

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 401**

51 Int. Cl.:

**C07D 405/14** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2015 PCT/EP2015/052389**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15118057**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2015 E 15704502 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3102572**

54 Título: **Derivados de sulfamoilpirrolamida y su uso como medicamentos para el tratamiento de la Hepatitis B**

30 Prioridad:

**06.02.2014 EP 14154167**

**22.05.2014 EP 14169438**

**17.07.2014 EP 14177505**

**19.11.2014 EP 14193926**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.03.2019**

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)**  
**Eastgate Village, Eastgate**  
**Little Island, Co. Cork, IE**

72 Inventor/es:

**VANDYCK, KOEN;**  
**HACHÉ, GEERWIN YVONNE PAUL;**  
**LAST, STEFAAN JULIEN;**  
**ROMBOUTS, GEERT;**  
**VERSCHUEREN, WIM GASTON y**  
**RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 705 401 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 sulfamoilpirrolamida 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 virales se transcriben. Una vez encapsidado, el ARN pregenómico (ARNpg), el cual también codifica la proteína del núcleo 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.

La transmisión del virus de la hepatitis B se produce debido a la exposición a sangre o fluidos corporales infecciosos, ya que se ha detectado ADN vírico en la saliva, lágrimas y orina de portadores crónicos con una concentración elevada de ADN en suero.

20 Existe una vacuna eficaz y que se tolera bien, pero las opciones de tratamiento directo se limitan en la actualidad al interferón y los siguientes agentes antivíricos: tenofovir, lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina.

Además, se han identificado heteroarildihidropirimidinas (HAP) como una clase de inhibidores del VHB en cultivos tisulares y modelos con animales (*Weber et al., Antiviral Res. 54: 69-78*).

25 El documento WO2013/006394, publicado el 10 de enero de 2013, se refiere a una subclase de sulfamoilarilamidas que son activas contra el VHB.

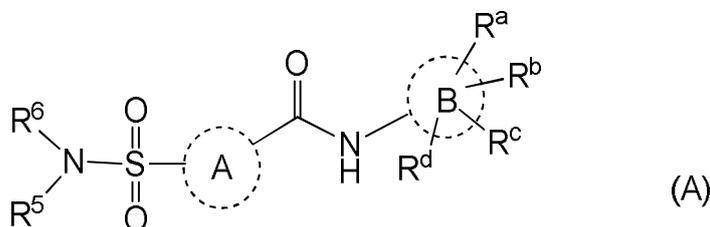
El documento WO2013/096744, publicado el 26 de junio de 2013, se refiere a compuestos que son activos contra el VHB.

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.

30 Se necesitan inhibidores del VHB adicionales que puedan resolver 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 (A)



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



 representa un heteroarilo de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

X representa CR<sup>7</sup>;

Y representa CR<sup>8</sup>;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por Hidrógeno, Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

10 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro y/u -OH;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro, Bromo o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

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

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

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

#### Definiciones

25 El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático monocíclico o policíclico que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno y uno o más heteroátomos, preferentemente de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente nitrógeno. Como bien saben los expertos en la técnica, los anillos heteroarilo tienen un carácter aromático menor que sus homólogos en los que todos los átomos son de carbono. De este modo, a los efectos de la presente invención, un grupo heteroarilo tan solo necesita tener cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo de acuerdo con la invención incluyen piridinilo opcionalmente sustituido.

Las expresiones "alquilo C<sub>1-x</sub>" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>" se pueden utilizar indistintamente.

30 La expresión "alquilo C<sub>1-3</sub>", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> donde n es un número comprendido entre 1 y 3. En el caso de que el alquilo C<sub>1-3</sub> esté acoplado a otro radical, se referirá a una Fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>. Los grupos alquilo C<sub>1-3</sub> comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. El alquilo C<sub>1-3</sub> 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.

El alquilo C<sub>1-4</sub>, 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 C<sub>1-3</sub>, butilo y similares.

40 El alquilo C<sub>1-6</sub> y alquilo C<sub>2-6</sub>, como grupo o parte de un grupo, definen radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 6 átomos de carbono o de 2 a 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos por alquilo C<sub>1-4</sub>, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

La expresión "alquilo C<sub>1-3</sub>", como grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical de Fórmula -OR<sup>c</sup> donde R<sup>c</sup> es alquilo C<sub>1-3</sub>. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo C<sub>1-3</sub> adecuados incluyen metilo (conocido también como metoxi), etilo (conocido también como etoxi), propilo (conocido también como propoxi) e isopropilo (conocido también como isopropoxi).

