

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 670 571**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.07.2014 PCT/EP2014/066093**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2015 WO15011281**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2014 E 14745111 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 3024819**

54 Título: **Derivados de pirrolamida sustituidos con glioxamida y su uso como medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B**

30 Prioridad:

25.07.2013 EP 13177926
04.06.2014 EP 14171062

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.05.2018

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

VANDYCK, KOEN;
KESTELEYN, BART, RUDOLF, ROMANIE;
PIETERS, SERGE, MARIA, ALOYSIUS;
ROMBOUTS, GEERT;
VERSCHUEREN, WIM, GASTON y
RABOISSON, PIERRE, JEAN-MARIE, BERNARD

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 670 571 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

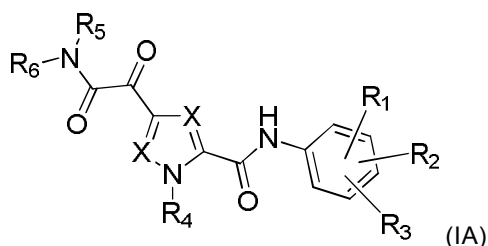
Derivados de pirrolamida sustituidos con glioxamida y su uso como medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B

Antecedentes de la técnica

- 5 El virus de la Hepatitis B (VHB) es un virus con envoltura y ADN parcialmente bicatenario (ADNbc) que pertenece a la familia de los Hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). Su genoma contiene 4 marcos de lectura que se solapan: el gen prenuclear/nuclear; el gen de la polimerasa; los genes L, M y S, los cuales codifican las 3 proteínas de la envoltura; y el gen X.
- 10 Cuando se produce la infección, el genoma de ADN parcialmente bicatenario (ADN circular relajado, ADNcr) se convierte en un ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de la célula huésped y los ARNm víricos se transcriben. Una vez encapsidado, el ARN pregenómico (ARNpg), el cual también codifica la proteína nuclear y Pol, actúa como modelo para la transcripción inversa, la cual regenera el genoma de ADN parcialmente bicatenario (ADNcr) en la nucleocápside.
- 15 El VHB ha provocado epidemias en partes de Asia y África, y es endémico en la China. El VHB ha infectado a aproximadamente 2000 millones de personas en todo el mundo, de las cuales aproximadamente 350 millones han desarrollado infecciones crónicas. El virus provoca la enfermedad de la hepatitis B y la infección crónica se correlaciona con un riesgo notablemente mayor de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.
- 20 La transmisión del virus de la hepatitis B se produce debido a la exposición a sangre o fluidos corporales infecciosos, aunque se ha detectado ADN vírico en la saliva, las lágrimas y la orina de portadores crónicos con una concentración elevada de ADN en suero.
- Existe una vacuna eficaz y que se tolera bien, pero en la actualidad las opciones de tratamiento directo se limitan al interferón y los siguientes agentes antivíricos: tenofovir, lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina.
- 25 Asimismo, las heteroarildihidropirimidinas (HAP) se identificaron como un clase de inhibidores del VHB en modelos en animales y de cultivo tisular (Weber *et al.*, *Antiviral Res.* 54: 69–78).
- El documento WO2013/006394, publicado el 10 de enero de 2013, se refiere a una subclase de sulfamoiarilamidas que son activas contra el VHB. El documento WO2013/096744, publicado el 26 de junio de 2013, se refiere a compuestos que son activos contra el VHB.
- 30 Asimismo, los documentos WO2014/033170 y WO2014/033176, publicados el 6 de marzo de 2014, se refieren además a compuestos activos contra VHB.
- Entre los problemas que pueden presentar los agentes antivíricos directos contra el VHB se encuentran la toxicidad, mutagenicidad, carencia de selectividad, poca eficacia, poca biodisponibilidad, solubilidad baja y una síntesis difícil.
- 35 Se necesitan inhibidores del VHB adicionales que puedan superar al menos una de estas desventajas o que presenten ventajas adicionales tales como una mayor potencia o un marco de seguridad más amplio.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IA)



- 40 o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, donde:

cada X representa independientemente CR⁷;

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

R⁵ es hidrógeno;

5 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N, estando dicho alquilo C₁-C₆ o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por fluoro, cicloalquilo C₃-C₄, -OR⁸, oxo, -CN, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁸)₂ o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro;

cada R⁷ representa independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₄, -CN, fluoro, cloro, bromo o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro;

10 R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (IA) y un portador farmacéuticamente aceptable.

15 La invención también se refiere a los compuestos de Fórmula (IA) para su uso como medicamento, preferentemente para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección provocada por el VHB en un mamífero.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (IA) y otro inhibidor del VHB.

Definiciones

20 La expresión "alquilo C₁₋₃", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} donde n es un número comprendido entre 1 y 3. En el caso de que el alquilo C₁₋₃ esté acoplado a otro radical, se referirá a una Fórmula C_nH_{2n}. Los grupos alquilo C₁₋₃ comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. El alquilo C₁₋₃ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con de 1 a 3 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo e isopropilo.

25 El alquilo C₁₋₄, como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como los grupos definidos por alquilo C₁₋₃ y butilo, y similares.

30 El alquilo C₁₋₆, como un grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos por alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo, y similares.

La expresión "anillo saturado de 3-7 miembros", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y es genérica para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

35 Un anillo saturado de este tipo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, de modo que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en particular entre N y O. Los ejemplos incluyen oxetano, tetrahidro-2*H*-piranilo, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, morfolinilo, 1,1-dióxido de tiolano y pirrolidinilo. Se prefieren los hidrocarburos cíclicos saturados con 3 o 4 átomos de carbono y 1 átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen oxetano y tetrahidrofuranilo.

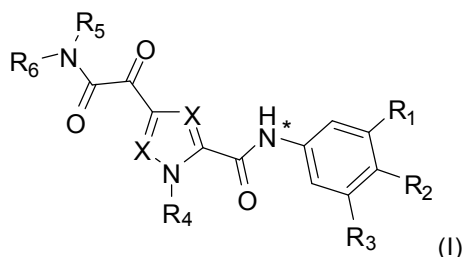
40 Cabe destacar que pueden existir diferentes isómeros de los distintos heterociclos incluidos en las definiciones que se utilizan a lo largo de la memoria descriptiva. Por ejemplo, pirrolilo puede ser

1*H*-pirrolilo o 2*H*-pirrolilo.

Los términos "halo" y "halógeno" son genéricos para fluoro, cloro, bromo o yodo. Los halógenos preferidos son fluoro y cloro.

45 Cabe destacar que las posiciones del radical en cualquier resto molecular utilizado en las definiciones pueden estar en cualquier punto de dicho resto, siempre que sea químicamente estable. Por ejemplo, piridilo incluye 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

50 Las posiciones indicadas en el fenilo (p. ej., *orto*, *meta* y/o *para*) se indican con relación al enlace que conecta el fenilo con la estructura principal. En un ejemplo con relación a la posición de R¹, cualquier ubicación se indica respecto al nitrógeno (*) conectado a la estructura principal:



Quando cualquier variable (p. ej., halógeno o alquilo C₁₋₃) aparezca más de una vez en cualquier constituyente, cada definición será independiente.

5 Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de Fórmula (IA) son aquellas en las que el contraión es farmacéutica o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales con un contraión que no sea farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto de Fórmula (IA) farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, ya sean farmacéuticamente aceptables o no, quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

10 Las formas salinas de adición farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente tolerables que los compuestos de la presente invención son capaces de formar se pueden preparar convenientemente utilizando los ácidos adecuados tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos halhídricos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico; hemisulfúrico; nítrico; fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, aspártico, dodecilsulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y ácidos similares.

A la inversa, dichas formas salinas de adición de ácido se pueden convertir en la forma de base libre tratándolas con una base adecuada.

20 El término "sales" también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que los compuestos de la presente invención sean capaces de formar. Los ejemplos de dichas formas son, p. ej., hidratos, alcoholatos y similares.

25 Los compuestos de la presente también pueden existir en sus formas tautoméricas. Por ejemplo, las formas tautoméricas de grupos amida (-C(=O)-NH-) son iminoalcoholes (-C(OH)=N-). Se pretende que las formas tautoméricas, aunque no se indiquen de forma explícita en las fórmulas estructurales representadas en la presente, queden incluidas dentro del alcance de la presente invención.

30 La expresión "formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención", tal como se ha utilizado anteriormente en la presente, define todos los compuestos posibles constituidos por los mismos átomos unidos mediante la misma secuencia de enlaces, pero que presentan diferentes estructuras tridimensionales que no se pueden intercambiar, que los compuestos de la presente invención puedan poseer. A menos que se mencione o indique lo contrario, la designación química de un compuesto engloba la mezcla de todas las formas estereoquímicamente isoméricas posibles que dicho compuesto pueda poseer. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se pretende que todas las formas estereoquímicamente isoméricas de los compuestos de la presente invención, tanto en forma pura como mezcladas unas con otras, queden englobadas en el alcance de la presente invención.

35 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios que se mencionan en la presente se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos un 80% (es decir, un mínimo de un 90% de un isómero y un máximo de un 10% de los otros isómeros posibles) y hasta un exceso estereoisomérico de un 100% (es decir, un 100% de un isómero y nada de los demás), más concretamente, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico desde un 90% hasta un 100%, aún más concretamente que tienen un exceso estereoisomérico desde un 94% hasta un 100% y, aún más concretamente, que tienen un exceso estereoisomérico desde un 97% hasta un 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" se deben interpretar de un modo similar, pero haciendo referencia al exceso enantiomérico y el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión, respectivamente.

50 Se pueden obtener formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención aplicando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente

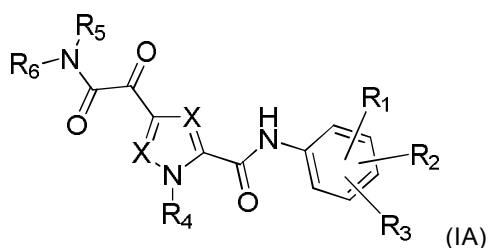
activos. Algunos ejemplos de estos son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canfosulfónico. Como alternativa, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. En estos métodos, se emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

Las formas diastereoméricas de Fórmula (IA) se pueden obtener de forma separada mediante métodos convencionales. Los métodos físicos de separación adecuados que se pueden utilizar de forma beneficiosa son, por ejemplo, la cristalización selectiva y la cromatografía, p. ej., la cromatografía en columna.

También se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos de la presente. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero que tienen diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin carácter limitante, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

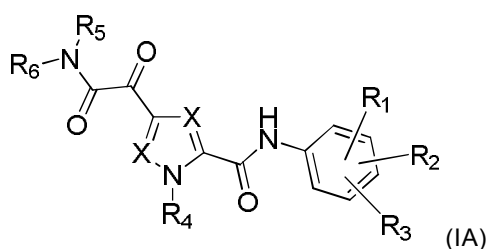
Descripción detallada de la invención

Se pretende que, siempre que se utilicen en lo sucesivo en la presente, las expresiones "compuestos de fórmula (IA)",



o "los compuestos de la presente" o expresiones similares incluyan los compuestos de fórmula general (IA), (I), (Ia), (Ib), sales, formas estereoisoméricas y mezclas racémicas o cualesquiera subgrupos de estos.

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula (IA)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, donde:

cada X representa independientemente CR⁷;

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

R⁵ es hidrógeno;

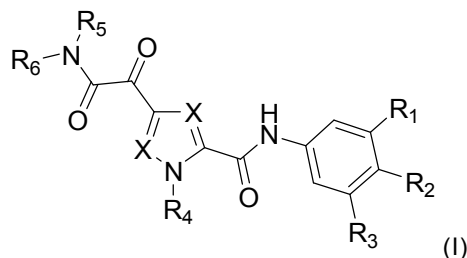
R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N, estando dicho alquilo C₁-C₆ o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por fluoro, cicloalquilo C₃-C₄, -OR⁸, -oxo, -CN, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁸)₂ o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro;

cada R⁷ representa independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₄, -CN, fluoro, cloro, bromo o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

En un aspecto, la invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de estos, donde:

5 cada X representa independientemente CR⁷;

R² es hidrógeno o fluoro;

R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN y metilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

10 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N, estando dicho alquilo C₁-C₆ o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por fluoro, alquilo C₁-C₃, -CN, -C(=O)-OR⁸ o -C(=O)-N(R⁸)₂;

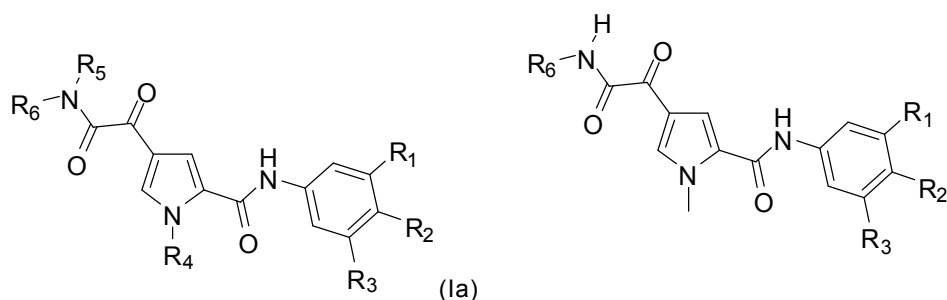
15

R⁷ representa hidrógeno o metilo;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de estos.

En un aspecto adicional, la invención proporciona compuestos de Fórmula (Ia) o (Ib)



20

o un estereoisómero o una forma tautomérica de estos, donde:

cada X representa independientemente CR⁷;

R² es hidrógeno o fluoro;

25 R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN y metilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno;

30 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N, estando dicho alquilo C₁-C₆ o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con

uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por fluoro, alquilo C₁-C₃, -CN, -C(=O)-OR⁸ o -C(=O)-N(R⁸)₂;

R⁷ representa hidrógeno o metilo;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de estos.

En una primera realización, se describen compuestos de Fórmula (IA), (I), (Ia) y (Ib) donde R¹ se selecciona entre hidrógeno, fluoro, cloro, -CHF₂, -CN, -CF₃ o metilo. En otra realización, R¹ se selecciona entre hidrógeno, fluoro, cloro, CHF₂, -CN, -CF₃ o metilo, y al menos uno de los grupos R¹ y R³ es fluoro o hidrógeno. En una realización adicional más, al menos uno de los grupos R¹ y R³ es fluoro, y el otro grupo R¹ o R³ se selecciona entre hidrógeno, fluoro, cloro, -CHF₂, -CN, -CF₃ o metilo.

En otra realización más, se describen compuestos de la presente invención donde R⁴ es metilo.

En una realización adicional, se describen compuestos de la presente invención donde R⁶ es un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, estando tal anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con metilo. En una realización adicional, R⁶ es un anillo saturado de 4 o 5 miembros que contiene un oxígeno, estando tal anillo saturado de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

En otra realización, R⁶ es un alquilo C₁-C₆ ramificado, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por fluoro, -CN, -C(=O)-OR⁸ o -C(=O)-N(R⁸)₂. En una realización adicional, R⁶ es un alquilo C₁-C₆ ramificado.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de estos, según se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde se aplica una o más de las siguientes restricciones:

(a) R⁴ es metilo y R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro;

25 (b) R² es hidrógeno o fluoro.

(c) R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, -CN y metilo.

(d) al menos un R⁷ es cloro o metilo.

30 (c) R² es hidrógeno o fluoro, y R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro y -CN.

(f) R⁶ es un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, más específicamente R⁶ es un anillo saturado de 4 o 5 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, estando tal anillo saturado de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro.

35 (g) R⁶ es un alquilo C₃-C₆ ramificado opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro, o donde R⁶ es un cicloalquilo C₃-C₆ donde dicho cicloalquilo C₃-C₆ está sustituido con uno o más restos fluoro o sustituido con alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más restos fluoro, o donde R⁶ es un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro y/o sustituido con alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro.

40 (h) R⁴ es metilo; R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ que está opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro y R² es fluoro.

También se pretende que otras combinaciones de cualquiera de las realizaciones se incluyan en el alcance de la presente invención.

45 Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos, o un estereoisómero o una forma tautomérica de estos de Fórmula (IA), (I), (Ia), (Ib), según se representan en la sección de la síntesis de los compuestos, y cuya actividad se representa en la Tabla 1.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IA) según se especifica en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. En este contexto, una cantidad profilácticamente eficaz es una cantidad suficiente para prevenir una infección provocada por el VHB en pacientes que corren

el riesgo de ser infectados. En este contexto, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para estabilizar una infección provocada por el VHB, para reducir una infección provocada por el VHB o para erradicar una infección provocada por el VHB en sujetos infectados. En un aspecto adicional más, esta invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica según se especifica en la presente, que comprende crear una mezcla íntima entre un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IA), según se especifica en la presente.

Por consiguiente, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de estos se pueden formular en varias formas farmacéuticas a efectos de su administración. Como composiciones adecuadas, se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar fármacos por vía sistémica. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho portador una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas adopten una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se pueden emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparados líquidos orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de polvos, pastillas, cápsulas y comprimidos. Debido a que se pueden administrar fácilmente, los comprimidos y las cápsulas representan las formas farmacéuticas unitarias orales más convenientes, en cuyo caso se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el portador normalmente comprenderá agua esterilizada, al menos en gran parte, aunque puede incluir otros ingredientes, por ejemplo, para incrementar la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el portador comprenda solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares que sean adecuados. También se incluyen preparados en forma sólida que están diseñados para convertirlos, poco antes de su uso, en preparados en forma líquida. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, combinados opcionalmente con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, donde los aditivos no provocan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante inhalación o insuflación oral, en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco, utilizando cualquier sistema de suministro conocido en la técnica.

Es especialmente conveniente formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en formas farmacéuticas unitarias debido a la uniformidad de la dosis y a que se pueden administrar fácilmente. La expresión "forma farmacéutica unitaria", tal como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociada con el portador farmacéutico requerido. Algunos ejemplos de tales formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluidos los comprimidos recubiertos o ranurados), cápsulas, pastillas, supositorios, sobres de polvos, obleas, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de estos.

Los compuestos de Fórmula (IA) son activos como inhibidores del ciclo de replicación del VHB y se pueden utilizar en el tratamiento y la profilaxis de una infección provocada por el VHB o enfermedades asociadas con el VHB. Estas últimas incluyen fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que provocan cirrosis, enfermedad hepática terminal y carcinoma hepatocelular.

Debido a sus propiedades antivíricas, particularmente sus propiedades anti-VHB, los compuestos de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de estos son útiles en la inhibición del ciclo de replicación del VHB, en particular en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados por el VHB, y para la profilaxis de infecciones provocadas por el VHB. La presente invención se refiere además a un método de tratamiento de un animal de sangre caliente, en particular un ser humano, infectado por el VHB o que corre el riesgo de ser infectado por el VHB, donde dicho método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IA).

Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (IA), según se especifican en la presente, se pueden utilizar como medicina, en particular como medicina para tratar o prevenir una infección provocada por el VHB. Dicho uso como medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica, a sujetos infectados por el VHB o a sujetos susceptibles de ser infectados por el VHB, de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas con una infección provocada por el VHB o una cantidad eficaz para prevenir una infección provocada por el VHB.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección provocada por el VHB.

En general, se considera que una cantidad antivírica diaria eficaz sería la comprendida entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 50 mg/kg o entre aproximadamente 0.01 y aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Podría resultar adecuado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis en intervalos adecuados a lo largo del día. Dichas subdosis se pueden formular como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, que contengan de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg del principio activo por forma farmacéutica unitaria.

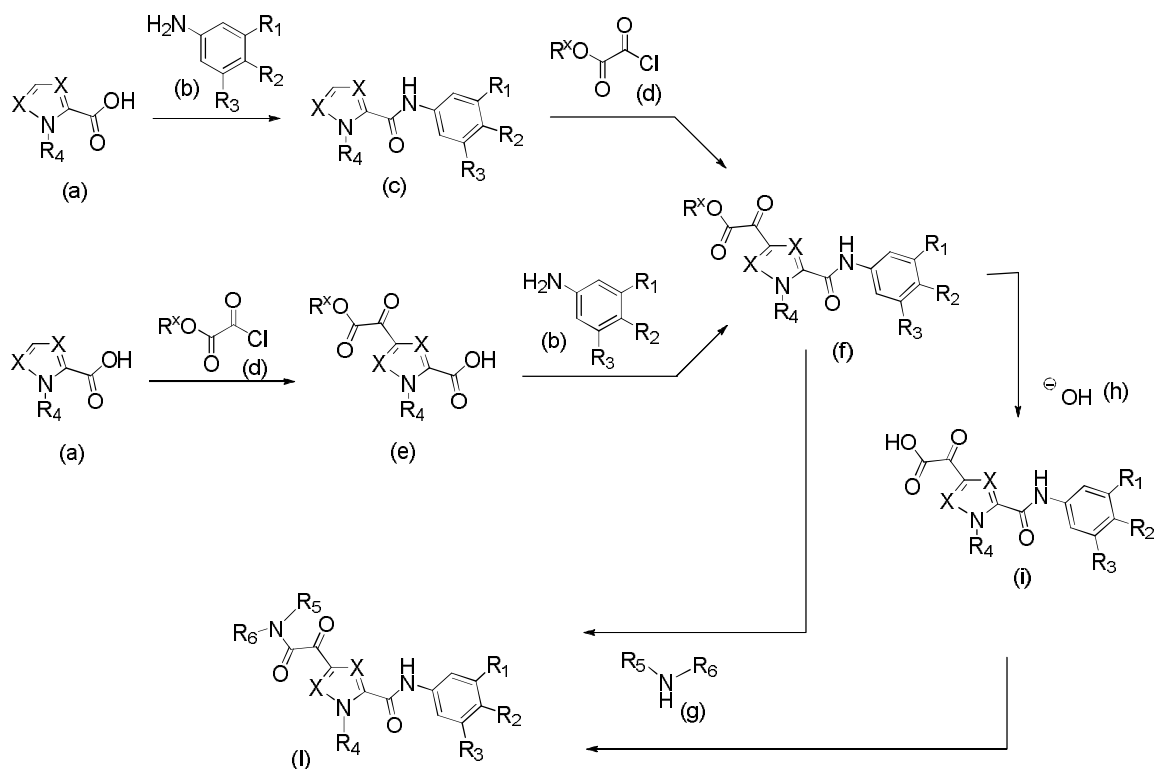
La presente invención también se refiere a combinaciones de un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este, según se especifican en la presente, con otros agentes anti-VHB. El término "combinación" se puede referir a un producto o kit que contenga (a) un compuesto de Fórmula (IA), según se ha especificado anteriormente, y (b) al menos un compuesto diferente capaz de tratar una infección provocada por el VHB (que se denomina en la presente agente anti-VHB), como un preparado combinado para el uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento de infecciones provocadas por el VHB. En una realización, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este con al menos un agente anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este con al menos dos agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este con al menos tres agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este con al menos cuatro agentes anti-VHB.

La expresión "agente anti-VHB" también incluye compuestos capaces de tratar una infección provocada por el VHB mediante inmunomodulación. Algunos ejemplos de inmunomoduladores son el interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado o estimulantes del sistema inmunitario innato tales como agonistas del receptor de tipo Toll 7 y/u 8. Una realización de la presente invención se refiere a combinaciones de un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este, según se especifican en la presente, con un compuesto inmunomodulador, más concretamente un agonista del receptor de tipo Toll 7 y/u 8.

