35 1-[4-cloro-2-(trifluorometil)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[2-(difluorometoxi)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[2-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[4-fluoro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
 1-[2-(difluorometil)-4-fluorofenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonil)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;

- 1-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 1-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenil]-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida,
- 5 y 1-(2, 4-diclorofenil)-5-[(2S)-2-hidroxiopropil]-2-metil-N-[4-(metilsulfonyl)fenil]-1H-pirrol-3-carboxamida y N-óxidos; diastereómeros, racematos y compuestos enriquecidos en un diastereoisómero y racematos de estos; atropisómeros, compuestos enriquecidos en un atropisómero y mezclas equivalentes de atropisómeros de estos y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.
17. Un medicamento que comprende el compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 como un ingrediente activo.
- 10 18. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para el uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.
19. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para el uso en la prevención o el tratamiento de hipertensión, angina de pecho, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía, inclusive nefropatía diabética, arteriosclerosis, infarto cerebral, fibrosis, aldosteronismo primario o edema.
- 15 20. El compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 19 para el uso en el tratamiento o la prevención de nefropatía.
21. El compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 19 para el uso en el tratamiento o la prevención de la hipertensión.
22. El compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 19 para el uso en el tratamiento o la prevención de nefropatía diabética.
- 20 23. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de reivindicaciones 1 a 16 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacológicamente aceptable.
24. Un procedimiento *in vitro* para inhibir la actividad del receptor mineralocorticoide, el procedimiento comprende poner en contacto el receptor mineralocorticoide con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una composición de la reivindicación 23.
- 25 25. El procedimiento de conformidad con la reivindicación 24 en el que el receptor es en una célula.
26. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una composición de la reivindicación 23 para uso en medicina.
27. El compuesto para uso de conformidad con la reivindicación 19 ó 26, donde el compuesto es un compuesto para el tratamiento de un ser humano.

30