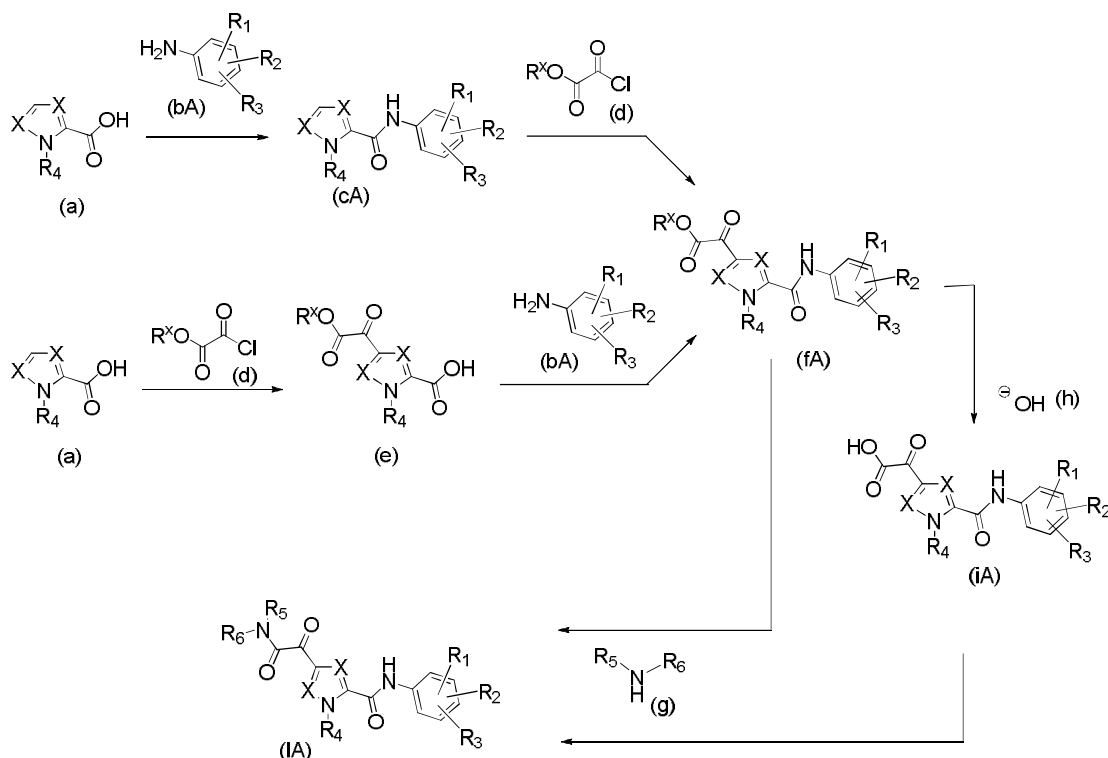
La combinación de agentes anti-VHB conocidos previamente, tales como el interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado, 3TC, adefovir o una combinación de estos, y un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este se puede utilizar como medicina en una terapia combinada.

Síntesis genérica:

Se pretende que los sustituyentes representados por $R^{1,2,3}$, R^6 o R^7 en esta sección de síntesis general incluyan cualquier sustituyente o especie reactiva que sea adecuada para la transformación en cualquier sustituyente $R^{1,2,3}$, R^6 o R^7 de acuerdo con la presente invención sin demasiada complicación para el experto en la técnica.



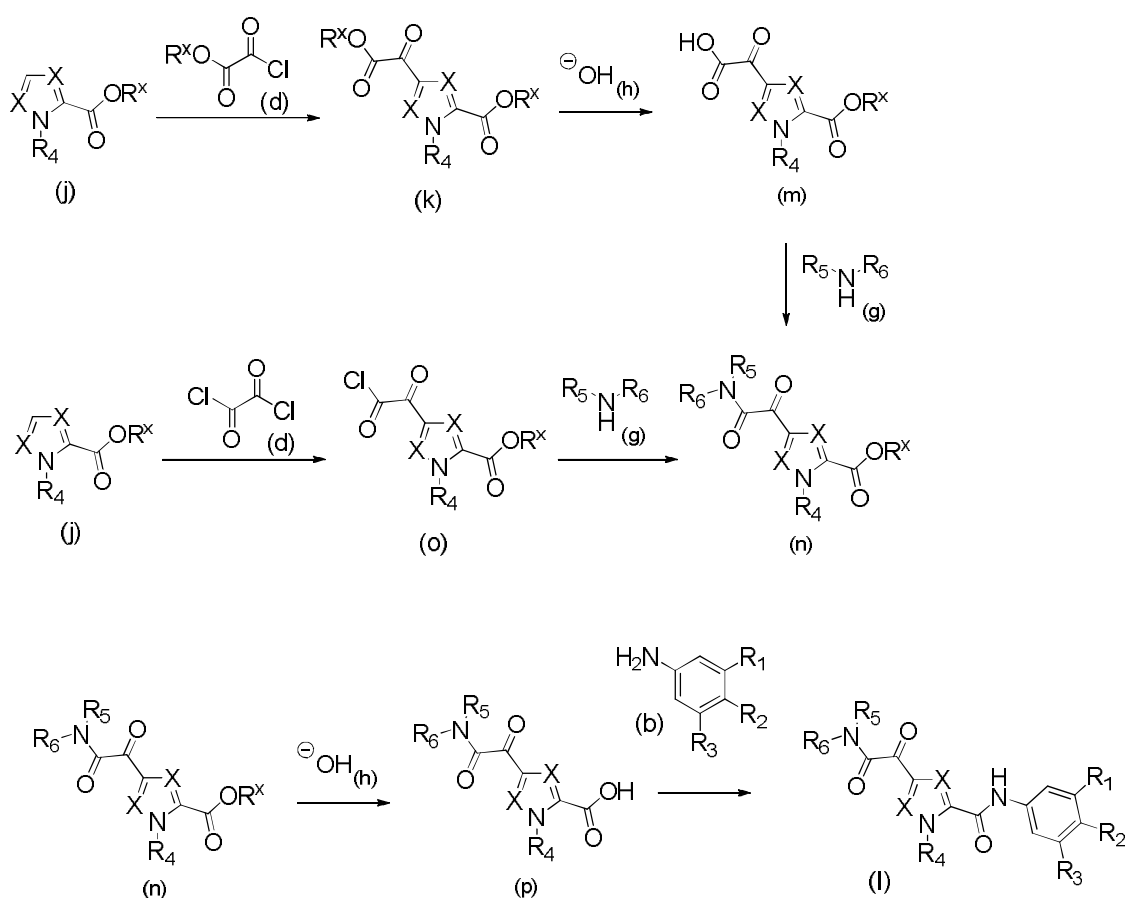
Esquema 1



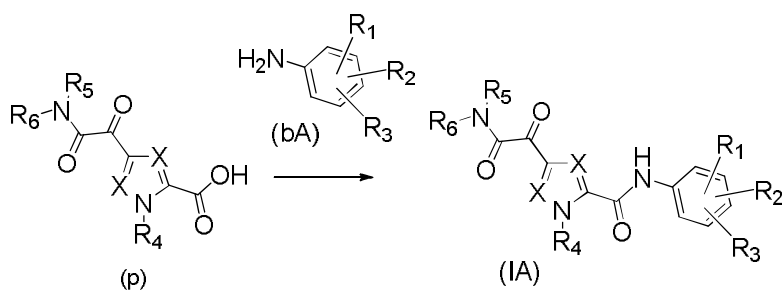
Esquema 1A

- 5 La síntesis de compuestos de Fórmula general (I) se puede llevar a cabo como se expone en el Esquema 1. Cada R^x representa independientemente alquilo inferior, preferentemente alquilo C_1 - C_3 e incluso más preferentemente metilo o etilo. Un ácido carboxílico de fórmula general (a) se puede acoplar con una anilina de fórmula general (b) utilizando un reactivo de acoplamiento peptídico como, por ejemplo, HATU, en presencia de una base amínic orgánica tal como TEA o DIPEA. El compuesto resultante de fórmula general (c) se puede hacer reaccionar con un éster monoalquílico de cloruro de oxalilo de fórmula general (d) en
- 10

5 presencia de un ácido de Lewis como, por ejemplo, AlCl_3 , para proporcionar un compuesto de fórmula general (f). Como alternativa, los compuestos de fórmula general (f) se pueden obtener mediante la inversión del orden de los pasos de reacción mencionados anteriormente, en particular por reacción de un ácido carboxílico de fórmula general (a) con un éster monoalquílico de cloruro de oxalilo de fórmula general (d) en presencia de un ácido de Lewis como, por ejemplo, AlCl_3 , para proporcionar un compuesto de fórmula general (e), seguido del acoplamiento de (e) con una anilina de fórmula general (b) utilizando un reactivo de acoplamiento peptídico como, por ejemplo, HATU, en presencia de una base amínica orgánica tal como TEA o DIPEA. La reacción de un compuesto de fórmula general (f) con una amina de fórmula general (g) en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, EtOH, proporciona un compuesto de fórmula general (l). Como alternativa, los compuestos de fórmula general (l) se pueden obtener a partir de un compuesto de fórmula general (f) en un procedimiento de dos pasos que implica la hidrólisis del resto éster de un compuesto de fórmula general (f) con una base inorgánica de fórmula general (h) como, por ejemplo, NaOH, seguida del acoplamiento del alfa-cetoácido resultante de fórmula general (i) con una amina de fórmula general (g) utilizando un reactivo de acoplamiento peptídico como, por ejemplo, HATU, en presencia de una base amínica orgánica tal como TEA o DIPEA. De un modo similar al descrito para la síntesis de compuestos de fórmula general (l) en el Esquema 1, la síntesis de compuestos de fórmula general IA se describe en el Esquema 1A.



Esquema 2

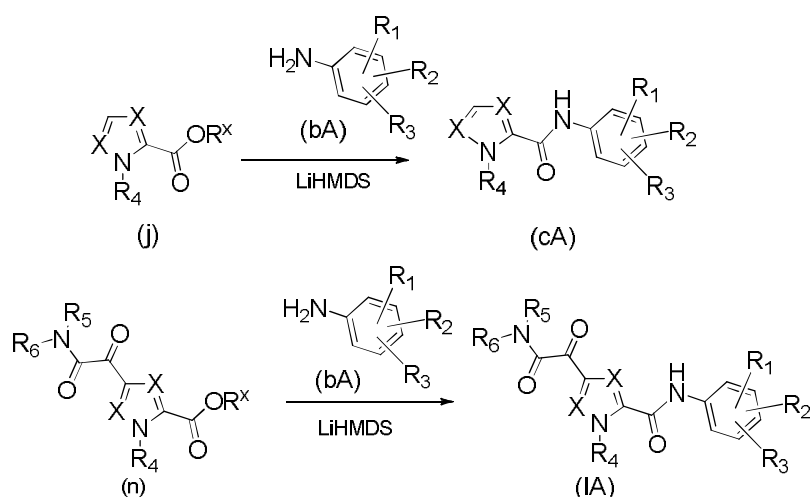


20

Esquema 2A

La síntesis de compuestos de Fórmula general (l) también se puede llevar a cabo como se expone en el Esquema 2. Cada R^x representa independientemente alquilo inferior, preferentemente alquilo C_1 - C_3 e incluso más preferentemente metilo o etilo. Un éster carboxílico de fórmula general (j) se puede hacer reaccionar con un éster monoalquílico de cloruro de oxalilo de fórmula general (d) en presencia de un ácido de Lewis como, por ejemplo, $AlCl_3$, para proporcionar un compuesto de fórmula general (k). La hidrólisis de (k) con una base inorgánica de fórmula general (h) como NaOH proporciona el alfa-cetoácido correspondiente de fórmula general (m). Los compuestos de fórmula general (n) se pueden obtener acoplando (m) con una amina de fórmula general (g) utilizando un reactivo de acoplamiento peptídico como, por ejemplo, HATU, en presencia de una base amínica orgánica tal como TEA o DIPEA. Como alternativa, los compuestos de fórmula general (n) se pueden obtener a partir de un éster carboxílico de fórmula general (j) en un procedimiento de dos pasos en un único recipiente que incluye la reacción de (j) con cloruro de oxalilo, seguida del tratamiento del intermedio de fórmula general (o) con una amina de fórmula general (g). Un compuesto de fórmula general (n) se puede hidrolizar con una base inorgánica de fórmula general (h) como, por ejemplo, NaOH. El ácido carboxílico resultante de fórmula general (p) se puede acoplar con una anilina de fórmula general (b) utilizando un reactivo de acoplamiento peptídico como, por ejemplo, HATU, en presencia de una base amínica orgánica tal como TEA o DIPEA, para proporcionar compuestos de fórmula general (l). De un modo similar al descrito para la síntesis de compuestos de fórmula general (l) a partir de un compuesto de fórmula general (p) y anilina (b) que se muestra en el Esquema 2, la síntesis de compuestos de fórmula general IA se puede llevar a cabo a partir de anilina (bA) y un compuesto de fórmula general (p) tal como se describe en el Esquema 2A.

Como alternativa, los intermedios de fórmula general (cA) y los compuestos de fórmula general (IA) se pueden sintetizar tal como se representa en el Esquema 3A. En este caso, un compuesto de fórmula general (j) o (n) se hace reaccionar con una anilina de fórmula general (bA) bajo la influencia de una base como bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS), lo cual genera un compuesto de fórmula general (cA) y (IA), respectivamente.



Esquema 3A

Procedimiento general de los métodos de LCMS

La medición por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se llevó a cabo utilizando una bomba de LC, un haz de diodos (DAD) o un detector de UV y una columna, según se especifique en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la tabla de los métodos que se presenta más adelante).

El flujo procedente de la columna se introdujo en un espectrómetro de masas (MS), el cual estaba configurado con una fuente de iones a presión atmosférica. Un experto en la técnica será capaz de fijar los parámetros ajustables (p. ej., intervalo de barrido, tiempo de permanencia, etc.) para obtener iones que permitan identificar el peso molecular monoisotópico nominal del compuesto (PM). La adquisición de datos se llevó a cabo con el *software* adecuado.

Los compuestos se describen según sus iones y tiempos de retención experimentales (t_R). Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de aducto (es decir, $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, etc.). Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.

ES 2 670 571 T3

En lo sucesivo en la presente, "SQD" significa detector de cuadrupolo único, "MSD" detector selectivo de masas, "TA" temperatura ambiente, "BEH" híbrido con puente de etilsiloxano/sílice, "DAD" detector de haz de diodos, "HSS" sílice de alta resistencia, "Q-ToF" espectrómetros de masas con cuadrupolo de tiempo de vuelo, "CLND", detector de nitrógeno quimioluminiscente, "ELSD" detector de barrido de luz evaporativo.

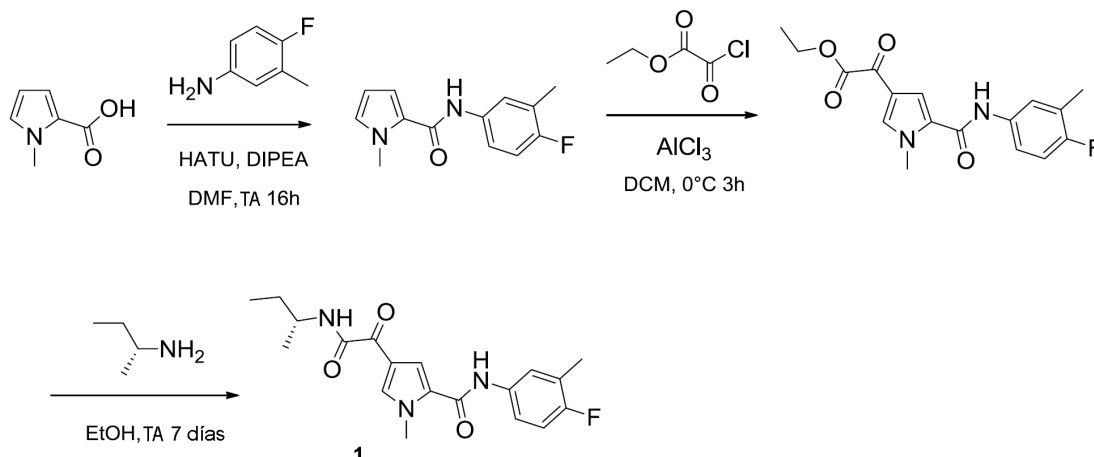
5 Métodos de LCMS

(El flujo se expresa en mL/min, la temperatura de la columna (T) en °C y el tiempo de análisis en minutos).

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ---- T col	Tiempo de análisis
A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 ---- 55	3.5
B	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1*50 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 1.3 min, se mantiene durante 0.7 min	0.8 ---- 55	2
C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.7 ---- 55	3.5
D	Waters: Alliance®-DAD - ZQ y ELSD 2000 Alltech	Waters: Xterra MS C18 (3.5 µm, 4.6*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 25 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN C: CH ₃ OH D: (40% de CH ₃ CN y 40% de CH ₃ OH y 20% de H ₂ O con 0.25% de CH ₃ COOH	Desde un 100% de A hasta un 1% de A, un 49% de B y un 50% de C en 6.5 min, hasta un 1% de A y un 99% de B en 0.5 min, hasta un 100% de D en 1 min, se mantiene durante 1.0 min, hasta un 100% de A en 0.5 min y se mantiene durante 1.5 min.	1.6 ---- 40	11

Síntesis de los ejemplos

Compuesto 1: (R)-4-(2-(sec-butilamino)-2-oxoacetil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

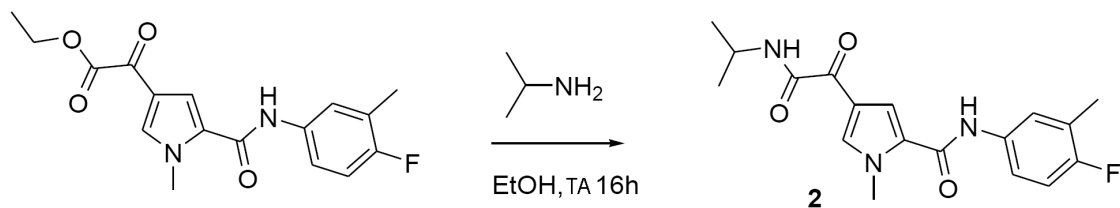


Se disolvieron el ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (2.0 g, 16 mmol), 4-fluoro-3-metilfenilina (2.0 g, 16 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 6.2 g, 48 mmol) en 30 mL de DMF, y se enfriaron sobre hielo en una atmósfera de N₂. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 6.69 g, 17.6 mmol), se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N, solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en una mezcla de 30 mL de MeOH y 15 mL de agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (3.22 g) como agujas grises, *pf* = 111.3°C. LC método B; T_R: 0.99 min. *m/z* : 233.2 (M+H)⁺ Masa exacta: 232.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.22 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 6.08 (dd, *J*=4.0, 2.6 Hz, 1 H), 6.95 - 7.03 (m, 2 H), 7.07 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.44 - 7.54 (m, 1 H), 7.62 (dd, *J*=7.3, 2.4 Hz, 1 H), 9.69 (s, 1 H).

La *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (2.0 g, 8.6 mmol) se disolvió en 30 mL de diclorometano y se enfrió sobre hielo en una atmósfera de N₂. Se añadió una solución de cloroacetato de etilo (2.94 g, 21.5 mmol) en 5 mL de diclorometano gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió cloruro de aluminio (III) (3.44 g, 25.8 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de agua helada agitada enérgicamente y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO₃ y salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cristalizó en 40 mL de EtOH, los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoyl)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (1.29 g) como un sólido blanco, *pf* = 126.3°C. LC método B; T_R: 1.04 min. *m/z* : 333.1 (M+H)⁺ Masa exacta: 332.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 (t, *J*=7.2 Hz, 3 H), 2.23 (d, *J*=1.8 Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.35 (c, *J*=7.0 Hz, 2 H), 7.10 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.58 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.65 (dd, *J*=7.0, 2.4 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 10.07 (s, 1 H).

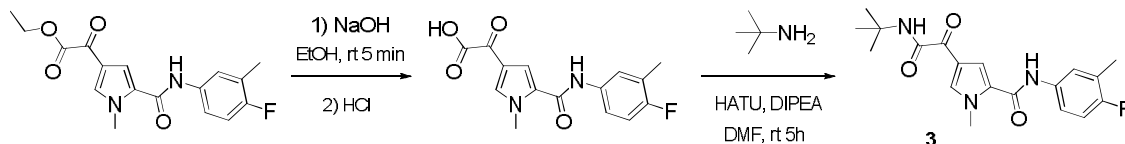
Se mezclaron 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoyl)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (300 mg, 0.9 mmol) y (*R*)-(-)-2-aminobutano (196 mg, 2.7 mmol) en 5 mL de EtOH y se agitó a temperatura ambiente en un recipiente cerrado durante 7 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 μm, 200 g, 5 cm), fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN). Las fracciones del producto se concentraron, se disolvieron en MeOH y se concentraron de nuevo para obtener (*R*)-4-(2-(*sec*-butilamino)-2-oxoacetyl)-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto 1, 238 mg), como un polvo blanco, *pf* = 136.5°C. LC método B; T_R: 1.07 min. *m/z* : 358.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 359.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.84 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1.12 (d, *J*=6.6 Hz, 3 H), 1.39 - 1.61 (m, 2 H), 2.23 (d, *J*=1.5 Hz, 3 H), 3.72 - 3.88 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 7.09 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.47 - 7.58 (m, 1 H), 7.64 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.66 (dd, *J*=7.2, 2.5 Hz, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.38 - 8.53 (m, 1 H), 10.04 (s, 1 H).

Compuesto 2: *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(2-(isopropilamino)-2-oxoacetyl)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **2** se preparó de forma similar al compuesto **1** por reacción del 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo con 10 equivalentes de isopropilamina agitando durante toda la noche a temperatura ambiente en EtOH en un recipiente cerrado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y después se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 μ m, 200 g, 5 cm), fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, CH_3CN). Las fracciones del producto se concentraron, se disolvieron en MeOH y se concentraron de nuevo para obtener *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(2-(isopropilamino)-2-oxoacetyl)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **2**, 229 mg), como una espuma. LC método A; T_R : 1.84 min. m/z : 344.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 345.2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.15 (d, $J=6.6$ Hz, 6 H), 2.23 (d, $J=1.8$ Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.07 (m, 1 H), 7.09 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.63 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J=7.2, 2.5$ Hz, 1 H), 8.14 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 8.52 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 10.04 (s, 1 H).

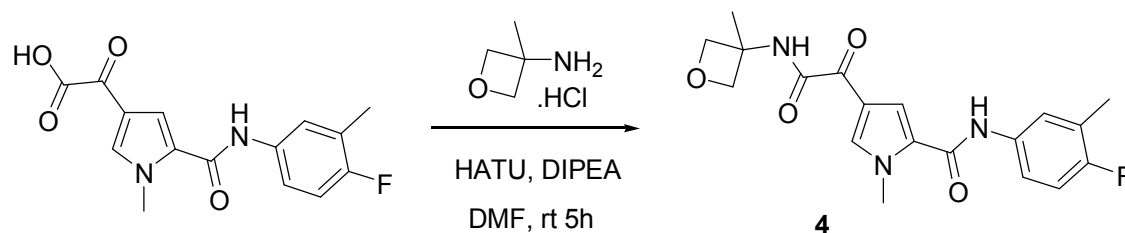
Compuesto **3**: 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetyl)-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



Se disolvió 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (980 mg, 2.9 mmol) en 20 mL de EtOH. Se añadió una solución acuosa 1 N de NaOH (8.8 mL, 8.8 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y después se enfrió sobre hielo. Se añadió HCl 1 N hasta pH = 2. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de agua (50 mL), lo cual provocó la formación de un precipitado blanco. El material sólido se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el ácido 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético (530 mg) como cristales blancos, $p_f = 180.8^\circ\text{C}$. LC método B; T_R : 0.61 min. m/z : 303.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 304.1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.23 (d, $J=1.8$ Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.09 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.65 (dd, $J=7.0, 2.4$ Hz, 1 H), 7.97 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 10.06 (s, 1 H), 14.05 (s a, 1 H).

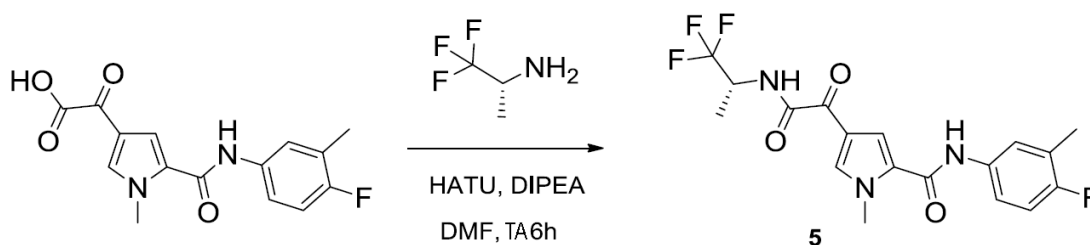
Se disolvieron el ácido 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético (530 mg, 1.74 mmol), *tert*-butilamina (127 mg, 1.74 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 675 mg, 5.2 mmol) en 10 mL de DMF, y se enfriaron sobre hielo en una atmósfera de N_2 . Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 728 mg, 1.92 mmol), se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con HCl 1 N, solución de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cristalizó en una mezcla de 10 mL de MeOH y 5 mL de agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetyl)-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **3**, 517 mg) como un polvo blanco. LC método B; T_R : 1.12 min. m/z : 358.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 359.2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (s, 9 H), 2.23 (d, $J=1.8$ Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.09 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 1 H), 7.61 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.66 (dd, $J=7.0, 2.2$ Hz, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 8.10 (d, $J=1.5$ Hz, 1 H), 10.05 (s, 1 H).

Compuesto **4**: *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-(2-(3-metiloxetan-3-ilamino)-2-oxoacetyl)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



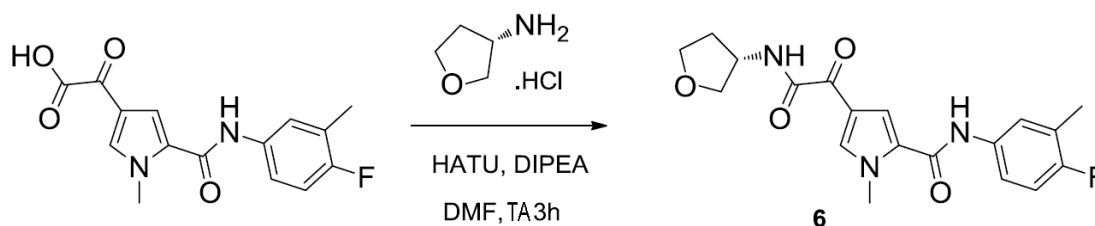
Se disolvieron el ácido 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético (410 mg, 1.35 mmol), clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina (183 mg, 1.48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 870 mg, 6.74 mmol) en 10 mL de DMF, y se enfriaron sobre hielo en una atmósfera de N₂. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 563 mg, 1.48 mmol), se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N, solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: Uptisphere C18 ODB - 10 µm, 200 g, 5 cm), fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones del producto se concentraron, se disolvieron en MeOH y se concentraron de nuevo. El residuo se cristalizó en una mezcla de 10 mL de MeOH y 5 mL de agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-(2-(3-metiloxetan-3-ilamino)-2-oxoacetil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **4**, 183 mg) como un polvo blanco, *mp* = 145.1°C. LC método A; T_R: 1.63 min. *m/z* : 372.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 373.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 (s, 3 H), 2.23 (d, *J*=1.8 Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.35 (d, *J*=6.8 Hz, 2 H), 4.72 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 7.09 (t, *J*=9.2 Hz, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 1 H), 7.65 (d, *J*=1.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, *J*=2.4 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H).

Compuesto 5: *(R)*-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)acetil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



Se disolvieron el ácido 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético (300 mg, 0.95 mmol), *(R)*-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (118 mg, 1.04 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 367 mg, 2.84 mmol) en 5 mL de DMF en una atmósfera de N₂. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 396 mg, 1.04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N, solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en una mezcla de 10 mL de MeOH y 5 mL de agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar *(R)*-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-(2-oxo-2-(1,1,1-trifluoropropan-2-ilamino)acetil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **5**, 182 mg) como un polvo blanco, *mp* = 156.9°C. LC método B; T_R: 1.10 min. *m/z* : 398.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 399.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 2.23 (d, *J*=1.8 Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.59 - 4.79 (m, 1 H), 7.09 (t, *J*=9.1 Hz, 1 H), 7.45 - 7.58 (m, 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 2 H), 8.10 (d, *J*=1.3 Hz, 1 H), 9.32 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 10.07 (s, 1 H).

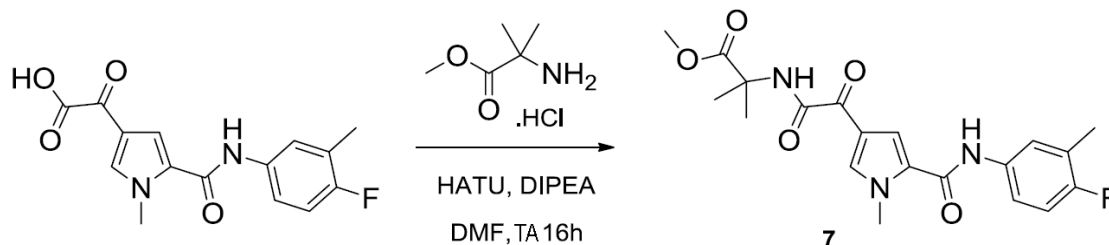
Compuesto 6: *(S)*-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-(2-oxo-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)acetil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



Se disolvieron el ácido 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético (300 mg, 0.95 mmol), clorhidrato de *(S)*-tetrahidrofuran-3-amina (128 mg, 1.04 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 611 mg, 4.73 mmol) en 5 mL de DMF en una atmósfera de N₂. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 396 mg, 1.04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N, solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en una mezcla de 10 mL de MeOH y 5 mL de agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar *(S)*-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-(2-oxo-2-(tetrahidrofuran-3-ilamino)acetil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **6**, 248 mg) como un polvo blanco, *mp* = 155.7°C. LC método B; T_R: 0.90 min. *m/z* : 372.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 373.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.86 - 1.99 (m, 1 H), 2.07 - 2.18 (m, 1 H), 2.23 (d, *J*=1.8 Hz, 3 H), 3.57 (dd, *J*=8.9, 4.5 Hz, 1 H), 3.71 (td, *J*=8.1, 5.7 Hz, 1 H), 3.78 - 3.87 (m, 2

H), 3.95 (s, 3 H), 4.30 - 4.42 (m, 1 H), 7.09 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 1 H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.88 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 10.05 (s, 1 H).

Compuesto 7: 2-(2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoacetamido)-2-metilpropanoato de metilo



5

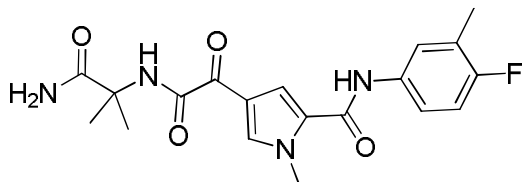
Se disolvieron el ácido 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoacético (800 mg, 2.58 mmol), clorhidrato del éster metílico de 2,2-dimetilglicina (435 mg, 2.83 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 1.67 mg, 12.9 mmol) en 15 mL de DMF, y se enfriaron sobre hielo en una atmósfera de N₂. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 1078 mg, 2.83 mmol), se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con 150 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N, solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se evaporó a presión reducida. El residuo se cristalizó en una mezcla de 20 mL de MeOH y 5 mL de agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar 2-(2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoacetamido)-2-metilpropanoato de metilo (compuesto 7, 905 mg) como un polvo blanco, pf = 161.0°C. LC método B; T_R: 1.04 min. m/z : 402.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 403.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 (s, 6 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.64 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.09 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.62 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J=7.2, 2.3 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.93 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H).

10

15

20

Compuesto 8: 4-[(2-Amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)amino](oxo)acetil]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

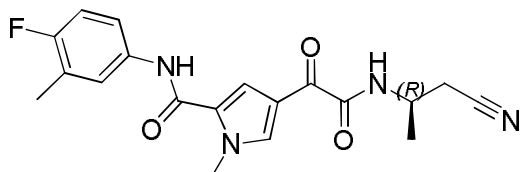


El compuesto 8 (300 mg, 0.74 mmol) se disolvió en NH₃ 7 M en MeOH (15 mL) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se dispensó en NH₃ 7 M en MeOH (50 mL) y se agitó durante 2 días más. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, y después se lavó disgregándolo con éter diisopropílico para obtener el compuesto 8 (96 mg) como un polvo blanquecino. LC método B; T_R: 0.86 min. m/z : 387.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 388.2. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 237.0 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.52 (s, 6 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 7.09 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.17 (s a, 1 H), 7.43 (s a, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 1 H), 7.63 - 7.70 (m, 2 H), 8.25 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.55 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H).

25

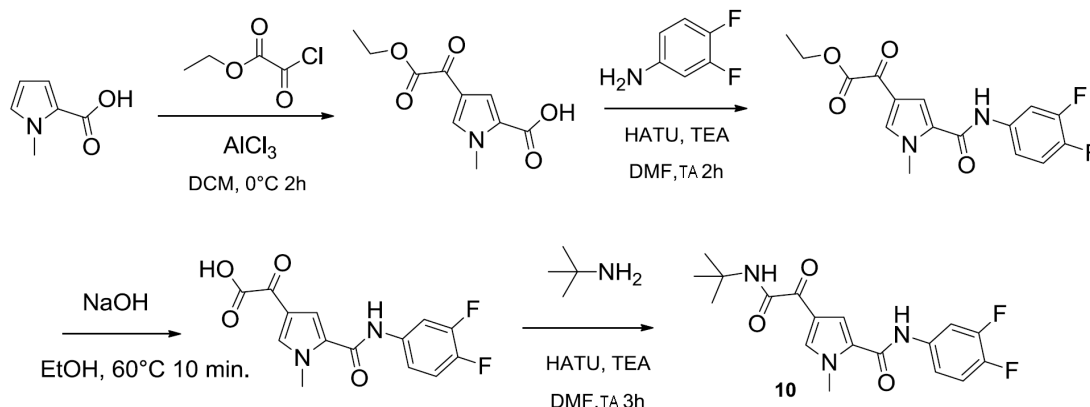
30

Compuesto 9: 4-[(1R)-2-Ciano-1-metiletil]amino(oxo)acetil]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



El compuesto 9 (430 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto 5 utilizando (3R)-3-aminobutanonitrilo en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. LC método B; T_R: 0.95 min. m/z: 369.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 370.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.23 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.70-2.85 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 4.12-4.28 (m, 1 H), 7.09 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 1 H), 7.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.94 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 10.06 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 138.3 °C.

35

Compuesto 10: 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-*N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

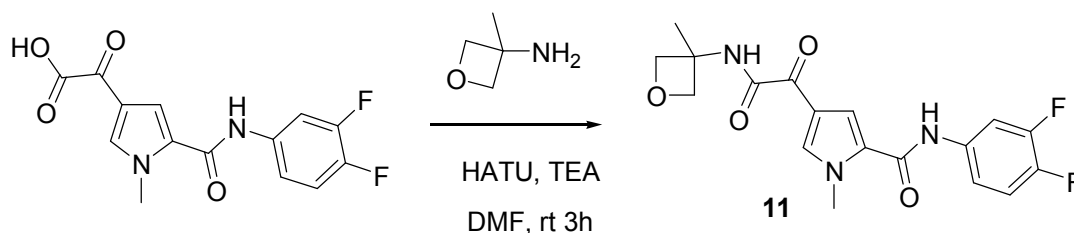
El ácido 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (2.0 g, 16 mmol) se disolvió en 50 mL de diclorometano y se enfrió sobre hielo en atmósfera de N₂. Se añadió una solución de cloroacetato de etilo (5.45 g, 40 mmol) en 10 mL de diclorometano gota a gota y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió cloruro de aluminio (III) (6.39 g, 48 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 200 mL de agua helada agitada enérgicamente, lo cual provocó la precipitación de un sólido blanco. El precipitado se separó por filtración y se lavó con agua, isopropanol y éter diisopropílico, y se secó al vacío para obtener el ácido 4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (1.44 g) como un polvo blanco. LC método B; T_R: 0.38 min. m/z : 224.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 225.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.33 (c, J=7.1 Hz, 2 H), 7.25 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 12.86 (s a, 1 H).

A una solución del ácido 4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (750 mg, 3.30 mmol) y trietilamina (917 µL, 6.59 mmol) en DMF (7.5 mL), se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 1504 mg, 3.96 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 3,4-difluoroanilina (851 mg, 6.59 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió sobre 100 mL de agua, y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El polvo húmedo se disolvió en diclorometano, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(5-(3,4-difluorofenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (947 mg) como un polvo de color café. LC método B; T_R: 1.04 min. m/z : 335.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 336.3.

Una solución de 2-(5-(3,4-difluorofenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (937 mg, 2.79 mmol) en 30 mL de EtOH se trató con una solución 1 N de NaOH (8.36 mL, 8.36 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de clorhidrato de trietilamina (1.53 g, 11.14 mmol). La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo anhidro se coevaporó dos veces con tolueno (50 mL) para eliminar las trazas remanentes de agua. El producto de reacción crudo, ácido 2-(5-(3,4-difluorofenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético, (LC método B; T_R: 0.59 min. m/z : 307.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 308.2) se disolvió en DMF anhidro (20 mL) y se dividió en dos porciones iguales de 10 mL cada una para la síntesis de los compuestos **10** y **11**.

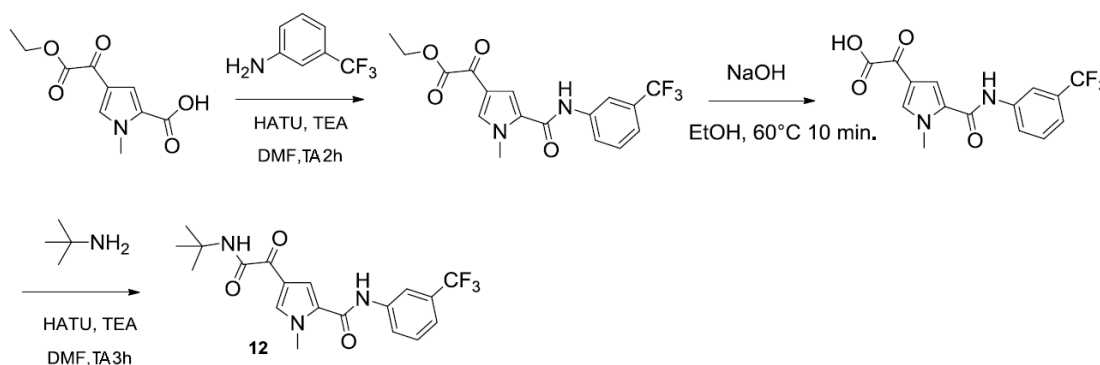
Para la síntesis del compuesto **10**, una solución del ácido 2-(5-(3,4-difluorofenilcarbamoil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético crudo (aproximadamente 1.4 mmol) en 10 mL de DMF se mezcló con trietilamina (582 µL, 4.2 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 637 mg, 1.67 mmol), y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió *tert*-butilamina (204 mg, 2.79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de agua, y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El polvo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de disolventes desde un 0% hasta un 100% de EtOAc en heptano como fase móvil, para obtener 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-*N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **10**, 220 mg) como un polvo blanco, pf = 170.7°C. LC método B; T_R: 1.12 min. m/z : 362.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 363.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H), 3.95 (s, 3 H), 7.40 (dt, J=10.6, 9.2 Hz, 1 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.88 (ddd, J=13.4, 7.6, 2.5 Hz, 1 H), 7.96 (s a, 1 H), 8.13 (d, J=1.7 Hz, 1 H), 10.26 (s, 1 H).

Compuesto **11**: *N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-(2-(3-metiloxetan-3-ilamino)-2-oxoacetil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



Una solución del ácido 2-(5-(3,4-difluorofenilcarbamoyl)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético crudo (aproximadamente 1.4 mmol; como la descrita en el procedimiento para la síntesis del Compuesto **10**) en 10 mL de DMF se mezcló con trietilamina (776 μ L, 5.58 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 637 mg, 1.67 mmol), y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 3-metil-3-oxetanamina (243 mg, 2.79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de agua, y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El residuo sólido se recristalizó en una mezcla de 10 mL de MeOH y 5 mL de agua, se separó por filtración y se secó al vacío para obtener *N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-(2-(3-metiloxetan-3-ilamino)-2-oxoacetil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **11**, 221 mg) como un polvo beige, *pf* = 180.7°C. LC método B; *T_R*: 0.92 min. *m/z* : 376.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 377.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.35 (d, *J*=6.6 Hz, 2 H), 4.72 (d, *J*=6.4 Hz, 2 H), 7.36 - 7.45 (m, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.68 (d, *J*=1.5 Hz, 1 H), 7.89 (ddd, *J*=13.4, 7.5, 2.4 Hz, 1 H), 8.20 (d a, *J*=1.1 Hz, 1 H), 9.27 (s a, 1 H), 10.26 (s a, 1 H).

15 Compuesto **12**: 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-1-metil-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



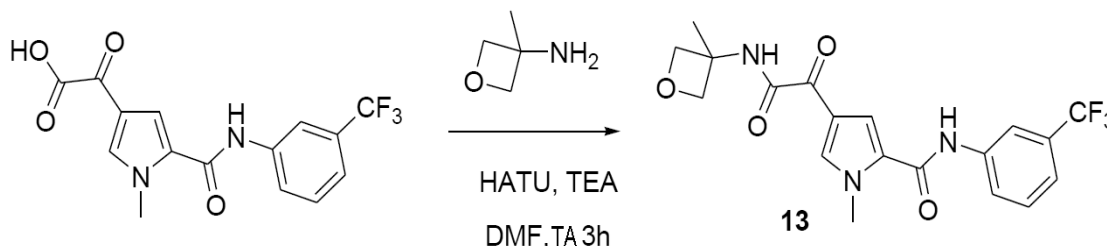
Se mezclaron el ácido 4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (750 mg, 3.30 mmol) y trietilamina (917 μ L, 6.59 mmol) en 7.5 mL de DMF. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 1504 mg, 3.96 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió 3-trifluorometil-anilina (1062 mg, 6.59 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas y después se calentó hasta 40 °C durante 30 min. La mezcla se vertió sobre 100 mL de agua, y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El polvo se secó al vacío para proporcionar 2-(1-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoyl)-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (650 mg) como un polvo beige. LC método B; *T_R*: 1.12 min. *m/z* : 367.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 368.1.

Una solución de 2-(1-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoyl)-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacetato de etilo (650 mg, 1.76 mmol) en 30 mL de EtOH se trató con una solución 1 N de NaOH (5.3 mL, 5.3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de clorhidrato de trietilamina (1.22 g, 8.82 mmol). La mezcla se evaporó a presión reducida y el residuo anhidro se coevaporó dos veces con 50 mL de tolueno para eliminar las trazas remanentes de agua. El producto de reacción crudo, ácido 2-(1-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoyl)-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético, (LC método B; *T_R*: 0.68 min. *m/z* : 339.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 340.1) se disolvió en 10 mL de DMF anhidro y se dividió en dos porciones iguales de 5 mL cada una para la síntesis de los compuestos **12** y **13**.

Para la síntesis del compuesto **12**, una solución del ácido 2-(1-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoyl)-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético crudo (aproximadamente 0.88 mmol) en 5 mL de DMF se mezcló con trietilamina (490 μ L, 3.53 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 1006 mg, 2.64 mmol), y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió *tert*-butilamina (193 mg, 2.65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de agua, y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El polvo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de disolventes desde un 0% hasta un 100% de EtOAc en heptano como fase móvil, para obtener 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-1-metil-*N*-(3-

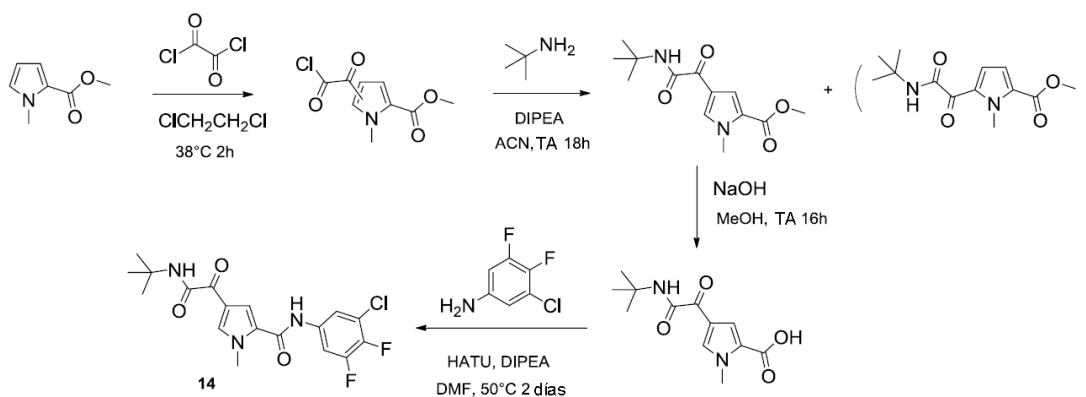
(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **12**, 321 mg) como un polvo blanco amorfo. LC método B; T_R : 1.19 min. m/z : 394.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 395.2. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.38 (s, 9 H), 3.98 (s, 3 H), 7.43 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.58 (t a, $J=8.1$, 8.1 Hz, 1 H), 7.72 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.99 - 8.04 (m, 2 H), 8.16 (d, $J=1.1$ Hz, 1 H), 8.21 - 8.26 (m, 1 H), 10.39 (s, 1 H).

5 Compuesto **13**: 1-metil-4-(2-(3-metiloxetan-3-ilamino)-2-oxoacetil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



10 Una solución del ácido 2-(1-metil-5-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)-1*H*-pirrol-3-il)-2-oxoacético crudo (aproximadamente 0.88 mmol; como la descrita en el procedimiento para la síntesis del Compuesto **12**) en 5 mL de DMF se mezcló con trietilamina (490 μ L, 2.65 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 1005 mg, 2.65 mmol), y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió 3-metil-3-oxetanamina (230 mg, 2.65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre 100 mL de agua, y el precipitado se separó por filtración y se lavó con agua. El residuo sólido se secó al vacío para obtener 1-metil-4-(2-(3-metiloxetan-3-ilamino)-2-oxoacetil)-*N*-(3-(trifluorometil)fenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **13**, 316 mg) como un polvo blanco amorfo. LC método B; T_R : 1.01 min. m/z : 408.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 409.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.58 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.35 (d, $J=6.6$ Hz, 2 H), 4.72 (d, $J=6.4$ Hz, 2 H), 7.43 (d, $J=7.7$ Hz, 1 H), 7.58 (t a, $J=7.9$, 7.9 Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H), 7.98 - 8.04 (m, 1 H), 8.18 - 8.24 (m, 2 H), 9.28 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

20 Compuesto **14**: 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-*N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



25 Se añadió cloruro de oxalilo (2 mL, 23.3 mmol) lentamente a una solución agitada de 1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (2 g, 14.4 mmol) en 10 mL de dicloroetano a temperatura ambiente. La mezcla se calentó subsecuentemente hasta 38 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en 25 mL de acetonitrilo y se añadió en porciones a una solución agitada de *tert*-butilamina (3.05 mL, 28.7 mmol) y DIPEA (4.95 mL, 28.7 mmol) en 25 mL de acetonitrilo. Tras agitar durante toda la noche, los componentes volátiles se eliminaron mediante evaporación a presión reducida. El residuo se mezcló con agua, se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice utilizando una mezcla de disolventes constituida por heptano y diclorometano como la fase móvil. Las fracciones del producto se combinaron y se evaporaron, y por último se coevaporaron con MeOH a presión reducida:

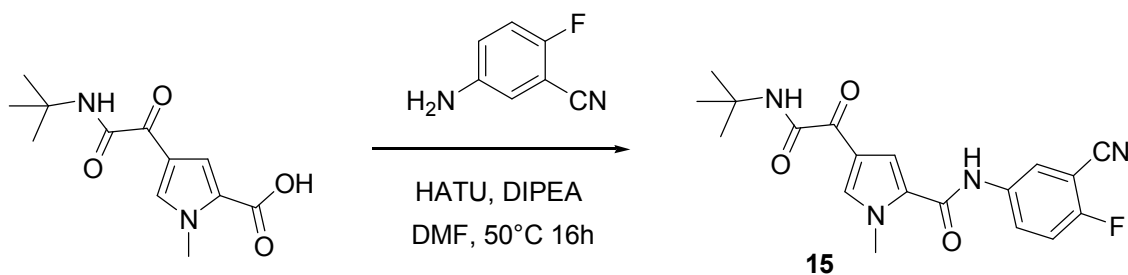
30 1) La elución con una mezcla de heptano: DCM en una proporción de 60:40 proporcionó 5-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (820 mg) como la primera fracción. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.34 (s, 9 H), 3.82 (s, 3 H), 4.17 (s, 3 H), 6.91 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H).

2) La elución con una mezcla de heptano: DCM en una proporción de 50:50 proporcionó 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (830 mg) como la segunda fracción. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H), 3.78 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 7.32 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 8.13 (d, J=1.8 Hz, 1 H)

5 El 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (780 mg, 2.9 mmol) se disolvió en 10 mL de MeOH y a la solución agitada se le añadió NaOH 1 N (6.44 mL, 6.44 mmol). Tras agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, se añadió HCl 1 N (7 mL) lentamente. La precipitación se produjo al añadir 30 mL de agua y después de agitar 5 min, los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con agua y se secaron al vacío para proporcionar el ácido 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (700 mg) como un polvo blanco. LC método B; T_R: 0.49 min. m/z : 251.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 252.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H), 3.91 (s, 3 H), 7.25 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.06 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 12.78 (s a, 5 H).

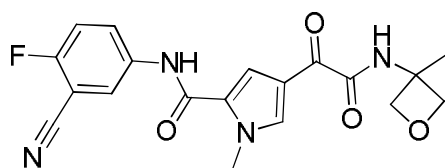
15 Se disolvieron el ácido 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (250 mg, 1 mmol), 3-cloro-4,5-difluoroanilina (162 mg, 1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 384 mg, 3 mmol) en 5 mL de DMF en una atmósfera de N₂. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 414 mg, 1.09 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N, solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en una mezcla de 10 mL de MeOH y 4 mL de agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-*N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **14**, 249 mg) como un polvo beis amorfo. LC método B; T_R: 1.25 min. m/z : 396.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 397.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H), 3.95 (s, 3 H), 7.66 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.79 - 7.88 (m, 2 H), 7.97 (s, 1 H), 8.15 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 10.33 (s, 1 H).

Compuesto **15**: 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



30 Se disolvieron el ácido 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico (250 mg, 1 mmol), 3-ciano-4-fluoroanilina (134 mg, 1 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 384 mg, 3 mmol) en 5 mL de DMF en una atmósfera de N₂. Se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 414 mg, 1.09 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de EtOAc y se lavó con HCl 1 N, solución de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en una mezcla de 10 mL de MeOH y 5 mL de agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar 4-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil)-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida (compuesto **15**, 292 mg) como un polvo beige amorfo. LC método B; T_R: 1.08 min. m/z : 369.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 370.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (s, 9 H), 3.96 (s, 3 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 8.03 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.39 (s, 1 H).

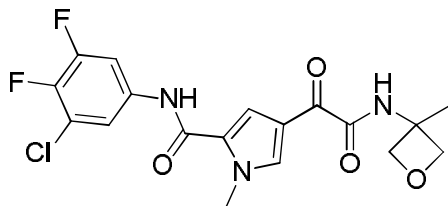
Compuesto **16**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-(oxo)acetil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



45 Se añadió cloruro de oxalilo (7.41 mL, 0.086 mol) lentamente a una solución agitada de 1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (6 g, 0.0431 mol) en dicloroetano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó en un recipiente abierto durante 1 minuto, después se agitó en un recipiente cerrado a T-int = 38 °C (baño de aceite = 45 °C) durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. Se separó el 4-(2-cloro-2-oxoacetil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.45 g) por filtración, se lavó con dicloroetano (2x) y se utilizó

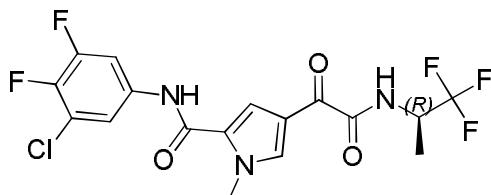
como tal. El 4-(2-cloro-2-oxoacetil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.45 g, 6.32 mmol) se añadió en porciones a una solución agitada de 3-metiloxetan-3-amina (1.1 g, 12.6 mmol), DIPEA (2.2 mL, 12.6 mmol) en acetonitrilo (50 mL) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se agitó en H₂O (15 mL), se separó por filtración, se lavó con H₂O (3x) y se secó a 50 °C para obtener 1-metil-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-oxoacetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (839 mg). LC método A; T_R: 1.29 min. m/z : 278.9 (M-H)⁻ Masa exacta: 280.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.34 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.70 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 7.37 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 9.25 (s, 1 H). Se añadió NaOH (1 M en H₂O, 6.6 mL) a una mezcla agitada de 1-metil-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-oxoacetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (939 mg, 2.99 mmol) en MeOH (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se añadió HCl 1 N (7 mL) lentamente y se produjo precipitación. Tras agitar durante 10 minutos, la mezcla se dejó reposar durante 16 horas, se separó por filtración, se lavó con 3/1 de H₂O-MeOH (2x) y se secó a 50 °C al vacío para obtener el ácido 1-metil-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-oxoacetil]pirrol-2-carboxílico (0.66 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.56 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.34 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.70 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 12.80 (s a, 1 H). Se añadió trietilamina (0.504 mL, 3.63 mmol) a una mezcla agitada de ácido 1-metil-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-oxoacetil]pirrol-2-carboxílico (0.322 g, 1.21 mmol) y CH₃CN (secado sobre tamices moleculares, 7.5 mL) en una atmósfera de N₂. A la solución resultante, se añadió 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (0.187 g, 1.33 mmol) y a continuación HATU (0.483 g, 1.27 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se vertió lentamente en H₂O agitada (25 mL). Tras agitar durante 10 minutos, el producto se separó por filtración, se lavó con H₂O (3x) y se secó al vacío a 50 °C para obtener el compuesto **16** (291 mg). LC método A; T_R: 1.55 min. m/z : 383.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 384.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 4.35 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.72 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 7.53 (dd, J=9.1 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.04 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.20 - 8.26 (m, 2 H), 9.28 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H).

Compuesto 17: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)amino](oxo)acetil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **17** (251 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **16**, utilizando 3-cloro-4,5-difluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. LC método B; T_R: 1.06 min. m/z : 410.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 411.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.58 (s, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.35 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.72 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 7.70 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.79 - 7.88 (m, 2 H), 8.22 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 9.28 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H).

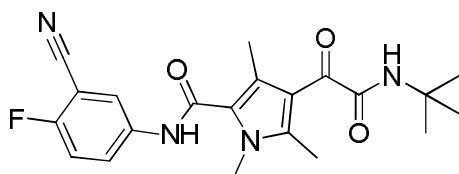
Compuesto 18: *N*-(3-Cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-(oxo[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino)acetil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



Se disolvió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (12.3 g, 89.8 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL) y la mezcla se enfrió en hielo/N₂. Se añadió AlCl₃ (14.4 g, 108 mmol). Se añadió una solución de 1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5 g, 35.9 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) gota a gota en 15 minutos mientras se enfriaba sobre hielo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió sobre agua helada (300 mL) y se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para obtener un aceite que se lavó disgregándolo en éter diisopropílico (100 mL) para obtener 4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (6.1 g) que contenía ácido 2-(5-metoxicarbonil-1-metilpirrol-3-il)-2-oxoacético como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.33 (c, J=7.2 Hz, 2 H), 7.30 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=1.8 Hz, 1 H). LC método B; T_R: 0.84 min. m/z : 240.2 (M+H)⁺ Masa exacta: 239.1. Se suspendió 4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (6.1 g) en EtOH (40 mL) y la mezcla se enfrió en hielo. Se añadieron NaOH (1 M, 24.5 mL) y H₂O

(30 mL), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió HCl 1 N hasta pH = 1. Se añadió salmuera (50 mL) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a sequedad para obtener un polvo blanco (5.45 g). El polvo se recristalizó en acetonitrilo (50 mL) para proporcionar el ácido 2-(5-metoxicarbonil-1-metilpirrol-3-il)-2-oxoacético (2.48 g) como un polvo blanco. LC método A; T_R: 0.69 min. m/z : 210.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 211.0. Se mezclaron el ácido 2-(5-metoxicarbonil-1-metilpirrol-3-il)-2-oxoacético (2.48 g, 11.6 mmol), (2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (1.3 g, 11.6 mmol) y DIPEA (4.5 g, 34.8 mmol) en DMF (30 mL), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió HATU (4.9 g, 12.8 mmol) y después de 45 minutos, la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se separó por filtración, el precipitado se lavó con EtOAc y se secó al vacío para obtener 1-metil-4-[2-oxo-2-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo como un polvo blanco (1.4 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.51 - 4.85 (m, 1 H), 7.35 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.10-8.15 (1 H), 9.32 (d, J=8.8 Hz, 1 H). LC método B; T_R: 0.93 min. m/z : 305.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 306.1. El filtrado se mezcló con 200 mL de EtOAc, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ y salmuera, y se evaporó a sequedad para obtener un polvo blanco (2.3 g). El 1-metil-4-[2-oxo-2-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (3.7 g) se mezcló con MeOH (35 mL). A la suspensión resultante, se añadió NaOH (1 M, 34.9 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 1 hora, la mezcla se enfrió sobre hielo y se añadió HCl concentrado hasta pH = 1-2. Se formó un precipitado blanco, se aisló por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 50 °C para obtener el ácido 1-metil-4-[2-oxo-2-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (2.94 g) como un polvo blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.51 - 4.86 (m, 1 H), 7.29 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 9.29 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 12.83 (s a, 1 H). LC método B; T_R: 0.49 min. m/z : 291.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 292.1. Se mezclaron el ácido 1-metil-4-[2-oxo-2-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (300 mg, 1.03 mmol), clorhidrato de 3-cloro-4,5-difluoroanilina (205 mg, 1.03 mmol), HATU (429 mg, 1.13 mmol) y DIPEA (663 mg, 5.1 mmol) en DMF (8 mL), y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos y después a 50-60 °C. Después de 2 horas y 15 minutos a 50-60 °C, se añadió 1 eq. más de clorhidrato de 3-cloro-4,5-difluoroanilina y la mezcla se agitó a 50 °C durante todo el fin de semana. Se añadió EtOAc (100 mL) y la mezcla se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ y salmuera. Tras concentrar al vacío, el residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: Uptisphere C18 ODB – 10 µm), fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN) para obtener el compuesto **18** (253 mg). LC método B; T_R: 1.20 min. m/z : 436.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 437.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.58 - 4.81 (m, 1 H), 7.68 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.75 - 7.89 (m, 2 H), 8.14 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 9.33 (s a, 1 H), 10.30 (s a, 1 H).

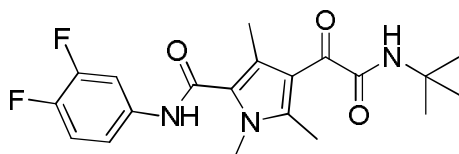
Compuesto 19: 4-[(*tert*-Butilamino)(oxo)acetil]-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,3,5-trimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



Se disolvió 1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (2 g, 11.0 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) y se enfrió sobre hielo. Se añadió una solución de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (3.8 g, 27.6 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) gota a gota, seguida de AlCl₃ (4.4 g, 33.1 mmol) en porciones. La mezcla se continuó agitando a 0 °C. Después de 2.5 horas, la mezcla se vertió en agua helada (150 mL) y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad para obtener 4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo como un aceite (4.6 g). LC método B; T_R: 1.06 min. m/z : 282.1 (M+H)⁺ Masa exacta: 281.1. El 4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (4.6 g) se disolvió en EtOH (30 mL), se añadió NaOH (33.1 mL, 1 M) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió sobre hielo y se añadió HCl 1 N hasta pH = 1. Se añadió agua (30 mL) y el precipitado se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el ácido 2-(5-etoxicarbonil-1,2,4-trimetilpirrol-3-il)-2-oxoacético (1.97 g), como un polvo blanco. LC método B; T_R: 0.47 min. m/z : 252.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 253.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.73 (s, 3 H), 4.27 (c, J=7.0 Hz, 2 H). Se mezclaron el ácido 2-(5-etoxicarbonil-1,2,4-trimetilpirrol-3-il)-2-oxoacético (930 mg, 3.5 mmol), 2-metilpropan-2-amina (258 mg, 3.5 mmol) y DIPEA (1.4 g, 10.6 mmol) en DMF (15 mL). Se añadió HATU (1.47 g, 3.9 mmol) a 0 °C. Después de 10 min, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió EtOAc (150 mL) y la mezcla se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ y salmuera. Tras secar con Na₂SO₄, la mezcla se concentró a sequedad para obtener 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (1.52 g). El 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo se disolvió en EtOH (20 mL), se añadió NaOH (1 M, 10.6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Mientras se enfriaba sobre hielo, se añadió HCl 1 M hasta pH=1 y el precipitado blanco formado se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el ácido 4-[2-(*tert*-

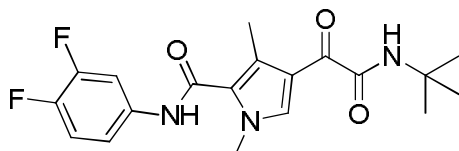
butilamino)-2-oxoacetil]-1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxílico (760 mg) LC método B; T_R : 0.45 min. m/z : 279.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 280.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9 H), 2.39 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 8.18 (s, 1 H). Se mezclaron el ácido 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxílico (250 mg, 0.89 mmol), 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (121 mg, 0.89 mmol), HATU (373 mg, 0.98 mmol) y DIPEA (346 mg, 2.68 mmol) en DMF (8 mL), y se agitaron a temperatura ambiente en un recipiente cerrado durante 3 horas a temperatura ambiente y después a 50-60 °C durante 3 horas. Se añadieron 5 eq. más de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo y la mezcla se agitó a 50-60 °C durante 2 días. Se añadió más HATU (100 mg) y la mezcla se continuó agitando durante toda la noche. La reacción se detuvo con una pequeña cantidad de MeOH, se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ y salmuera, y se concentró al vacío para obtener un aceite (450 mg) que se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 μ m, 200 g, 5 cm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN) para obtener el compuesto **19** (150 mg) como un polvo blanquecino. LC método A; T_R : 1.76 min. m/z : 397.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 398.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (s, 9 H), 2.27 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.59 (s, 3 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.98 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.16 - 8.26 (m, 2 H), 10.49 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 188.7 °C.

Compuesto 20: 4-[(*tert*-Butilamino)(oxo)acetil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-1,3,5-trimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **20** (126 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **19**, utilizando 3,4-difluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. LC método A; T_R : 1.84 min. m/z : 390.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 391.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (s, 9 H), 2.26 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 7.35 - 7.50 (m, 2 H), 7.80 - 7.93 (m, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 10.37 (s, 1 H).

Compuesto 21: 4-[(*tert*-Butilamino)(oxo)acetil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

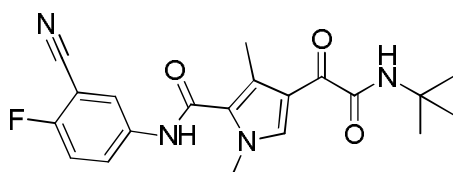


Se disolvió 1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (2 g, 11.72 mmol) en CH₂Cl₂ (40 mL) en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1.5 mL) disuelto en CH₂Cl₂ (10 mL) gota a gota. Se añadió AlCl₃ (3.1 g, 23.4 mmol) en porciones a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre agua helada (150 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo. El 4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo se disolvió en EtOH (20 mL) y se añadió NaOH (23.4 mL, 1 M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se enfrió sobre un baño de hielo y se añadió HCl (1 M en H₂O, 23.4 mL, 1 M) gota a gota. Se formó un precipitado. Se añadió agua (20 mL) y el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y éter diisopropílico, y se secó al vacío para obtener el ácido 2-(5-etoxicarbonil-1,4-dimetilpirrol-3-il)-2-oxoacético (1.8 g) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H), 2.52 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 4.27 (c, J=7.1 Hz, 2 H), 7.91 (s, 1 H), 14.01 (s a, 1 H). Se mezclaron el ácido 2-(5-etoxicarbonil-1,4-dimetilpirrol-3-il)-2-oxoacético (1.8 g, 7.524 mmol), 2-metilpropan-2-amina (877 μ L, 8.3 mmol) y base de Hunig (3.9 mL, 22.6 mmol) en DMF (30 mL). Se añadió HATU (3.15 g, 8.3 mmol) en porciones a 0 °C. Después de 30 min, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a 5 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en EtOAc (200 mL), y se lavó con solución 1 N de HCl, solución sat. de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron al vacío para obtener 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.8 g) el cual solidificó en reposo. LC método B; T_R : 1.16 min. m/z : 293.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 294.2.

El 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.8 g, 6.1 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (22.5 mL, 264.1 mmol) y se añadió hidróxido de litio monohidratado (513 mg, 12.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se neutralizó con HCl (1 M en H₂O) (11.7 mL, 1 M, 11.7 mmol). El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el ácido 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-

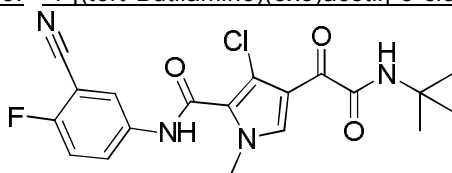
1,3-dimetilpirrol-2-carboxílico (1.3 g) como un sólido blanco. Se disolvieron el ácido 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-1,3-dimetilpirrol-2-carboxílico (600 mg, 2.253 mmol), 3,4-difluoroanilina (0.281 mL, 2.82 mmol) y DIPEA (1.17 mL, 6.76 mmol) en DMF (3.67 mL, 47.3 mmol), se añadió HATU (1070 mg, 2.8 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 32 horas. La mezcla se vertió sobre agua helada (100 mL) y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Los productos se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de elución desde 100-0 hasta 50-50 de Heptano-EtOAc. Se recogieron las fracciones del producto y se concentraron al vacío. El producto se cristalizó en 2-propanol/agua, se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto **21** (490 mg) como un sólido. LC método B; T_R: 1.13 min. m/z: 376.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 377.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 2.38 (s, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 7.37 - 7.48 (m, 2 H) 7.82 - 7.90 (m, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H) 10.38 (s, 1 H).

Compuesto 22: 4-[(*tert*-Butilamino)(oxo)acetil]-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **22** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **21** utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. LC método B; T_R: 1.07 min. m/z: 383.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 384.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 2.39 (s, 3 H) 3.77 (s, 3 H) 7.54 (t, J=9.0 Hz, 1 H) 7.94 - 8.00 (m, 2 H) 8.04 (s, 1 H) 8.17 - 8.22 (m, 1 H) 10.50 (s, 1 H).

Compuesto 23: 4-[(*tert*-Butilamino)(oxo)acetil]-3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-

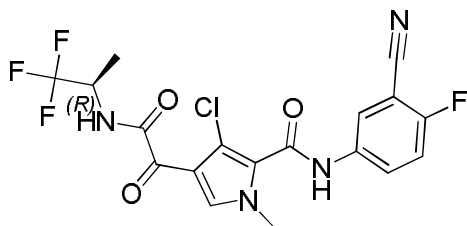


carboxamida

Se añadió hidruro de sodio (1.37 g, 34.3 mmol) en porciones durante un periodo de 10 minutos a una mezcla de 3-cloro-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (4.8 g, 28.6 mmol) y yodometano (2.1 g, 34.3 mmol) en DMF (50 mL, 645.7 mmol) enfriado con un baño de hielo. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M (8 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (25 mL) y se lavó con agua (25 mL). El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente en gradiente de heptano-EtOAc; desde 100-0 hasta 50-50. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para obtener 3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (4.2 g). El 3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (2 g, 11.5 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (40 mL) en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (2.6 mL, 23.0 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (10 mL) gota a gota. Se añadió AlCl₃ (6.15 g, 46.1 mmol) en porciones a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre agua helada (150 mL). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 3-cloro-4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo crudo como un aceite. Este 3-cloro-4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo crudo se disolvió en EtOH (30 mL) y se añadió NaOH (34.6 mL, 1 M, 34.6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió HCl (1 M en H₂O) gota a gota hasta pH~4. Se formó un precipitado. Se añadió agua (20 mL) y el producto se separó por filtración, se lavó con agua y éter diisopropílico, y se secó al vacío para obtener el ácido 2-(4-cloro-5-metoxicarbonil-1-metilpirrol-3-il)-2-oxoacético (1.93 g) como un sólido blanco. Se mezclaron el ácido 2-(4-cloro-5-metoxicarbonil-1-metilpirrol-3-il)-2-oxoacético (1 g, 4.07 mmol), 2-metilpropan-2-amina (0.48 mL, 4.48 mmol) y base de Hunig (2.11 mL, 12.2 mmol) en DMF (16 mL). Se añadió HATU (1.70 g, 4.48 mmol) en porciones a 0 °C. Después de 10 minutos, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre agua helada (150 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para obtener un aceite. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron al vacío para obtener 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (800 mg) el cual solidificó en reposo. LC método C; T_R: 1.92 min. m/z: 299.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 300.1. El 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.333 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (1 mL). A esta disolución se añadió 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (58.3 mg, 0.416 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo y agua, y se purgó con nitrógeno. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (1 M en tolueno, 0.67 mL, 1 M, 0.67 mmol) gota a gota con

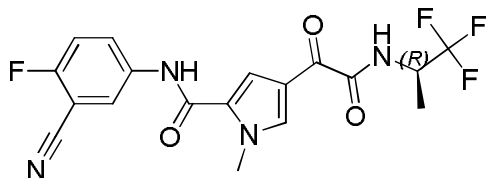
enfriamiento a lo largo de un periodo de 2 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora mientras se continuaba enfriando, después la mezcla se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se desactivó con una solución sat. de NH₄Cl. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de elución de Heptano-EtOAc; 100-0 -> 50-50. Se recogieron las fracciones del producto y se concentraron al vacío. El producto se lavó disgregándolo en éter diisopropílico, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto 23 (37 mg) como un sólido. LC método B; T_R: 1.11 min. m/z: 403.2 (M-H)- Masa exacta: 404.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 3.82 (s, 3 H) 7.56 (t, J=9.13 Hz, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.20 (dd, J=5.8, 2.8Hz, 1 H) 10.70 (s, 1 H).

10 Compuesto 24: 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



Se mezclaron el ácido 2-(4-cloro-5-metoxicarbonil-1-metilpirrol-3-il)-2-oxoacético (1 g, 4.071 mmol), (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (582 mg, 4.89 mmol) y base de Hunig (2.11 mL, 12.21 mmol) en DMF (16 mL). Se añadió HATU (2012 mg, 5.29 mmol) en porciones a 5 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en EtOAc (200 mL), y se lavó con solución 1 N de HCl, solución sat. de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de eluyentes (heptano-EtOAc; 100-0 -> 50-50). Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron al vacío para obtener 3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (657 mg) como un sólido esponjoso. El 3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (657 mg, 1.928 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (7.1 mL) y agua (1.6 mL, 87.4 mmol). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (162 mg, 3.86 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se neutralizó con HCl (1 M en H₂O) (3.86 mL, 1 M, 3.86 mmol). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂, y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se coevaporó con éter diisopropílico para obtener el ácido 3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (450 mg) como un sólido blanco. Se disolvieron el ácido 3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (450 mg, 1.38 mmol), 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (242 mg, 1.72 mmol) y DIPEA (0.71 mL, 4.13 mmol) en DMF (10 mL). Se añadió HATU (655 mg, 1.72 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 32 horas. La mezcla se vertió sobre agua helada (100 mL), y el producto precipitado se separó por filtración y se secó al vacío. El producto se cristalizó en CH₃CN, se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto 24 (246 mg) como un sólido esponjoso blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (d, J=7.04 Hz, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 4.63 - 4.72 (m, 1 H) 7.56 (t, J=9.13 Hz, 1 H) 7.98 (ddd, J=9.24, 4.84, 2.64 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21 (dd, J=5.83, 2.75 Hz, 1 H) 9.39 (d, J=8.80 Hz, 1 H) 10.74 (s, 1 H). LC método C; T_R: 1.97 min. m/z: 443.2 (M-H)- Masa exacta: 444.1.

Compuesto 64: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida

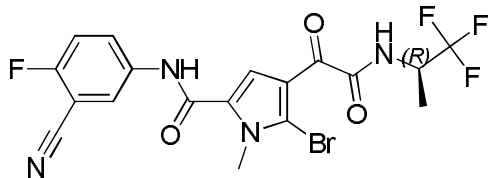


El ácido metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (1700 mg, 5.82 mmol) se dispersó en DMF (5 mL). A continuación, se añadió DIPEA (3.0 mL, 17.45 mmol) y esta mezcla se agitó durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió HATU (2433 mg, 6.4 mmol) seguido de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (1584 mg, 11.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, esta mezcla se inyectó directamente sobre un lecho de sílice. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente de heptano:EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100) para obtener el compuesto 64 como un polvo blanco brillante (2.1 g). LC método C; T_R: 1.94 min. m/z: 409.0 (M-H) Masa exacta: 410.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 - 1.41 (m,

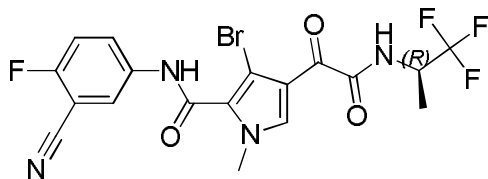
3 H), 3.94 - 4.01 (m, 3 H), 4.60 - 4.79 (m, 1 H), 7.48 - 7.59 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 7.99 - 8.08 (m, 1 H), 8.11 - 8.17 (m, 1 H), 8.20 - 8.27 (m, 1 H), 9.23 - 9.45 (m, 1 H), 10.43 (s a, 1 H)

Compuesto 25: 5-bromo-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida

5

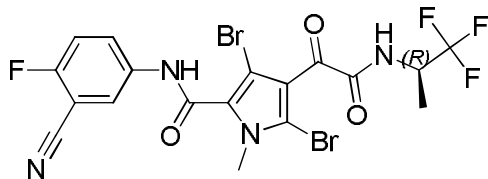


Compuesto 26: 3-bromo-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



10

Compuesto 27: 3,5-dibromo-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



15

Una mezcla del compuesto **64** (2.1 g, 4.99 mmol) en acetonitrilo (80 mL) y DMF (15 mL) se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se añadió NBS (888 mg, 4.99 mmol) en porciones con agitación. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se concentró al vacío y el crudo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano) y además mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: Uptisphere C18 ODB - 10 µm, 200 g, 5 cm, fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN). Las fracciones recogidas se concentraron al vacío y se coevaporaron dos veces utilizando ACN/MeOH (2 x 20 mL/ 20 mL). De este modo se obtuvieron el compuesto **25** (714 mg), el **26** (225 mg) y el **27** (117 mg) como polvos blancos brillantes.

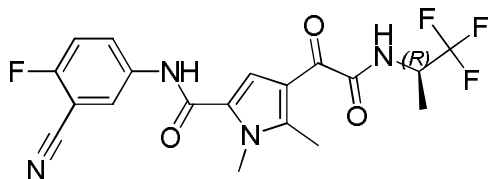
20

También se recuperó el compuesto **64** (14.2 mg). **Compuesto 25:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.95 (s, 3 H), 4.58 - 4.82 (m, 1 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 8.20 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 9.23 - 9.58 (m, 1 H), 10.58 (s a, 1 H). LC método B; T_R: 1.13 min. m/z: 487.0 (M-H)- Masa exacta: 488.0. **Compuesto 26:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 4.60 - 4.76 (m, 1 H), 7.57 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.31 - 9.44 (m, 1 H), 10.81 (s a, 1 H). LC método B; T_R: 1.08 min. m/z: 489.0 (M-H)- Masa exacta: 490.0. **Compuesto 27:** ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 4.59 - 4.80 (m, 1 H), 7.57 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.91 - 8.01 (m, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.50 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 10.96 (s a, 1 H). LC método B; T_R: 1.06 min. m/z: 566.9 (M-H)- Masa exacta: 567.9.

25

30

Compuesto 28: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida

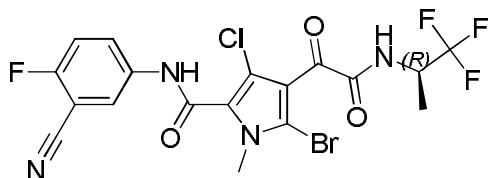


35

El compuesto **25** (50 mg, 0.1 mmol) y tetrametilestaño (0.03 mg, 0.2 mmol) en DMF (0.49 mL, 6.29 mmol) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (11.8 mg, 0.01 mmol) y la mezcla de reacción se irradió a 140 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente desde un 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano). Las fracciones del producto se concentraron

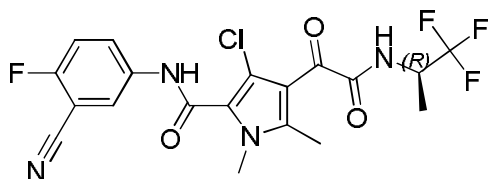
para obtener el compuesto **28** como un polvo blanco (104 mg). LC método B; T_R : 1.09 min. m/z : 423.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 424.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.64 - 4.77 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 9.31 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.46 (s a, 1 H)

5 Compuesto **29**: 5-bromo-3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



10 El 3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1.9 g, 5.577 mmol) se suspendió en acetonitrilo (100 mL) y DMF (19 mL). Se añadió NBS (1489 mg, 8.37 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El producto se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de elución de heptano-EtOAc; desde 100-0 hasta 50-50. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron al vacío para obtener 5-bromo-3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1.75 g) como un sólido de color amarillo pálido. El 5-bromo-3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1 g, 2.383 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (9 mL) y agua (2 mL). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (200 mg, 4.77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua. Se añadió HCl (1 M en H₂O) (4.767 mL, 1 M, 4.767 mmol) y se formó un precipitado. Tras agitar durante 5 minutos, el producto se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el ácido 5-bromo-3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (856 mg) como un sólido blanco. Se añadió Et₃N (0.88 mL, 6.33 mmol) al ácido 5-bromo-3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (856 mg, 2.111 mmol), HATU (1003 mg, 2.64 mmol), 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (385 mg, 2.74 mmol) en DMF (4.6 mL, 58.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 4 horas a 65 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre agua helada. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se llevó a cabo una purificación mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: Uptisphere C18 ODB - 10 μ m, 200 g, 5 cm, fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN) para obtener el compuesto **29** (203 mg). LC método B; T_R : 1.06 min. m/z : 520.9 (M-H)⁻ Masa exacta: 522.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 3.76 (s, 3 H) 4.62 - 4.74 (m, 1 H) 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.97 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H) 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 9.32 - 9.65 (m, 1 H) 10.30 - 11.17 (m, 1 H).

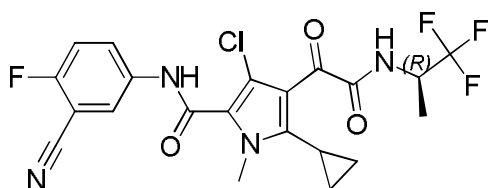
30 Compuesto **30**: 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



35 En un vial para microondas, se introdujeron 5-bromo-3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0.477 mmol) y tetrametilestaño (139.0 μ L, 1.291 g/mL, 0.95 mmol) disueltos en DMF (1.5 mL). La mezcla se purgó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (55.1 mg, 0.048 mmol) y el vial se tapó. La mezcla se irradió a 140 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (utilizando un gradiente de elución de heptano-EtOAc; desde 100-0 hasta 50-50). Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron al vacío para obtener 3-cloro-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (94 mg) como un sólido blanco. El 3-cloro-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (94 mg, 0.265 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (1 mL) y agua (0.22 mL, 12.0 mmol). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (22.2 mg, 0.53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y después se disolvió en agua. Se añadió HCl (1 M en H₂O) (0.53 mL, 1 M, 0.53 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con MeTHF y la capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para obtener el ácido 3-cloro-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (85 mg) como un sólido. Se

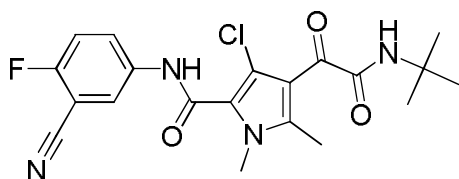
disolvieron el ácido 3-cloro-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (85 mg, 0.249 mmol), 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (43.8 mg, 0.31 mmol) y DIPEA (0.129 mL, 0.75 g/mL, 0.748 mmol) en DMF (1.8 mL). Se añadió HATU (118.6 mg, 0.31 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se llevó a cabo una purificación mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm, fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN) para obtener 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida (40 mg) como un sólido blanco. LC método B; T_R: 1.03 min. m/z: 457.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 458.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 4.62 - 4.74 (m, 1 H) 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.95 - 8.02 (m, 1 H) 8.21 (dd, J=5.8, 2.5 Hz, 1 H) 9.37 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 10.75 (s, 1 H).

Compuesto 31: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



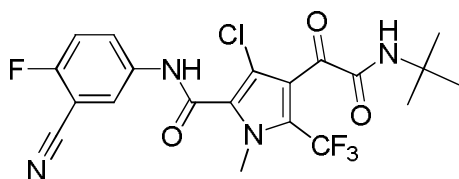
En un vial de microondas se introdujo 5-bromo-3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0.36 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (79.4 mg, 0.54 mmol), Cs₂CO₃ (349 mg, 1.07 mmol), DME (4 mL) y agua (0.4 mL). La mezcla se purgó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (82.6 mg, 0.072 mmol) y el vial se tapó. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, y el residuo se repartió entre sol. sat. de NH₄Cl y Me-THF. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 g, fase líquida) utilizando un gradiente de elución de heptano-EtOAc; desde 100-0 hasta 50-50. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron al vacío para obtener 3-cloro-5-ciclopropil-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (114 mg) como un sólido. La 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida (22 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **30** utilizando 3-cloro-5-ciclopropil-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-cloro-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo. LC método C; T_R: 1.99 min. m/z: 483.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 484.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.47 - 0.57 (m, 2 H) 0.94 - 1.05 (m, 2 H) 1.30 - 1.38 (m, 3 H) 1.77 - 1.86 (m, 1 H) 3.77 (s, 3 H) 4.61 - 4.73 (m, 1 H) 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.92 - 7.99 (m, 1 H) 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 9.32 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 10.75 (s, 1 H)

Compuesto 32: 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



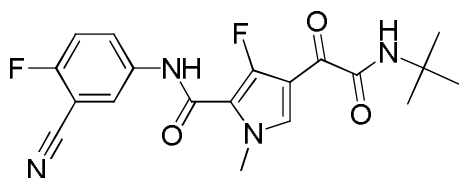
El compuesto **32** (81 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **30**, utilizando 5-bromo-4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 5-bromo-3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo. LC método B; T_R: 1.03 min. m/z: 417.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 418.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (s, 9 H) 2.46 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.94 - 8.04 (m, 1 H) 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 8.27 (s, 1 H) 10.70 (s, 1 H).

Compuesto 33: 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-5-(trifluorometil)pirrol-2-carboxamida



El compuesto **50** (100 mg, 0.207 mmol) se disolvió en DMF (2 mL). Se añadieron 4-metilmorfolina (45.5 μ L, 0.413 mmol), yoduro de cobre (I) (19.7 mg, 0.103 mmol) y éster metílico del ácido fluorosulfonil(difluoro)acético (78.1 μ L, 0.62 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se añadió agua. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 mL) a la mezcla de reacción. A continuación, esta se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (gradiente de elución: desde un 0 hasta un 100% de acetato de etilo:heptano). Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto **33** (60 mg) como un sólido esponjoso blanco. LC método C; T_R: 2.16 min. m/z: 471.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 472.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9 H) 3.84 (s, 3 H) 7.59 (t, J=9.13 Hz, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H) 8.21 (dd, J=5.72, 2.64 Hz, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 11.15 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 195.7 °C.

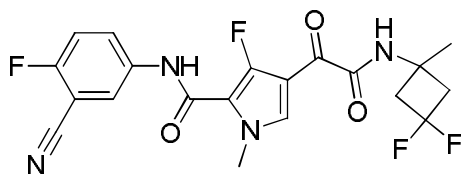
Compuesto **34**: 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



Se añadió hidruro de sodio (5.3 g, 138.7 mmol, 60%) en porciones al 3-fluoro-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (18.2 g, 115.6 mmol) y yodometano (19.7 g, 138.7 mmol) en DMF (150 mL) en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en agua/EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₃CN (150 mL), se lavó con heptano y se concentró a 60 °C y 40 mbar para proporcionar un líquido de color marrón, el cual se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 25% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para obtener el 3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo como un aceite transparente (10.7 g). Se recuperó más 3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.7 g) a partir del disolvente evaporado. Se disolvieron el 3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1.96 g, 11.5 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1.99 mL, 17.46 mmol) en DCM (100 mL) y se enfriaron en un baño de hielo. Se añadió AlCl₃ (3.06 g, 22.9 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se agitó además durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió 1 eq. extra de AlCl₃ y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se desactivó con agua helada. La mezcla se acidificó con HCl 1 M. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener 4-(2-etoxi-2-oxoacetil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (3.29 g). El residuo se disolvió en EtOH (20 mL), se añadió NaOH (1 M en H₂O) (11.5 mL, 1 M, 11.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl (1 M en H₂O) (11.5 mL, 1 M, 11.5 mmol), se concentró parcialmente y se extrajo con EtOAc/agua. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones se concentraron para obtener el ácido 2-(5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-il)-2-oxoacético (1.2 g) como un polvo blanco. LC método C; T_R: 0.89 min. m/z: 242.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 243.1. Se añadió Et₃N (1.02 mL, 7.35 mmol) a una solución de ácido 2-(5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-il)-2-oxoacético (596 mg, 2.45 mmol), 2-metilpropan-2-amina (223.9 mg, 3.06 mmol) y HATU (1164 mg, 3.061 mmol) en DMF (3 mL), y se agitó 30 minutos a 65°C. La solución se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para obtener 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (714 mg) como un aceite transparente, el cual solidificó al dejarlo en reposo. LC método C; T_R: 1.98 min. m/z: 299.1 (M+H)⁺ Masa exacta: 298.1. Una mezcla de 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (204 mg, 0.684 mmol), LiOH (49.1 mg, 2.05 mmol), agua (10 mL) y THF (20 mL) se agitó durante toda la noche. Se añadió HCl (1M, 2.1 mL) y el THF se separó por destilación. El precipitado blanco que se formó se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C durante toda la noche, para obtener el ácido 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxílico (121 mg) como un polvo blanco. LC método C; T_R: 1.03 min. m/z: 269.3 (M-H)⁻ Masa exacta: 270.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (s, 9 H), 3.86 (s, 3 H), 7.97 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 13.05 (s, 1 H). Se añadió Et₃N (0.18 mL, 1.29 mmol) al ácido 4-

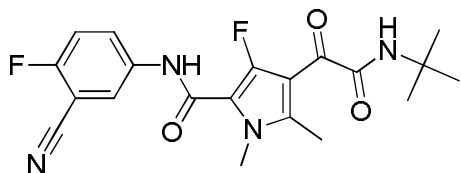
[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxílico (115.9 mg, 0.43 mmol), HATU (203.8 mg, 0.54 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (116.76 mg, 0.86 mmol) disueltos en DMF (0.9 mL), y se calentaron a 65 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para obtener el compuesto **34** (171 mg) como cristales blancos que se secaron durante la noche al vacío a 50 °C. LC método C; T_R : 2.03 min. m/z: 387.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 388.1. Calorimetría de barrido diferencial: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 179.2 °C. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H), 3.85 (s, 3 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H), 8.04 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.18 (dd, J=5.7, 2.7 Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H).

10 Compuesto 35: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)amino]-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **35** se preparó de un modo similar al que se ha descrito para el compuesto **34**, utilizando el ácido 4-[2-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)amino]-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxílico en lugar del ácido 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxílico. El compuesto **35** (345 mg) se cristalizó mediante la adición de agua a una solución en MeOH. El ácido 4-[2-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)amino]-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxílico se preparó de un modo similar al descrito para el ácido 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxílico utilizando el clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina (comercializado por Pharmablock PBN20121019) en lugar de 2-metilpropan-2-amina. LC método C; T_R : 1.99 min. m/z: 435.4 (M-H)⁻ Masa exacta: 436.1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 195.0 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (s, 3 H), 2.61 - 2.73 (m, 2 H), 2.96 - 3.10 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.97 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.19 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H).

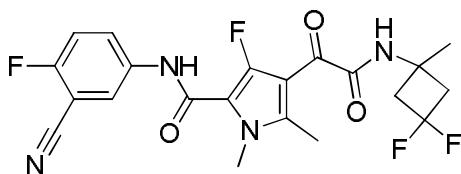
25 Compuesto 36: 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



30 Se agitaron 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (510 mg, 1.71 mmol), NBS (456.4 mg, 2.56 mmol), DMF (2 mL) y ACN (2 mL, 0.786 g/mL, 38.29 mmol) durante toda la noche. Se añadieron otros 1.5 eq. de NBS y la mezcla se agitó 30 minutos más. La solución se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para obtener 5-bromo-4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (255 mg) como un aceite transparente. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.28 (t, J=7.1 Hz, 3 H), 1.32 (s, 9 H), 3.88 (s, 3 H), 4.29 (c, J=7.3 Hz, 2 H), 8.37 (s, 1 H). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (65.9 mg, 0.057 mmol) a 5-bromo-4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (215 mg, 0.57 mmol) y tetrametilestaño (214.6 mg, 1.14 mmol) disuelto en DMF (3 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 90 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para obtener 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (149 mg) como una resina transparente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27 (t, J=7.0 Hz, 3 H), 1.32 (s, 9 H), 2.48 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 4.26 (c, J=7.1 Hz, 2 H), 8.23 (s, 1 H). Una mezcla de 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (146 mg, 0.467 mmol), LiOH (33.5 mg, 1.4 mmol), THF (5 mL, 61.44 mmol) y agua (5 mL, 276.98 mmol) se agitó durante toda la noche. Se añadió HCl (1 M en H₂O (1.4 mL, 1 M, 1.40 mmol) y el THF se separó por destilación. El precipitado blanco que se formó se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C para obtener el ácido 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1,5-dimetilpirrol-2-carboxílico (95 mg) como un polvo blanco. LC método C; T_R : 0.93 min. m/z: 283.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 284.1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.31 (s, 9 H), 2.48 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 8.24 (s, 1 H), 12.92 (s, 1 H). Se añadió Et₃N (0.14 mL, 0.97 mmol) a una solución del ácido 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1,5-

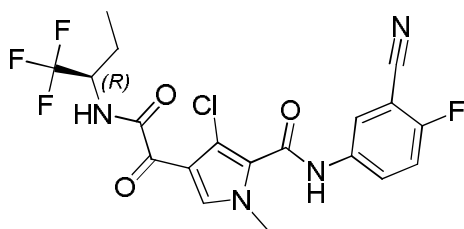
dimetilpirrol-2-carboxílico (92 mg, 0.32 mmol), HATU (153.8 mg, 0.41 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (88.1 mg, 0.65 mmol) en DMF (1 mL), y la mezcla se agitó durante toda la noche a 40 °C. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (10 mL). El producto cristalizó al añadir agua. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para obtener el compuesto **36** (68 mg). LC método C; T_R: 1.99 min. m/z: 401.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 402.2. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 153.4 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9 H), 2.50 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.93 - 7.99 (m, 1 H), 8.16 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 10.36 (s, 1 H).

10 Compuesto **37**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)amino]-2-oxoacetil]-3-fluoro-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



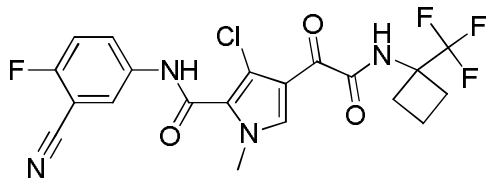
Se añadió NBS (230.0 mg, 1.29 mmol) a una solución del compuesto **35** (282 mg, 0.646 mmol) en ACN (1 mL) y DMF (1 mL), y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo cristalizó en metanol (20 mL) al añadir agua. El polvo blanco, 5-bromo-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)amino]-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida cruda (154 mg), se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C. LC método C; T_R: 1.96 min. m/z: 513.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 514.0. Se burbujeó nitrógeno en una solución de 5-bromo-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)amino]-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida cruda (154 mg) y tetrametilestaño (112.5 mg, 0.60 mmol) en DMF (2 mL) durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (34.5 mg, 0.030 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 90 minutos con irradiación de microondas. La solución se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (10 mL) y el producto cristalizó al añadir agua. El polvo blanco se secó al vacío a 50 °C, para obtener el compuesto **37** (64 mg). LC método C; T_R: 1.92 min. m/z: 449.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 450.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 2.62 - 2.74 (m, 2 H), 2.90 - 3.03 (m, 2 H), 3.71 (s, 3 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.14 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H).

30 Compuesto **38**: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1*R*)-1-(trifluorometil)propil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



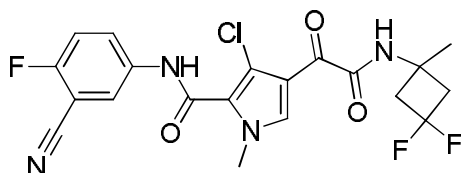
El compuesto **38** (91 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **40** utilizando (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-butilamina en lugar de clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina. LC método C; T_R: 2.08 min. m/z: 457.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 458.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3 H) 1.68 - 1.85 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.40 - 4.52 (m, 1 H) 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.98 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 9.31 (d, J=9.2 Hz, 1 H) 10.74 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 248.53 °C.

40 Compuesto **39**: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1*R*)-1-(trifluorometil)ciclobutil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **39** (152 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **40**, utilizando 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina en lugar del clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina. LC método C; T_R: 2.08 min. m/z: 469.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 470.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.87 - 2.03 (m, 2 H) 2.40 - 2.49 (m, 2 H) 2.53 - 2.67 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.98 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.8 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H) 9.32 (s, 1 H) 10.73 (s a, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 242.2 °C.

Compuesto **40**: 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)amino]-2-oxoacetil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



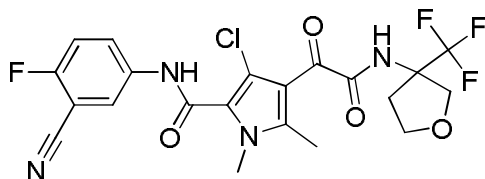
10 Se disolvieron 3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (6.2 g, 35.7 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (6.27 g, 44.64 mmol) en THF (100 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio (1 M en THF) (44.6 mL, 1 M, 44.6 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se vertió en sol. sat. de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con Me-THF. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se lavó disgregándolo en CH₃CN y el producto se separó por filtración. El producto se lavó con DIPE y se secó al vacío para obtener 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (5.8 g) como un sólido de color rosa pálido. La 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (5.8 g, 20.9 mmol) se disolvió en DCM (100 mL) y Me-THF (10 mL). La mezcla se enfrió sobre un baño de hielo. A 0-5 °C, se añadió cloruro de aluminio (III) (7.24 g, 54.31 mmol) en porciones. A 0-5 °C, se añadió cloroacetato de etilo (3.63 mL, 31.80 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0-5 °C y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se agitó además a temperatura ambiente durante 32 horas. La mezcla se convirtió por completo en el ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético. La mezcla se vertió sobre hielo y la fase orgánica se separó por destilación. La capa acuosa se extrajo con Me-THF, y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trató con una solución 1 N de NaOH y la capa acuosa se lavó con Me-THF. La capa acuosa se acidificó con una solución 1 N de HCl. La capa acuosa se extrajo con Me-THF (2x) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético (3 g) como un sólido blanco. Se añadió Et₃N (0.238 mL, 0.728 g/mL, 1.716 mmol) a una solución de ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético (150 mg, 0.429 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina (64.946 mg, 0.536 mmol) y HATU (203.868 mg, 0.536 mmol) en DMF (0.5 mL), y se agitó 30 minutos a 65 °C. La mezcla se enfrió y la solución se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron. El producto se lavó disgregándolo en DIPE, se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto **40** (135 mg) como un sólido blanco esponjoso. LC método C; T_R: 2.02 min. m/z: 451.3 (M-H)⁻ Masa exacta: 452.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.50 (s, 3 H) 2.59 - 2.75 (m, 2 H) 2.95 - 3.11 (m, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 7.56 (t, J=9.13 Hz, 1 H) 7.98 (ddd, J=9.13, 4.84, 2.75 Hz, 1 H) 8.16 - 8.25 (m, 2 H) 9.18 (s, 1 H) 10.71 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 222.1 °C.

Síntesis del clorhidrato de 3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina:

40 Una mezcla de 3-oxotetrahidrofurano (30 g, 348.5 mmol), bencilamina (39.2 g, 365.8 mmol), MgSO₄ (21 g, 174.5 mmol) y CH₂Cl₂ (200 mL) se agitó a 28 °C durante 24 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido (63.1 g) se utilizó directamente en el siguiente paso. El residuo obtenido (63 g) se disolvió en acetoneitrilo (600 mL). Se añadieron ácido trifluoroacético (45 g, 394 mmol), hidrogenofluoruro de potasio (22.5 g, 288 mmol) y DMF (60 mL) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (77 g, 541 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió Na₂CO₃ acuoso saturado (200 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en HCl 2 M/MeOH y se evaporó el disolvente. La sal clorhídrica resultante se cristalizó en CH₃CN para obtener N-bencil-3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina (30.5 g). Una mezcla de N-bencil-3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina (30.5 g), paladio sobre alúmina (1.5 g) y MeOH se agitó en atmósfera de H₂ (20 psi) a 28 °C durante 12 horas.

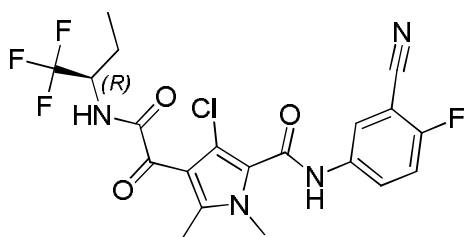
La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el clorhidrato de 3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina (20.5 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.21 - 2.43 (m, 2 H) 3.83 - 4.16 (m, 4 H) 9.68 (s a, 3 H).

Compuesto 41: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



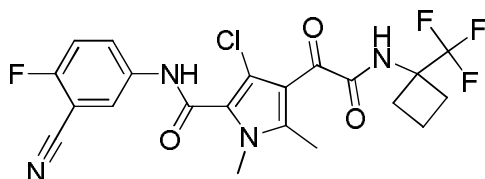
Se sintetizó 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida (58 mg) de un modo similar al descrito para el compuesto **43** utilizando 3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina racémica en lugar de 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina. LC método B; T_R : 0.98 min. m/z : 499.0 (M-H)- Masa exacta: 500.1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.25 - 2.40 (m, 1 H) 2.45 - 2.56 (m, 4 H) 3.66 (s, 3 H) 3.71 - 3.84 (m, 1 H) 3.85 - 3.96 (m, 1 H) 4.12 - 4.26 (m, 2 H) 7.55 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H) 7.99 (ddd, $J=9.2, 4.8, 2.9$ Hz, 1 H) 8.21 (dd, $J=5.7, 2.6$ Hz, 1 H) 9.39 (s, 1 H) 10.75 (s, 1 H).

Compuesto 42: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[1*R*]-1-(trifluorometil)propil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



Se sintetizó 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[1*R*]-1-(trifluorometil)propil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida (5 mg) de un modo similar al descrito para el compuesto **43** utilizando (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-butilamina en lugar de 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina. LC método C; T_R : 1.97 min. m/z : 471.1 (M-H)- Masa exacta: 472.1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.59 - 1.73 (m, 1 H) 1.73 - 1.87 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 4.39 - 4.55 (m, 1 H) 7.55 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H) 7.93 - 8.03 (m, 1 H) 8.21 (dd, $J=5.7, 2.6$ Hz, 1 H) 9.29 (d, $J=8.8$ Hz, 1 H) 10.75 (s, 1 H).

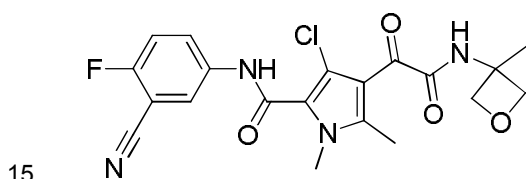
Compuesto 43: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



La 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (4 g, 14.405 mmol) se disolvió en DCM (69 mL) y la mezcla se enfrió sobre un baño de hielo. A 0-5 °C, se añadió cloroacetato de etilo (2.50 mL, 21.9 mmol). A 0-5 °C, se añadió cloruro de aluminio (III) (4.99 g, 37.45 mmol) en porciones a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0-5 °C y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta 0-5 °C con un baño de hielo. Se añadió EtOH (20 mL) cuidadosamente. Se formó una solución transparente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se desactivó sobre hielo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con Me-THF. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se suspendió en una cantidad reducida de Me-THF y el producto se separó por filtración para obtener 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacetato de etilo (1.8 g) como un sólido blanco. Se sintetizó 2-[2-bromo-4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacetato de etilo (1.8 g) de un modo similar al descrito para el ácido 2-[2-bromo-4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético en la síntesis del compuesto **47** utilizando 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacetato de etilo en lugar del ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético. Se sintetizó 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacetato de etilo (700 mg) de un modo similar al descrito para el ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacético en la síntesis del compuesto **47** utilizando 2-[2-bromo-4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacetato de etilo (1 g) en lugar del ácido 2-[2-bromo-4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético. El 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-

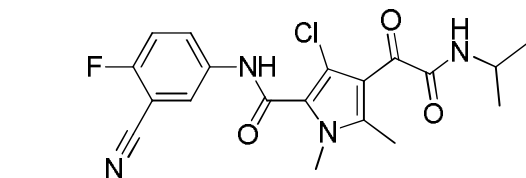
5 dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacetato de etilo (700 mg, 1.787 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (6.6 mL, 77.2 mmol) y agua (1.5 mL). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (150 mg, 3.57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en agua. Se añadió HCl (1 M en H₂O) (3.6 mL, 1 M, 3.573 mmol) y se formó un precipitado. El producto se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacético (400 mg) como un sólido blanco. El compuesto **43** (33 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **47** a partir del ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacético utilizando 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina en lugar del clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina. LC método C; T_R: 1.97 min. m/z: 483.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 484.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.81 - 2.10 (m, 2 H) 2.42 - 2.57 (m, 7 H) 3.66 (s, 3 H) 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.99 (ddd, J=9.1, 4.8, 2.8 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 9.28 (s, 1 H) 10.75 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 218.9 °C.

Compuesto **44**: 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-oxoacetil]pirrol-2-carboxamida



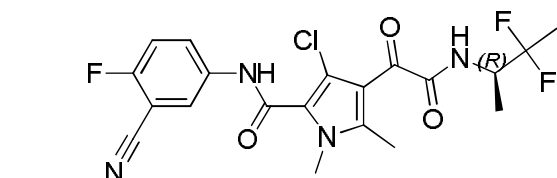
El compuesto **44** (60 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **47**, utilizando 3-metiloxetan-3-amina en lugar del clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina. LC método C; T_R: 1.60 min. m/z: 431.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 432.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 4.37 (d, J=6.4 Hz, 2 H) 4.70 (d, J=6.4 Hz, 2 H) 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.99 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 9.23 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 210.4 °C.

Compuesto **45**: 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-(isopropilamino)-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



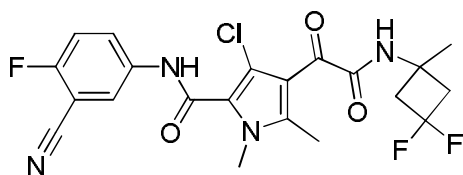
El compuesto **45** (59 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **47**, utilizando isopropilamina en lugar del clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina. LC método C; T_R: 1.76 min. m/z: 403.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 404.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (d, J=6.6 Hz, 6 H) 2.45 (s, 3 H) 3.65 (s, 3 H) 3.90 - 4.02 (m, 1 H) 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.98 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.8 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 10.71 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 238.3 °C.

Compuesto **46**: 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



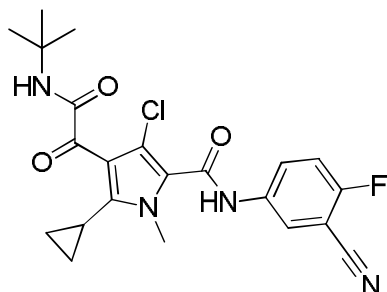
El compuesto **46** (64 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **47**, utilizando (2R)-3,3-difluorobutan-2-amina en lugar del clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina. LC método C; T_R: 1.85 min. m/z: 453.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 454.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.21 (d, J=6.8 Hz, 3 H) 1.62 (t, J=19.3 Hz, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 4.23 - 4.39 (m, 1 H) 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H) 8.21 (dd, J=5.7, .6 Hz, 1 H) 9.03 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 10.74 (s, 1 H) Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 240.5 °C.

Compuesto **47**: 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



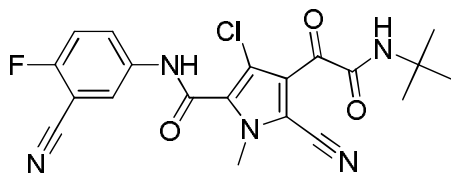
Se suspendió el ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético (250 mg, 0.715 mmol) en CH₃CN (4.9 mL, 93.3 mmol) y DMF (2.4 mL, 31.4 mmol). Se añadió NBS (190.9 mg, 1.07 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El CH₃CN se separó por destilación y el residuo se vertió sobre agua. El producto se separó por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el ácido 2-[2-bromo-4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético (306 mg). Una solución de ácido 2-[2-bromo-4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético (306 mg, 0.714 mmol) y tetrametilestaño (0.208 mL, 1.43 mmol) en DMF (3.4 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (82.5 mg, 0.071 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 30 min con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró para obtener el ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacético (260 mg) y se utilizó como tal en el siguiente paso. Se añadió Et₃N (0.397 mL, 2.9 mmol) a una solución de ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacético (260 mg, 0.715 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina (140.8 mg, 0.89 mmol) y HATU (339.7 mg, 0.89 mmol) en DMF (0.5 mL), y se agitó 30 minutos a 65 °C. La mezcla se enfrió y la solución se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano, y además mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN) para proporcionar el compuesto **47** (68 mg) como un sólido blanco esponjoso. LC método D; T_R: 5.74 min. m/z: 465.0 (M-H)- Masa exacta: 466.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.51 (s, 3 H) 2.47 (s, 3 H) 2.59 - 2.76 (m, 2 H) 2.93 - 3.08 (m, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.95 - 8.04 (m, 1 H) 8.21 (dd, J=5.5, 2.4 Hz, 1 H) 9.13 (s, 1 H) 10.73 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 168.1 °C.

Compuesto 48 : 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **48** (54 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **31**, utilizando *tert*-butilamina en lugar de (2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina. LC método C; T_R: 2.04 min. m/z: 443.1 (M-H) Masa exacta: 444.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.47 - 0.57 (m, 2 H) 0.95 - 1.05 (m, 2 H) 1.35 (s, 9 H) 1.80 - 1.87 (m, 1 H) 3.76 (s, 3 H) 7.55 (t, J=9.13 Hz, 1 H) 7.93 - 8.02 (m, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.20 (dd, J=5.72, 2.64 Hz, 1 H) 10.68 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 198.8 °C.

Compuesto 49: 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-5-ciano-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



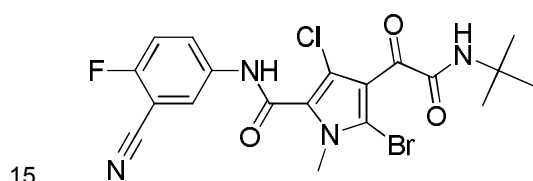
En un vial para microondas, se introdujeron el compuesto **50** (100 mg, 0.207 mmol) y cianuro de cobre (I) (27.8 mg, 0.31 mmol) en DMF (5.06 mL, 65.03 mmol). El vial se tapó e irradió a 160 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. Se añadió NH₄OH y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (gradiente de elución: desde un 0 hasta un 100% de acetato de etilo:heptano). Se recogieron las fracciones del producto y se concentraron al vacío. El producto se lavó

disgregándolo en DIPE, se separó por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto **49** (24 mg) como un sólido de color amarillo pálido. LC método B; T_R : 1.05 min. m/z : 428.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 429.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 - 1.38 (m, 9 H) 3.92 (s, 3 H) 7.60 (t, J=9.2 Hz, 1 H) 7.94 - 8.02 (m, 1 H) 8.21 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H) 11.16 (s, 1 H).

5 Síntesis de 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo

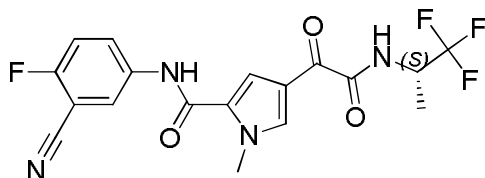
Se añadió Et₃N (5.09 mL, 36.6 mmol) a una solución de ácido 2-(4-cloro-5-metoxycarbonil-1-metilpirrol-3-il)-2-oxoacético (3 g, 12.21 mmol), 2-metilpropan-2-amina (1.62 mL, 15.27 mmol) y HATU (5.81 g, 15.27 mmol) en DMF (14.96 mL, 193.26 mmol), y se agitó 30 minutos a 65 °C. La solución se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para obtener 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (3.2 g) como un aceite transparente, el cual solidificó al dejarlo en reposo. LC método B; T_R : 1.02 min. m/z : 299.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 300.1.

Compuesto **50**: 5-bromo-4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **50** (500 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **29**, utilizando 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-cloro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo. LC método B; T_R : 1.06 min. m/z : 481.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 482.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (s, 9 H) 3.75 (s, 3 H) 7.57 (t, J=9.13 Hz, 1 H) 7.94 - 8.03 (m, 1 H) 8.20 (dd, J=5.72, 2.64 Hz, 1 H) 8.38 (s, 1-H) 10.88 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 204.4 °C.

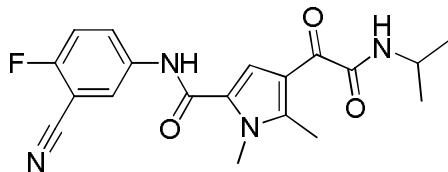
Compuesto **51**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1S)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



Se enfrió una solución de ácido 2-(5-metoxycarbonil-1-metilpirrol-3-il)-2-oxoacético (0.9 g, 3.45 mmol) en DMF (20 mL) hasta 5 °C en un baño de agua helada. A continuación, se añadieron DIPEA (1.8 mL, 10.36 mmol) y (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (468.5 mg, 4.14 mmol), y se agitaron en un baño de agua helada. Se añadió una solución de HATU (1444 mg, 3.8 mmol) en DMF (10 mL) gota a gota mientras se continuaba enfriando. La solución obtenida se agitó durante 1 hora con enfriamiento. La reacción se desactivó con agua (25 mL). Se formó un precipitado beige, el cual se recogió sobre un filtro y se lavó con agua. Después se secó en una estufa de vacío a 55 °C durante 24 horas para obtener 1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1S)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (872 mg) como un sólido beige. El 1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1S)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxilato de metilo (872 mg, 2.85-mmol) se disolvió en THF (20 mL) y se añadió LiOH (272.8 mg, 11.39 mmol) en agua (2 mL). Se añadió MeOH (2 mL) para disolver todos los reactivos. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío hasta que solo quedó agua. Se añadió HCl (1 M en H₂O) (11.4 mL, 1 M, 11.4 mmol) y se extrajo utilizando Me-THF (3 X 10 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el ácido 1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1S)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (823 mg) como un polvo blanco brillante. LC método B; T_R : 0.49 min. m/z : 291.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 292.1. El ácido 1-metil-4-[2-oxo-2-[[*(1S)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxílico (300 mg, 1.03 mmol) en DMF (1.6 mL) con DIPEA (0.53 mL, 3.08 mmol) se trató con HATU (429.4 mg, 1.13 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (209.6 mg, 1.54 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inyectó tal cual sobre un lecho de sílice y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, para obtener el compuesto **51** (260 mg). LC método B; T_R : 1.03 min. m/z : 409.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 410.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 4.60 - 4.76 (m, 1 H), 7.53 (t, J=9.1

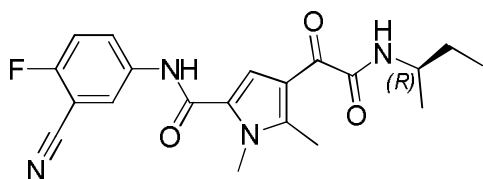
Hz, 1 H), 7.69 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.03 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 9.34 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 10.42 (s a, 1 H)

Compuesto 52: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-(isopropilamino)-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



5 Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 5875 mg, 147 mmol) en porciones a una solución de 5-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (15000 mg, 97.92 mmol) y yodometano (7.3 mL, 117.5 mmol) en DMF (40 mL). La reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió HCl (1 M en H₂O) (49.0 mL, 1 M, 49.0 mmol). La mezcla resultante se extrajo utilizando EtOAc (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (8.56 g) como un polvo amarillo que se utilizó tal cual. El 1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (8560 mg) se disolvió en THF (secado en tamices moleculares) (144 mL) y se añadió 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (7666 mg, 56.3 mmol). Esta mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio (102.4 mL, 1 M) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se desactivó con cloruro de amonio saturado (300 mL) y la mezcla resultante se extrajo utilizando EtOAc (3 x 150 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente de elución de heptano:EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron al vacío para obtener *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (10.2 g) como un polvo ligeramente amarillo, el cual se utilizó como tal. LC método B; T_R: 0.98 min. m/z: 256.1 (M-H)⁺ Masa exacta: 257.1. La *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida (5000 mg, 19.44 mmol) se disolvió en DCM (50 mL) y se enfrió sobre hielo con atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (3.3 mL) en DCM (10 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió AlCl₃ (5183 mg, 38.9 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C en atmósfera de N₂ durante 5 horas. La mezcla se diluyó con Me-THF (200 mL) y esta mezcla se añadió gota a gota a agua helada (500 mL). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad para obtener 2-[5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacetato de etilo crudo (4.6 g) como un polvo amarillo que se utilizó tal cual. LC método B; T_R: 1.04 min. m/z: 356.1 (M-H)⁺ Masa exacta: 357.1. El 2-[5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacetato de etilo crudo (9.4 g, 26.4 mmol) se disolvió en THF (200 mL) y se añadió NaOH (1 M en H₂O, 39.6 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró al vacío hasta que solo quedó agua. A continuación se añadió HCl (ac./ 1 M/ 40 mL) y se extrajo utilizando Me-THF (3 X 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el ácido 2-[5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacético crudo (8.02 g) como un sólido amarillo que se utilizó tal cual. LC método B; T_R: 0.58 min. m/z: 328.0 (M-H)⁺ Masa exacta: 329.1. El ácido 2-[5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacético crudo (100 mg) en DMF (0.5 mL) con DIPEA (0.13 mL, 0.77 mmol) se trató con HATU (106.7 mg, 0.28 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió isopropilamina (18.09 mg, 0.31 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se inyectó tal cual sobre un lecho de sílice y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano). Y además mediante HPLC preparativa (RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm); fase móvil (solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y se coevaporaron dos veces (2 X 15 mL de MeOH) y el residuo se secó en una estufa de vacío a 55 °C durante 18 horas para obtener el compuesto **52** como un sólido blanquecino. LC método B; T_R: 0.99 min. m/z: 369.1 (M-H)⁺ Masa exacta: 370.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 2.57 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.91 - 4.10 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H).

50 **Compuesto 53:** *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-[(1*R*)-1-metilpropil]amino]-2-oxoacetil]pirrol-2-carboxamida

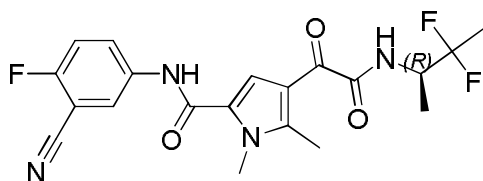


El compuesto **53** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **52**, utilizando (*R*)-(-)-2-aminobutano en lugar de isopropilamina. LC método B; T_R : 1.06 min. m/z : 383.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 384.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.86 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.42 - 1.57 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 3.73 - 3.87 (m, 4 H), 7.52 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 10.43 (s, 1 H).

Síntesis de (*2R*)-3,3-difluorobutan-2-amina

El ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (30 g, 159 mmol), el clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (17.5 g, 178 mmol), HATU (74 g, 195 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (30 g, 232 mmol) se disolvieron en DMF (300 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (500 mL) y se lavó con salmuera (3 x 200 mL). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo: EtOAc 2:1 como eluyente para proporcionar *N*-[(*1R*)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (28.9 g). El *N*-[(*1R*)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo se disolvió en THF (300 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio 3.0 M en éter dietílico (85 mL, 255 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener *N*-[(*1R*)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (18.9 g). A una solución enfriada (-78 °C) de *N*-[(*1R*)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (10 g, 53.4 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL), se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (18.9 g, 117.5 mmol) gota a gota y se siguió agitando durante 2 horas a -78 °C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con NaHCO₃ sat. y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente desde éter de petróleo hasta éter de petróleo:EtOAc 1:1 para proporcionar *N*-[(*1R*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]carbamato de *tert*-butilo (6.77 g). El *N*-[(*1R*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]carbamato de *tert*-butilo (6.77 g) se disolvió en EtOAc (50 mL). Se añadió HCl en EtOAc a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El precipitado formado se separó por filtración y se secó al alto vacío para proporcionar el clorhidrato de (*2R*)-3,3-difluorobutan-2-amina (3.5 g).

Compuesto **54**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(*1R*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida

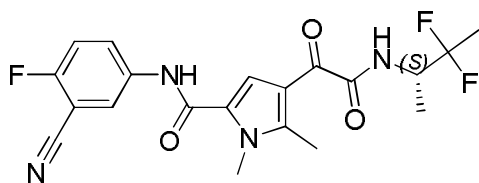


En un vial se introdujeron ácido 2-[5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoyl]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacético (250 mg.), HATU (266.74 mg, 0.7 mmol), clorhidrato de (*2R*)-3,3-difluorobutan-2-amina (0.77 mmol) y DMF (1 mL). Esta mezcla se calentó y se agitó a 65°C. A continuación, se añadió DIPEA (0.33 mL, 1.91 mmol) y esta mezcla se agitó durante 20 minutos. Then DIPEA (0.33 mL, 1.91 mmol) was added and the mixture was stirred for 20 minutes. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inyectó directamente sobre un lecho de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y se secaron en una estufa de vacío a 55 °C durante 18 horas. Los sólidos obtenidos se hicieron cristalizar en *i*PrOH. Los cristales se recogieron en un filtro y se secaron en una estufa de vacío a 55 °C durante 18 horas para obtener el compuesto **54** (124 mg) como un polvo blanco. LC método B; T_R : 1.06 min. m/z : 419.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 420.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.62 (t, J=19.3 Hz, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.28 - 4.43 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.92 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 10.44 (s, 1 H).

Síntesis del clorhidrato de (*2S*)-3,3-difluorobutan-2-amina

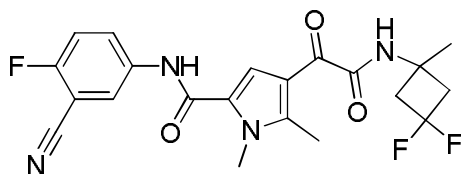
El ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (39 g, 206 mmol), el clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (24 g, 246 mmol), HATU (117 g, 308 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (66.3 g, 513 mmol) se disolvieron en DMF (500 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (500 mL) y el precipitado formado se separó por filtración. La masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con agua (1 L) y se secó para obtener *N*-[(1*S*)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (36 g) como un polvo blanco. El *N*-[(1*S*)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (35 g, 151 mmol) se disolvió en THF (500 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3.0 M en éter dietílico, 140 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener *N*-[(1*S*)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (22 g) como un polvo blanco. A una solución enfriada (-78 °C) de *N*-[(1*S*)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (12 g, 64.1 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL), se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (18.9 g, 117.5 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]carbamato de *tert*-butilo (5.8 g) como un sólido de color amarillo pálido. El *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]carbamato de *tert*-butilo (5.8 g, 27.7 mmol) se disolvió en EtOAc (100 mL). Se burbujó HCl (g) durante 30 minutos y a continuación se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida para proporcionar el clorhidrato de (2*S*)-3,3-difluorobutan-2-amina (3.8 g) ¹H RMN (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.69 (s, 3H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 1.72 (t, J=19.7 Hz, 3H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 3H).

Compuesto 55: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



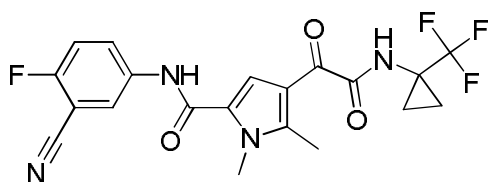
El compuesto **55** (130 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **54**, utilizando el clorhidrato de (2*S*)-3,3-difluorobutan-2-amina en lugar del clorhidrato de (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina. LC método B; T_R: 1.06 min. m/z: 419.1 (M-H)⁺ Masa exacta: 420.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.23 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.62 (t, J=19.3 Hz, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.28 - 4.44 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.92 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 10.44 (s, 1 H).

Compuesto 56 : *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



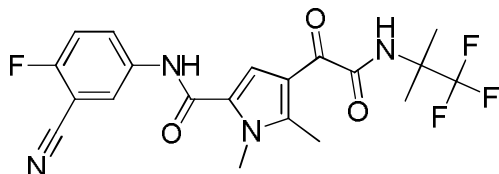
El compuesto **56** (147 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **54**, utilizando el clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina en lugar del clorhidrato de (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina. LC método B; T_R: 1.08 min. m/z: 431.1 (M-H)⁺ Masa exacta: 432.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.52 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 2.61 - 2.77 (m, 2 H), 2.91 - 3.13 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.99 - 8.06 (m, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H).

Compuesto 57: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



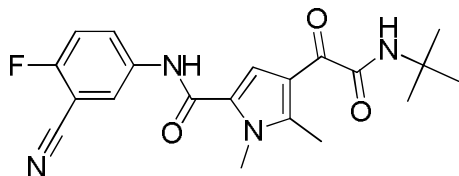
El compuesto **57** (138 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **54**, utilizando 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina en lugar del clorhidrato de (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina. LC método B; T_R: 1.07 min. m/z: 435.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 436.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.09 - 1.19 (m, 2 H), 1.28 - 1.36 (m, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.97 - 8.06 (m, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.49 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

Compuesto 58: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimeteil)amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



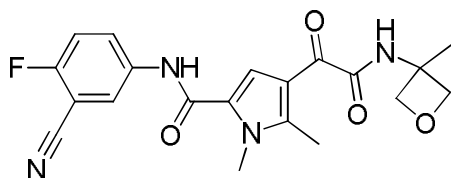
El compuesto **58** (129 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **54**, utilizando 2,2,2-trifluoro-1,1-dimeteilamina en lugar del clorhidrato de (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina. LC método B; T_R: 1.14 min. m/z: 437.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 438.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 8.02 (s, 1 H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 10.48 (s, 1 H)

Compuesto 59: 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



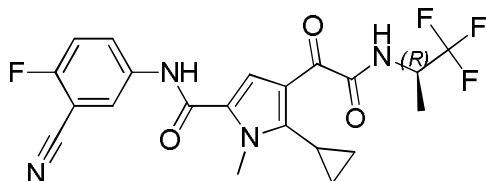
El compuesto **59** (54 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **54**, utilizando *tert*-butilamina en lugar del clorhidrato de (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina. LC método B; T_R: 1.10 min. m/z: 383.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 384.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H), 2.56 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.22 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)

Compuesto 60: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-oxoacetil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **60** (149 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **54**, utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar del clorhidrato de (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina. LC método B; T_R: 0.90 min. m/z: 397.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 398.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.59 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 4.37 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.72 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.98 - 8.06 (m, 1 H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H).

Compuesto 61: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-meteil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



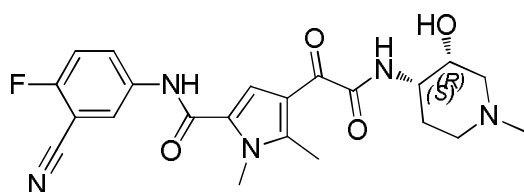
En un vial de microondas se introdujeron el compuesto **25** (100 mg, 0.2 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (45mg, 0.31 mmol), Cs₂CO₃ (133 mg, 0.41 mmol), DME (2.3 mL) y agua (0.23 mL). La mezcla se purgó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (47.24 mg, 0.041 mmol) y el vial

se tapó. La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, y el residuo se repartió entre sol. sat. de NH₄Cl y Me-THF. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano) y además mediante HPLC preparativa (RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), para obtener el compuesto **61** (16 mg) como un polvo blanco.

LC método B; T_R: 1.11 min. m/z: 449.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 450.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.61 - 0.70 (m, 2 H), 1.02 - 1.13 (m, 2 H), 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.76 - 1.90 (m, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 4.70 (dc, J=15.5, 7.7 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.56 (s, 1 H), 7.96 - 8.06 (m, 1 H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 9.25 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H).

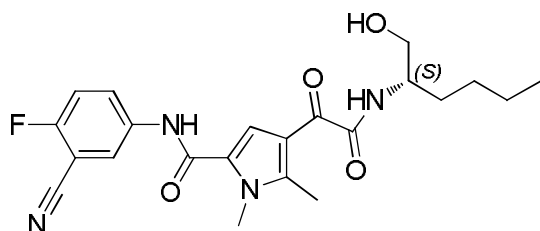
El compuesto **62**, **63**, del **65** al **72** y del **74** al **82** se prepararon de un modo similar al descrito para el compuesto **73**, utilizando la amina correspondiente en lugar de (1-aminociclopropil)metanol.

Compuesto **62**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[*(3R,4S)*-3-hidroxi-1-metil-4-piperidil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



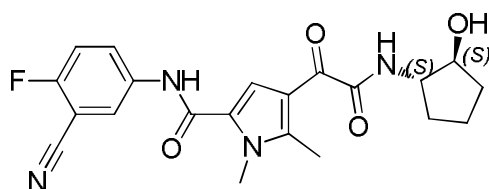
Se utilizó (*3R,4S*)-4-amino-1-metilpiperidin-3-ol como amina, para obtener el compuesto **62** (40.3 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.46 - 1.65 (m, 1 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 1.98 - 2.09 (m, 1 H), 2.12 - 2.25 (m, 4 H), 2.54 - 2.70 (m, 5 H), 3.69 - 3.80 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.60 - 4.88 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.98 - 8.09 (m, 2 H), 8.22 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.43 (s, 1 H). LC método B; T_R: 0.74 min. m/z: 440.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 441.2.

Compuesto **63**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[*(1S)*-1-(hidroximetil)pentil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



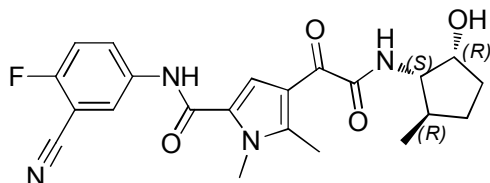
Se utilizó (*S*)-(+)-2-amino-1-hexanol como amina, para obtener el compuesto **63** (33.7 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80 - 0.91 (m, 3 H), 1.19 - 1.47 (m, 5 H), 1.50 - 1.69 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 3.34 - 3.52 (m, 2 H), 3.73 - 3.91 (m, 4 H), 4.64 - 4.81 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.03 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.6 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H). LC método C; T_R: 1.89 min. m/z: 427.3 (M-H)⁻ Masa exacta: 428.2.

Compuesto **65**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[*(1S,2S)*-2-hidroxiciclopentil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



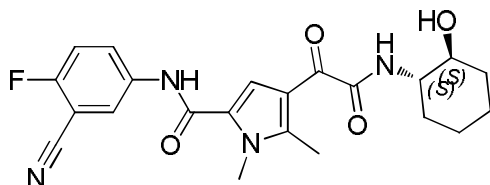
Se utilizó el clorhidrato de (*1S,2S*)-*trans*-2-aminociclopentanol como amina, para obtener el compuesto **65** (27.1 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.40 - 1.53 (m, 2 H), 1.55 - 1.73 (m, 2 H), 1.75 - 1.90 (m, 1 H), 1.92 - 2.05 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.87 - 4.00 (m, 2 H), 4.78 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H). LC método C; T_R: 1.74 min. m/z: 411.4 (M-H)⁻ Masa exacta: 412.2.

Compuesto 66 : N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[1*S*,2*R*,5*R*]-2-hidroxi-5-metilciclopentil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



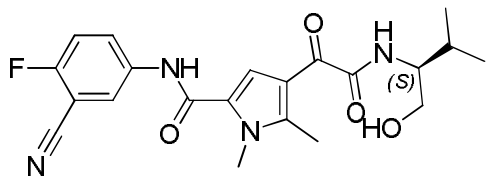
- 5 Se utilizó el clorhidrato de (1*R*,2*S*,3*R*)-2-amino-3-metilciclopentanol como amina, para obtener el compuesto **66** (38.2 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.05 - 1.32 (m, 2 H), 1.48 - 1.62 (m, 1 H), 1.82 - 2.09 (m, 3 H), 2.58 (s, 3 H), 3.50 - 3.60 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 4.89 (d, J=4.2 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.96 - 8.06 (m, 2 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H). LC método B; T_R: 0.94 min. m/z: 425.1 (M-H)⁺ Masa exacta: 426.2.

10 **Compuesto 67** : N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[1*S*,2*S*]-2-hidroxiciclohexil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



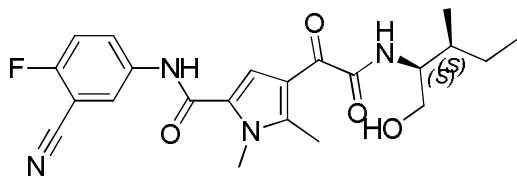
- 15 Se utilizó el clorhidrato de *trans*-(1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol como amina, para obtener el compuesto **67** (42.5 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.19 - 1.35 (m, 4 H), 1.51 - 1.71 (m, 2 H), 1.78 - 1.94 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 3.35 - 3.58 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.64 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 10.45 (s, 1 H). LC método C; T_R: 1.78 min. m/z: 425.2 (M-H)⁺ Masa exacta: 426.2.

Compuesto 68: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[1*S*]-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



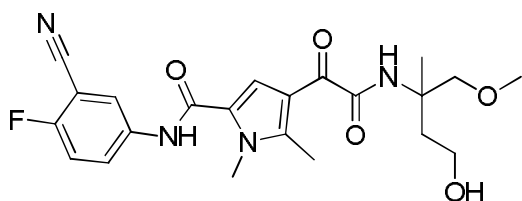
- 20 Se utilizó (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol como amina, para obtener el compuesto **68** (43.9 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.80 - 0.95 (m, 6 H), 1.83 - 1.95 (m, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 3.49 (t, J=5.2 Hz, 2 H), 3.63 - 3.74 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.64 (t, J=5.2 Hz, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.18 - 8.26 (m, 2 H), 10.46 (s, 1 H). LC método B; T_R: 0.90 min. m/z: 413.2 (M-H)⁺ Masa exacta: 414.2.

25 **Compuesto 69** : N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[1*S*,2*S*]-1-(hidroximetil)-2-metilbutil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



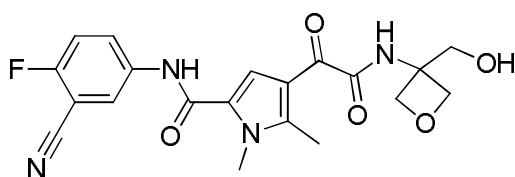
- 30 Se utilizó L-isoleucinol como amina, para obtener el compuesto **69** (34.8 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.81 - 0.91 (m, 6 H), 1.02 - 1.15 (m, 1 H), 1.33 - 1.54 (m, 1 H), 1.55 - 1.76 (m, 1 H), 2.55 - 2.61 (m, 3 H), 3.45 - 3.57 (m, 2 H), 3.68 - 3.79 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.53 - 4.69 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.03 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.17 - 8.29 (m, 2 H), 10.47 (s, 1 H). LC método C; T_R: 1.88 min. m/z: 427.3 (M-H)⁺ Masa exacta: 428.2.

Compuesto 70: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[3-hidroxi-1-(metoximetil)-1-metilpropil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



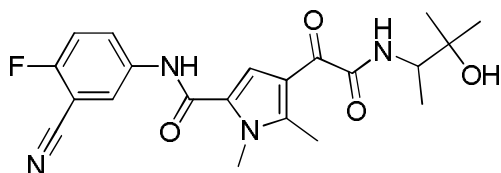
5 Se utilizó 3-amino-4-metoxi-3-metilbutan-1-ol como amina, para obtener el compuesto **70** (13.5 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (s, 3 H), 1.72 - 1.83 (m, 1 H), 1.92 - 2.04 (m, 1 H), 2.56 (s, 3 H), 3.28 (s, 3 H), 3.54 (c, J=9.1 Hz, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 4.54 - 4.70 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.03 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.18 - 8.27 (m, 2 H), 10.48 (s, 1 H). LC método B; T_R : 0.92 min. m/z: 443.1 (M-H) $^-$ Masa exacta: 444.2.

Compuesto **71** : N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



10 Se utilizó (3-aminooxetan-3-il)metanol como amina, para obtener el compuesto **71** (36.4 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.58 (s, 3 H), 3.66 - 3.74 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 4.54 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.66 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 5.14 - 5.31 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.98 - 8.07 (m, 1 H), 8.22 (dd, J=5.6, 2.5 Hz, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H). LC método B; T_R : 0.78 min. m/z: 413.1 (M-H) $^-$ Masa exacta: 414.1.

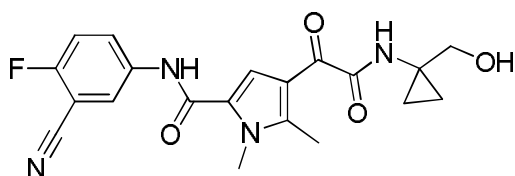
15 Compuesto **72**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(2-hidroxi-1,2-dimetilpropil)amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



Se utilizó 3-amino-2-metilbutan-2-ol como amina, para obtener el compuesto **72** (6.3 mg).

20 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.08 (s, 3 H), 1.09 - 1.15 (m, 6 H), 2.56 - 2.60 (m, 3 H), 3.75 - 3.89 (m, 4 H), 4.51 (s, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=9.5 Hz, 1 H), 8.20 - 8.24 (m, 1 H), 10.45 (s, 1 H). LC método C; T_R : 1.78 min. m/z: 413.4 (M-H) $^-$ Masa exacta: 414.2.

Compuesto **73**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



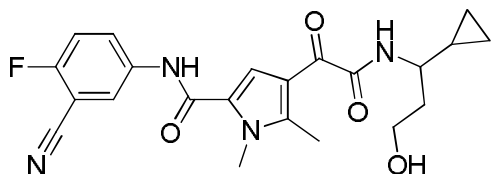
25 En un vial que contenía (1-aminociclopropil)metanol (32 mg, 0.37 mmol), se añadió HATU (128.03 mg, 0.34 mmol) seguido de ácido 2-[5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1,2-dimetilpirrol-3-il]-2-oxoacético (120 mg, 0.31 mmol) en DMF (0.48 mL, 6.17 mmol) y DIPEA (0.16 mL, 0.75 g/mL, 0.92 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos combinados se concentraron y la mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0.25% en agua, MeOH) y además mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y el residuo se secó en una estufa de vacío a 55 $^\circ\text{C}$ durante 24 horas para obtener el compuesto **73** (14 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.67 - 0.81 (m, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 3.52 (d,

30

35

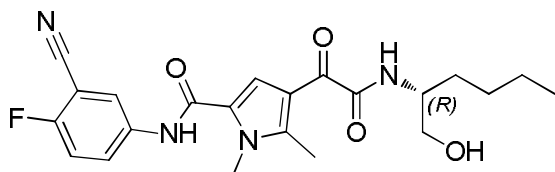
J=4.8 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.67 - 4.80 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.3, 4.9, 2.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H). LC método B; T_R: 0.80 min. m/z: 397.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 398.1.

5 Compuesto 74: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(1-ciclopropil-3-hidroxi)propil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



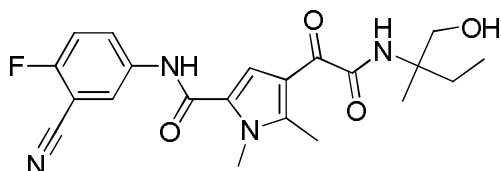
10 Se utilizó 3-amino-3-ciclopropilpropan-1-ol como amina, para obtener el compuesto **74** (40 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.18 - 0.26 (m, 1 H), 0.27 - 0.41 (m, 2 H), 0.42 - 0.52 (m, 1 H), 0.91 - 1.03 (m, 1 H), 1.76 (c, J=6.9 Hz, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 3.35 - 3.54 (m, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 4.32 - 4.49 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.9 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H). LC método C; T_R: 1.75 min. m/z: 425.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 426.2

Compuesto 75: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(1R)-1-(hidroximetil)pentil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



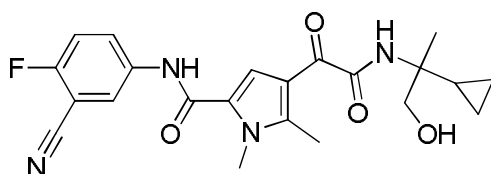
15 Se utilizó (R)-(-)-2-amino-1-hexanol como amina, para obtener el compuesto **75** (22 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.80 - 0.90 (m, 3 H), 1.19 - 1.46 (m, 5 H), 1.52 - 1.66 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 3.33 - 3.49 (m, 2 H), 3.75 - 3.89 (m, 4 H), 4.68 - 4.75 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 8.03 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H). LC método C; T_R: 1.93 min. m/z: 427.4 (M-H)⁻ Masa exacta: 428.2

20 Compuesto 76: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[1-(hidroximetil)-1-metil]propil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



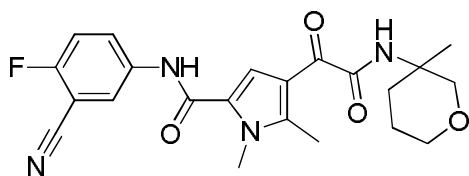
25 Se utilizó 2-amino-2-metilbutan-1-ol como amina, para obtener el compuesto **76** (26 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.81 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.26 (s, 3 H), 1.62 - 1.88 (m, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.51 - 3.59 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.83 - 5.02 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.80 (s, 1 H), 8.03 (ddd, J=9.2, 5.0, 2.8 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H). LC método C; T_R: 1.87 min. m/z: 413.4 (M-H)⁻ Masa exacta: 414.2

Compuesto 77: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(1-ciclopropil-2-hidroxi-1-metiletil)amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida

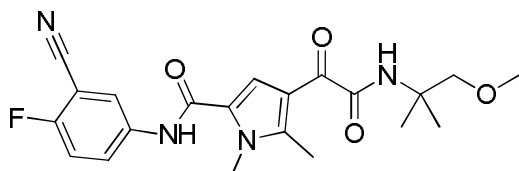


30 Se utilizó 2-amino-2-ciclopropilpropan-1-ol como amina, para obtener el compuesto **77** (24 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.28 - 0.41 (m, 3 H), 0.42 - 0.51 (m, 1 H), 1.10 (s, 3 H), 1.20 - 1.33 (m, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 3.47 - 3.56 (m, 1 H), 3.59 - 3.66 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 4.92 - 4.99 (m, 1 H), 7.52 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 8.03 (ddd, J=9.1, 5.0, 2.6 Hz, 1 H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H). LC método B; T_R: 0.98 min. m/z: 425.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 426.2.

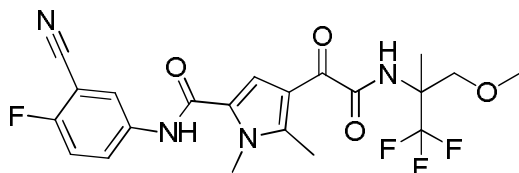
35

Compuesto 78: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-[(3-metiltetrahidropiran-3-il)amino]-2-oxoacetil]pirrol-2-carboxamida

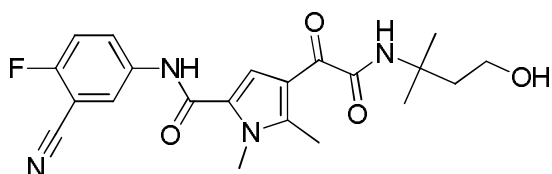
5 Se utilizó 3-metioxan-3-amina como amina, para obtener el compuesto **78** (15 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.31 (s, 3 H), 1.40 - 1.70 (m, 3 H), 2.24 (m, $J=12.8$ Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 3.34 - 3.38 (m, 1 H), 3.38 - 3.47 (m, 1 H), 3.62 - 3.70 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.88 - 3.95 (m, 1 H), 7.52 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.97 - 8.07 (m, 2 H), 8.22 (dd, $J=5.9, 2.6$ Hz, 1 H), 10.47 (s, 1 H). LC método B; T_R : 0.99 min. m/z : 425.1 (M-H) $^-$ Masa exacta: 426.2.

Compuesto 79 : *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(2-metoxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida

15 Se utilizó 1-metoxi-2-amino-2-metilpropano como amina, para obtener el compuesto **79** (31 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H), 3.30 (s, 3 H), 3.45 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 7.52 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.95 - 8.08 (m, 2 H), 8.22 (dd, $J=5.8, 2.8$ Hz, 1 H), 10.48 (s, 1 H). LC método C; T_R : 2.02 min. m/z : 413.2 (M-H) $^-$ Masa exacta: 414.2.

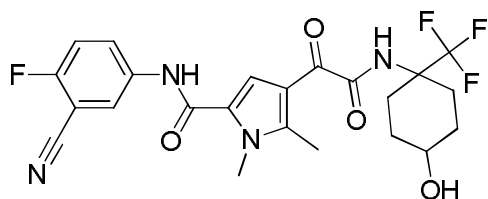
Compuesto 80: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[2-oxo-2-[[2,2,2-trifluoro-1-(metoximetil)-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida

20 Se utilizó el clorhidrato 1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-metilpropan-2-amina como amina, para obtener el compuesto **80** (52 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.60 (s, 3 H), 2.57 (s, 3 H), 3.34 (s, 3 H), 3.67 (d, $J=9.7$ Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.96 (d, $J=9.7$ Hz, 1 H), 7.52 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.01 (ddd, $J=9.2, 5.0, 2.8$ Hz, 1 H), 8.22 (dd, $J=5.8, 2.8$ Hz, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 10.51 (s, 1 H). LC método B; T_R : 1.11 min. m/z : 467.1 (M-H) $^-$ Masa exacta: 468.1.

Compuesto 81: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida

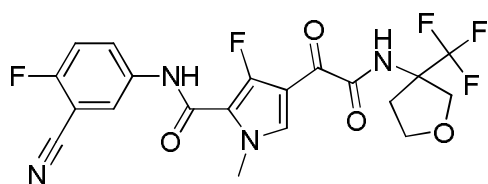
30 Se utilizó 3-amino-3-metilbutan-1-ol como amina, para obtener el compuesto **81** (24 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.38 (s, 6 H), 1.84 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 2.56 (s, 3 H), 3.51 - 3.61 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.58 - 4.72 (m, 1 H), 7.52 (t, $J=9.2$ Hz, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 8.03 (ddd, $J=9.2, 4.9, 2.6$ Hz, 1 H), 8.22 (dd, $J=5.8, 2.8$ Hz, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H). LC método B; T_R : 0.93 min. m/z : 413.2 (M-H) $^-$ Masa exacta: 414.2.

Compuesto 82: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[4-hidroxi-1-(trifluorometil)ciclohexil]amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



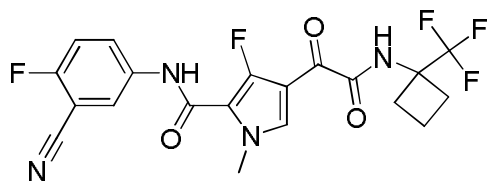
- 5 Se utilizó 4-amino-4-(trifluorometil)ciclohexan-1-ol como amina, para obtener el compuesto **82** (10 mg). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 - 1.39 (m, 2 H), 1.45 - 1.62 (m, 2 H), 1.69 - 1.82 (m, 2 H), 2.54 - 2.72 (m, 6 H), 3.84 (s, 3 H), 4.71 (s a, 1 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.1, 5.0, 2.6 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 10.52 (s a, 1 H). LC método B; T_R : 1.00 min. m/z: 493.1 (M-H) $^-$ Masa exacta: 494.2.

Compuesto **83**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



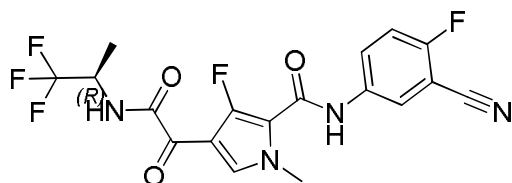
- 10 El compuesto **83** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **34**, utilizando el clorhidrato de 3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina en lugar de 2-metilpropan-2-amina. El residuo obtenido se disolvió en metanol con calentamiento y el producto cristalizó al añadir agua para obtener el compuesto **83** (298 mg) como un sólido blanco. LC método C; T_R : 1.94 min. m/z: 469.3 (M-H) $^-$ Masa exacta: 470.1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.26 - 2.42 (m, 1 H) 2.54 - 2.69 (m, 1 H) 3.69 - 3.81 (m, 1 H) 3.82 - 3.94 (m, 4 H) 4.14 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 4.27 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 7.54 (t, J=9.0 Hz, 1 H) 7.92 - 8.04 (m, 2 H) 8.18 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 9.40 (s, 1 H) 10.37 (s, 1 H).
- 15

Compuesto **84**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



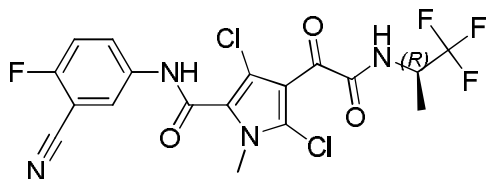
- 20 El compuesto **84** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **34**, utilizando 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina en lugar de 2-metilpropan-2-amina. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.87 - 2.02 (m, 2 H) 2.39 - 2.48 (m, 2 H) 2.52 - 2.67 (m, 2 H) 3.86 (s, 3 H) 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.97 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=4.4 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 9.33 (s, 1 H) 10.36 (s, 1 H). LC método B; T_R : 1.12 min. m/z: 453.1 (M-H) $^-$ Masa exacta: 454.1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 194.7 °C.
- 25

Compuesto **85**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



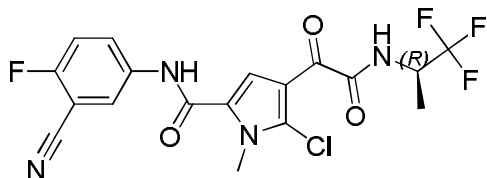
- 30 El compuesto **85** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **34** utilizando (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de 2-metilpropan-2-amina. LC método C; T_R : 1.95 min. m/z: 427.2 (M-H) $^-$ Masa exacta: 428.1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 4.58 - 4.75 (m, 1 H) 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.97 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=4.4 Hz, 1 H) 8.18 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H) 9.39 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 10.37 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 197.1 °C.

Compuesto **86** : 3,5-dicloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



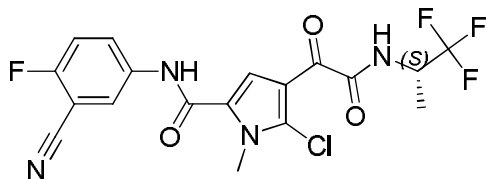
5 El compuesto **64** (50 mg, 0.12 mmol) se disolvió en CH₃CN (1.25 mL) y DMF (0.25 mL). Se añadió NCS (24.41 mg, 0.18 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y después se calentó hasta 40 °C durante toda la noche. La mezcla se inyectó tal cual sobre una columna de gel de sílice y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano), para obtener el compuesto **86** (26 mg). LC método B; T_R: 1.04 min. m/z: 477.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 478.0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 4.70 (dc, J=15.5, 7.6 Hz, 1 H), 7.57 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.92 - 8.01 (m, 1 H), 8.20 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.50 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.91 (s a, 1 H).

Compuesto **87**: 5-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



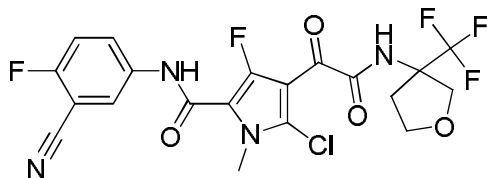
15 A una solución del compuesto **64** (25 mg, 0.061 mmol) en HOAc (0.5 mL), NCS (12.2 mg, 0.091 mmol) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (10 µL, 0.11 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, la mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 15 mL). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ (20 mL, ac./ sat.), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, MeOH), para obtener el compuesto **87** (3 mg). LC método B; T_R: 1.09 min. m/z: 443.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 444.1. ¹H RMN (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.44 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 4.65 (dquin, J=9.8, 7.0, 7.0, 7.0 Hz, 1 H), 7.22 (t, J=8.7 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=9.7 Hz, 1 H), 7.71 (ddd, J=9.1, 4.5, 2.8 Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.06 (dd, J=5.4, 2.8 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H).

25 Compuesto **88**: 5-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



30 El compuesto **88** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **87** (agitando a temperatura ambiente durante 6 horas en lugar de 18 horas), partiendo del compuesto **51** en lugar del compuesto **64**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.35 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.62 - 4.79 (m, 1 H), 7.54 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.79 (s, 1 H), 8.01 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.44 (s a, 1 H), 10.59 (s a, 1 H) LC método B; T_R: 1.12 min. m/z: 443.0 (M-H)⁻ Masa exacta: 444.1.

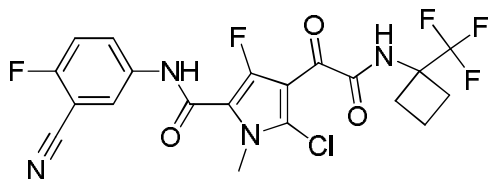
Compuesto **89** : 5-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



35

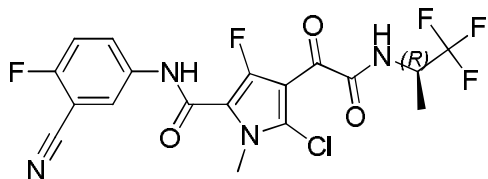
El compuesto **83** (84 mg, 0.179 mmol) se suspendió en acetonitrilo anhidro (1.7 mL) y DMF (0.61 mL). La mezcla se enfrió sobre un baño de hielo y se añadió NCS (35.8 mg, 0.268 mmol). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y después se calentó hasta 55 °C durante 16 horas. Se llevó a cabo una purificación mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 µm, 30x250 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN) para obtener el compuesto **89** (10 mg). LC método C; T_R: 1.88 min. m/z: 503.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 504.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.28 - 2.42 (m, 1 H) 2.45- 2.59 (m, 1 H) 3.75 - 3.84 (m, 4 H) 3.85 - 3.97 (m, 1 H) 4.10 (d, J=10.3 Hz, 1 H) 4.23 (d, J=10.6 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.96 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=5.7, 2.9 Hz, 1 H) 9.54 (s, 1 H) 10.61 (s, 1 H).

10 Compuesto **90**: 5-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



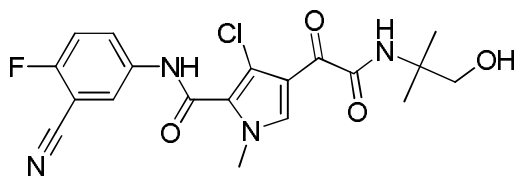
15 El Compuesto **90** (29 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **89**, partiendo del compuesto **84** en lugar del compuesto **83**. LC método C; T_R: 2.02 min. m/z: 487.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 488.1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 174.9 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.84 - 2.08 (m, 2 H) 2.40 - 2.57 (m, 4 H) 3.81 (s, 3 H) 7.56 (s, 1 H) 7.91 - 8.00 (m, 1 H) 8.16 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H) 9.41 (s, 1 H) 10.60 (s, 1 H).

Compuesto **91**: 5-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



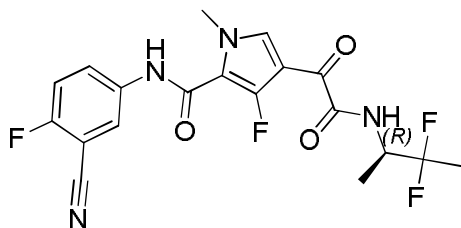
20 El Compuesto **91** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **89**, partiendo del compuesto **85** en lugar del compuesto **83**. LC método C; T_R: 1.92 min. m/z: 461.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 462.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.32 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 4.60 - 4.77 (m, 1 H) 7.55 (s, 1 H) 7.95 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H) 9.48 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 10.58 (s, 1 H).

25 Compuesto **92**: 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-oxoacetil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



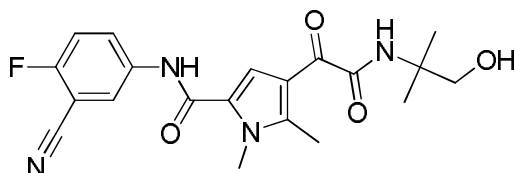
30 Se añadió Et₃N (0.18 mL, 1.287 mmol) a una solución de ácido 2-[4-cloro-5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoyl]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético (150 mg, 0.429 mmol), HATU (204 mg, 0.536 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (0.051 mL, 0.536 mmol) en DMF (1.1 mL), y se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. La solución se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron, se disolvieron en THF (3 mL) y agua (1 mL). Se añadió hidróxido de litio monohidratado (30 mg) y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se repartió entre agua y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo obtenido se cristalizó en MeOH y agua. El producto se separó por filtración, y se lavó con agua y éter diisopropílico. El producto se secó al vacío para obtener el compuesto **92** (41 mg) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.29 (s, 6 H) 3.45 (d, J=5.7 Hz, 2 H) 3.82 (s, 3 H) 4.99 (t, J=5.8 Hz, 1 H) 7.56 (t, J=9.1 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H) 7.98 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H) 8.21 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1 H) 10.71 (s, 1 H). LC método C; T_R: 1.72 min. m/z: 419.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 420.1.

Compuesto 93: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[[*(1R)*]-2,2-difluoro-1-metilpropil)amino]-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



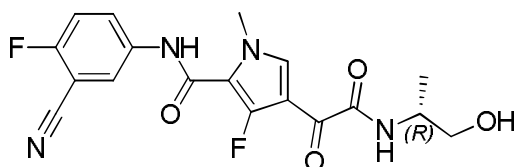
- 5 El compuesto **93** (130 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **34**, utilizando el clorhidrato de (*2R*)-3,3-difluorobutan-2-amina en lugar de 2-metilpropan-2-amina. LC método C; T_R : 1.97 min. m/z : 423.4 ($M-H$)⁻ Masa exacta: 424.1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 206.8 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 (d, $J=7.0$ Hz, 3 H), 1.61 (t, $J=19.3$ Hz, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 4.25 - 4.40 (m, 1 H), 7.54 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.97 (ddd, $J=9.1, 5.0, 2.6$ Hz, 1 H), 8.02 (d, $J=4.2$ Hz, 1 H), 8.18 (dd, $J=5.7, 2.6$ Hz, 1 H), 8.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 10.35 (s a, 1 H).

10 **Compuesto 94:** *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-oxoacetil]-1,5-dimetilpirrol-2-carboxamida



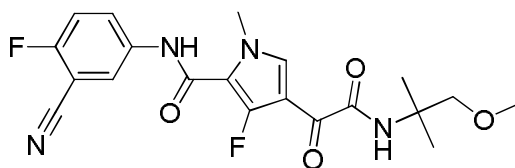
- 15 El compuesto **94** (46 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **73**, utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de (1-aminociclopropil) metanol. LC método C; T_R : 1.72 min. m/z : 399.2 ($M-H$)⁻ Masa exacta: 400.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.30 (s, 6 H) 2.56 (s, 3 H) 3.45 (d, $J=5.9$ Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.97 (t, $J=5.7$ Hz, 1 H) 7.52 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 8.03 (ddd, $J=9.2, 5.0, 2.8$ Hz, 1 H) 8.22 (dd, $J=5.9, 2.6$ Hz, 1 H) 10.45 (s, 1 H)

Compuesto 95: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-4-[2-[[*(1R)*]-2-hidroxi-1-metiletil]amino]-2-oxoacetil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



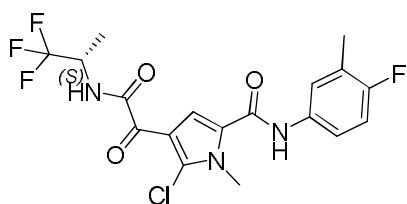
- 20 El compuesto **95** (28 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **34**, utilizando D-alaninol en lugar de 2-metilpropan-2-amina. LC método C; T_R : 1.54 min. m/z : 389.2 ($M-H$)⁻ Masa exacta: 390.1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: Máximo: 191.8 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.10 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H) 3.32 - 3.46 (m, 2 H) 3.81 - 3.92 (m, 4 H) 4.76 (t, $J=5.6$ Hz, 1 H) 7.54 (t, $J=9.1$ Hz, 1 H) 7.97 (ddd, $J=9.1, 4.8, 2.8$ Hz, 1 H) 8.12 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H) 8.18 (dd, $J=5.7, 2.6$ Hz, 1 H) 8.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H) 10.34 (s, 1 H).

Compuesto 96: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-4-[2-[(2-metoxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-oxoacetil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



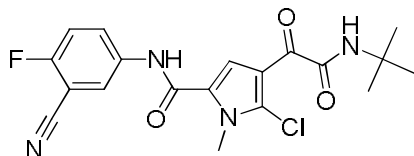
- 30 El compuesto **96** (145 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **34**, utilizando 1-metoxi-2-metilpropan-2-amina en lugar de 2-metilpropan-2-amina. LC método C; T_R : 1.98 min. m/z : 417.2 ($M-H$)⁻ Masa exacta: 418.1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.43 (s, 6 H) 3.38 - 3.45 (m, 5 H) 3.99 (s, 3 H) 7.18 - 7.24 (m, 1 H) 7.45 (s, 1 H) 7.66 (ddd, $J=9.1, 4.5, 2.8$ Hz, 1 H) 7.87 - 7.97 (m, 1 H) 8.05 (dd, $J=5.5, 2.6$ Hz, 1 H) 8.24 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H).

Compuesto 97: 5-cloro-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[2-oxo-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



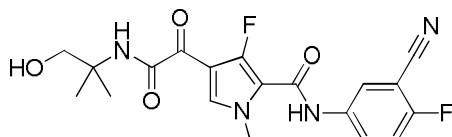
Se disolvió ácido 2-(5-(4-fluoro-3-metilfenilcarbamoil)-1-metil-1H-pirrol-3-il)-2-oxoacético (500 mg, 1.64 mmol) en HOAc (25 mL). Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (218 μ L) seguido de NCS (219 mg, 1.64 mmol) en porciones. Esta mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre agua (20 mL) y después se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ (2 x 25 mL, sat./ ac.), se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano) para obtener el ácido 2-[2-cloro-5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético (109 mg) como un aceite que se utilizó tal cual. En un vial se introdujeron el ácido 2-[2-cloro-5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]-2-oxoacético (109.4 mg, 0.32 mmol), (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (43.8 mg, 0.39 mmol), DMF (1 mL) y DIPEA (0.17 mL), y a continuación se añadió HATU (135 mg, 0.36 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (5 mL) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y el residuo obtenido se secó en una estufa de vacío a 55 °C durante 24 horas para proporcionar el compuesto **97** (17 mg). LC método B; T_R: 1.18 min. m/z: 432.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 433.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.34 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.63 - 4.79 (m, 1 H), 7.11 (t, J=9.2 Hz, 1 H), 7.48 - 7.56 (m, 1 H), 7.63 (dd, J=7.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 9.42 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 10.24 (s, 1 H).

Compuesto 98: 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-5-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **98** (17 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **87** (agitando a temperatura ambiente durante 5 horas en lugar de 18 horas), partiendo del compuesto **15** en lugar del compuesto **64**. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano). ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.37 (s, 9 H), 3.92 (s, 3 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.14 - 8.28 (m, 2 H), 10.48 - 10.68 (m, 1 H). LC método B; T_R: 1.15 min. m/z: 403.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 404.1.

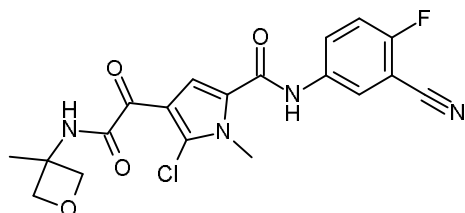
Compuesto 99: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-4-[2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-oxoacetil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



Se preparó 3-fluoro-4-[2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-oxoacetil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo de un modo similar al descrito para el 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo, utilizando 2-amino-2-metil-1-propanol en lugar de 2-metilpropan-2-amina y agitando 2 horas a temperatura ambiente en lugar de 30 minutos a 65 °C. El compuesto **99** (5 mg) se preparó de un modo similar al que se ha descrito para el compuesto **34**, utilizando 3-fluoro-4-[2-[(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)amino]-2-oxoacetil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo en lugar de 4-[2-(*tert*-butilamino)-2-oxoacetil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo. El compuesto **99** se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 50% de EtOAc en heptano, y además se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0.25% en agua, CH₃CN). LC método B; T_R: 0.90 min. m/z: 403.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 404.1. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.39 (s, 6 H) 3.66 - 3.71 (m, 2 H) 3.72 - 3.79 (m, 1 H) 4.00 (s, 3 H)

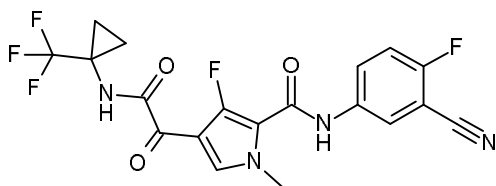
7.17 - 7.24 (m, 1 H) 7.32 - 7.39 (m, 1 H) 7.61 - 7.71 (m, 1 H) 7.88 - 7.95 (m, 1 H) 8.05 (dd, J=5.4, 2.8 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=4.6 Hz, 1 H)

Compuesto 100: 5-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[2-[(3-metiloxetan-3-il)amino]-2-oxoacetil]pirrol-2-carboxamida



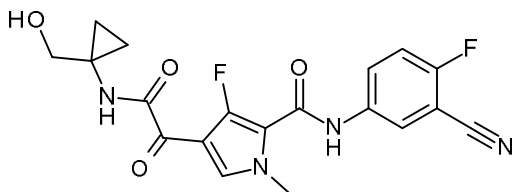
5 El compuesto **100** (12.8 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **87** (agitando a temperatura ambiente durante 5 horas en lugar de 18 horas, utilizando DMF (4.84 mL) en lugar de HOAc), partiendo del compuesto **16** en lugar del compuesto **64**. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de elución: desde 0:100 hasta 100:0 de EtOAc-heptano). LC método B; T_R : 0.94 min. m/z: 417.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 418.08. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.60 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.37 (d, J=6.6 Hz, 2 H), 4.73 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 8.02 (ddd, J=9.2, 4.9, 2.6 Hz, 1 H), 8.21 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 9.34 (s, 1 H), 10.58 (s a, 1 H).

Compuesto 101: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[2-oxo-2-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]amino]acetil]pirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **101** (17 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **34**, utilizando 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina en lugar de 2-metilpropan-2-amina. LC método B; T_R : 1.05 min. m/z: 439.1 (M-H)⁻ Masa exacta: 440.09. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.07 - 1.20 (m, 2 H), 1.26 - 1.37 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 7.53 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.96 (ddd, J=9.2, 4.8, 2.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.18 (dd, J=5.8, 2.8 Hz, 1 H), 9.57 (s, 1 H), 10.37 (s a, 1 H).

Compuesto 102: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-4-[2-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]amino]-2-oxoacetil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



25 El compuesto **102** (37.7 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **34**, utilizando 1-aminociclopropanometanol en lugar de 2-metilpropan-2-amina. LC método B; T_R : 0.81 min. m/z: 401.2 (M-H)⁻ Masa exacta: 402.11. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.36 (s, 9 H), 2.56 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 7.52 (t, J=9.1 Hz, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.98 - 8.05 (m, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 8.22 (dd, J=5.7, 2.6 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H)

Ejemplos biológicos – actividad anti-VHB de los compuestos de Fórmula (IA)

30 La actividad anti-VHB se determinó utilizando una línea de células transfectadas estables, HepG2.2.15. Se ha descrito que esta línea celular secreta unos niveles elevados relativamente uniformes de partículas de viriones del VHB, las cuales se ha demostrado que provocan una infección y enfermedad aguda y crónica en chimpancés.

Para el ensayo antivírico, las células se trataron dos veces durante tres días con el compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos por duplicado. Después de 6 días de tratamiento, la actividad antivírica se

determinó cuantificando el ADN del VHB purificado procedente de los viriones secretados utilizando PCR en tiempo real y una sonda y un conjunto de cebadores específicos para el VHB.

5 La actividad anti-VHB también se determinó utilizando la línea celular HepG2.117, una línea celular estable que produce VHB de forma inducida, la cual replica el VHB en ausencia de doxiciclina (sistema Tet-off). Para el ensayo antivírico, se indujo la replicación del VHB y a continuación se aplicó un tratamiento con el compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos por duplicado. Después de 3 días de tratamiento, la actividad antivírica se determinó cuantificando el ADN intracelular del VHB utilizando PCR en tiempo real y una sonda y un conjunto de cebadores específicos para el VHB.

10 La citotoxicidad de los compuestos se evaluó utilizando células HepG2, incubadas durante 4 días en presencia de los compuestos. La viabilidad de las células se evaluó utilizando un ensayo de resazurina. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1.

Co. N.º	CE ₅₀ de HepG2.2.15 (µM)	CE ₅₀ de HepG2.117 (µM)	CC ₅₀ de HepG2 4 días (µM)
1	0.014	0.10	>25
2	0.029	0.75	>25
3	0.015	0.040	>25
4	0.013	0.015	>25
5	0.056	0.099	>25
6	0.047	0.19	>25
7	0.21	0.058	>25
8	0.052	0.038	>25
9	0.17	0.20	>25
10	0.072	0.042	>25
11	0.050	0.096	>25
12	0.043	0.74	>25
13	0.033	>1	>25
14	0.030	0.038	>25
15	0.027	0.043	>25
16	0.048	0.040	>25
17	0.029	0.57	>25
18	0.054	0.37	>25
19	<0.004	0.002	>100
20	<0.004	0.002	>25
21	0.009	0.011	>25
22	0.010	0.008	>25
23	0.005	0.008	>25
24	0.020	0.024	>25
25		>1	>25

ES 2 670 571 T3

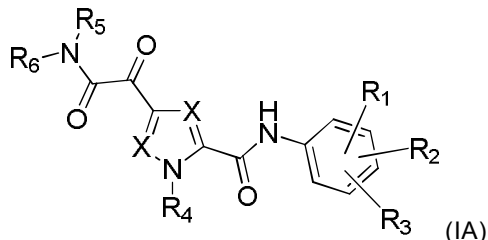
Co. N.º	CE ₅₀ de HepG2.2.15 (µM)	CE ₅₀ de HepG2.117 (µM)	CC ₅₀ de HepG2 4 días (µM)
26		0.070	>25
27		0.005	>25
28	<0.004	0.019	>25
29		0.014	>25
30	<0.004	0.003	>25
31	0.012	0.019	>25
32	<0.004	<0.004	>25
33		0.247	>25
34		0.009	>25
35		0.004	>25
36		<0.004	>25
37		0.002	>25
38		0.015	>25
39		0.006	>25
40		0.007	>25
41		0.003	>25
42		0.002	>25
43		0.003	>25
44		0.003	>25
45		0.006	>25
46		0.003	>25
47		<0.004	>25
48		0.022	>25
49		0.034	>25
50		0.004	>25
51		0.042	>25
52		0.067	>25
53		0.039	>25
54		0.010	>25
55		0.009	>25
56		0.005	>25
57		0.006	>25
58		0.006	>25
59		0.004	>25

ES 2 670 571 T3

Co. N.º	CE ₅₀ de HepG2.2.15 (µM)	CE ₅₀ de HepG2.117 (µM)	CC ₅₀ de HepG2 4 días (µM)
60		0.011	>25
61		0.12	>25
62		0.23	>25
63		0.21	>25
64		0.066	>25
65		0.16	>25
66		0.11	>25
67		0.094	>25
68		0.078	>25
69		0.049	>25
70		0.025	>25
71		0.024	>25
72		0.018	>25
73		0.017	>25
74		0.015	>25
75		0.014	>25
76		0.013	>25
77		0.012	>25
78		0.008	>25
79		0.008	>25
80		0.007	>25
81		0.012	>25
82		0.003	>25
83		0.006	11.8
84		0.003	21.9
85		0.014	>25
86		0.006	>25
89		0.008	>25
90		0.032	>25
91		0.30	>25
93		0.015	>25
94		0.004	>25
95		0.065	>25
96		0.006	>25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IA)



5 o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, donde:

cada X representa independientemente CR⁷;

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

R⁴ es hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

10 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₁-C₆ y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo constituido por O, S y N, estando dicho alquilo C₁-C₆ o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo constituido por fluoro, cicloalquilo C₃-C₄, -OR⁸, oxo, -CN, -C(=O)-OR⁸, -C(=O)-N(R⁸)₂ o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro;

15 cada R⁷ representa independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₄, -CN, fluoro, cloro, bromo o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro;

R⁸ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de estos.

20 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde R¹ se selecciona entre hidrógeno, fluoro, cloro, -CHF₂, -CN, -CF₃ o metilo.

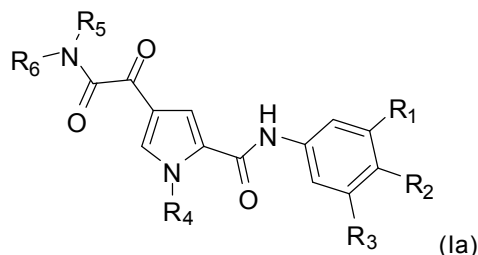
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde R⁴ es metilo.

25 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R⁶ es un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, estando tal anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre fluoro o alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro.

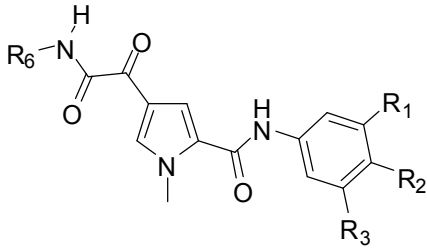
30 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R⁶ es un anillo saturado de 4 o 5 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, estando tal anillo saturado de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R⁶ es un alquilo C₁-C₆ ramificado opcionalmente sustituido con uno o más restos fluoro.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que tiene la Fórmula (Ia).



8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas que tiene la Fórmula (Ib).



(Ib)

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección provocada por el VHB en un mamífero.
- 5 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 y un portador farmacéuticamente aceptable.
11. Un producto que contiene (a) un compuesto de Fórmula (IA) según se define en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 8 y (b) otro inhibidor del VHB, como un preparado combinado para su uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento de infecciones provocadas por el VHB.