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

50 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, tetrahydro-2H-pirano, piperidino, tetrahydrofuranilo, morfolinilo, 1,1-dióxido de tiano y

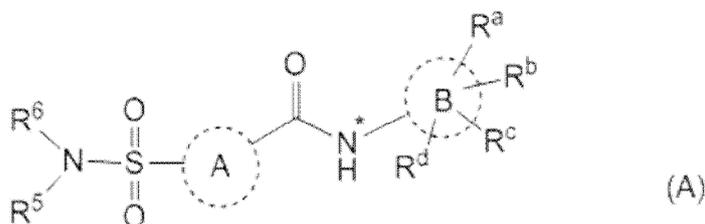
pirrolidinilo. Se prefieren los hidrocarburos cíclicos saturados con 3 o 4 átomos de carbono y 1 átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen oxetano y tetrahydrofuranilo.

Cabe destacar que pueden existir diferentes isómeros de los distintos heterociclos contenidos 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.

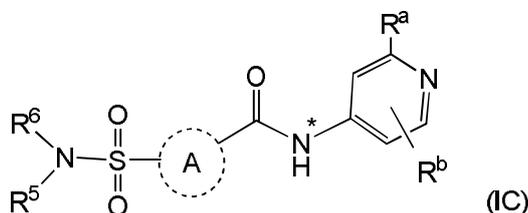
- 5 Los términos "halo" y "halógeno" son genéricos para Fluoro, Cloro, Bromo o Yodo. Los halógenos preferidos son Bromo, Fluoro y Cloro.

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.

- 10 El término  o "heteroarilo B" representa un heteroarilo de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Se prefieren los compuestos en los que un átomo de carbono de dicho heteroarilo B de 6 miembros está conectado con el átomo de nitrógeno (\*) representado en la Fórmula (A) que se indica continuación.



- 15 Las posiciones indicadas en el heteroarilo B (p. ej., *orto*, *meta* y/o *para*) se indican con relación al enlace que conecta el heteroarilo B con la estructura principal. En un ejemplo con relación a la posición de R<sup>a</sup> en *meta*, la ubicación se indica respecto al nitrógeno (\*) conectado a la estructura principal, según se muestra en la Fórmula (IC).



- 20 Cuando cualquier variable (p. ej., halógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>) aparezca más de una vez en cualquier constituyente, cada definición será independiente.

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

- 30 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, hidroxiaacético, 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.

- 35 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. Algunos ejemplos de tales formas son, p. ej., los hidratos, alcoholatos y similares.

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.

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.

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 máximo de un 100%, aún más concretamente que tienen un exceso estereoisomérico desde un 94% hasta un máximo de un 100% y, aún más concretamente, que tienen un exceso estereoisomérico desde un 97% hasta un máximo de 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.

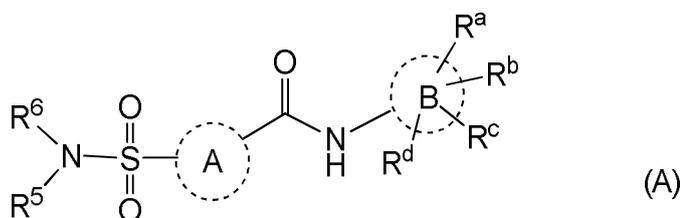
Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Algunos ejemplos de estos son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico 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 estereoméricas de Fórmula (A) 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.

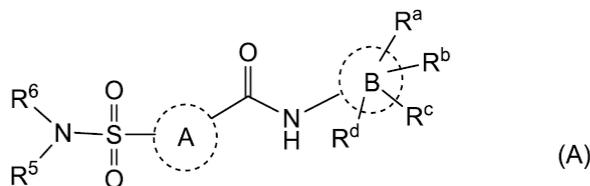
También se pretende que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que aparecen en los compuestos de la presente. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero que tienen diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin carácter limitante,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

#### Descripción detallada de la invención

Siempre que se utilicen posteriormente en la presente, se pretende que las expresiones "compuestos de Fórmula (A)"



o "compuestos de la presente" o expresiones similares incluyan los compuestos de Fórmula general (A), Fórmula (I), Fórmula (IA), Fórmula (IB), Fórmula (IC), Fórmula (ID), Fórmula (IE), así como también sales, formas estereoisoméricas y mezclas racémicas o cualesquiera subgrupos de estos.



La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (A)  
o un estereoisómero o una forma tautomérica de estos, donde:



5  representa un heteroarilo de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

X representa CR<sup>7</sup>;

Y representa CR<sup>8</sup>;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por Hidrógeno, Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

10 R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

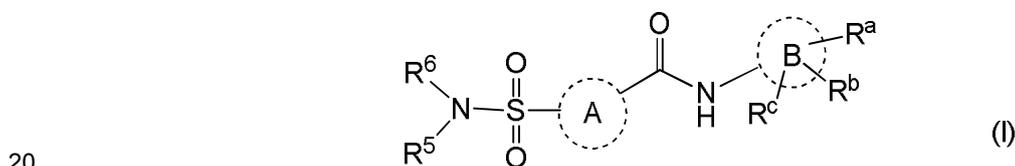
R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro y/u -OH;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro, Bromo o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

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



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



 representa un heteroarilo de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

X representa CR<sup>7</sup>;

25 Y representa CR<sup>8</sup>;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por Hidrógeno, Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

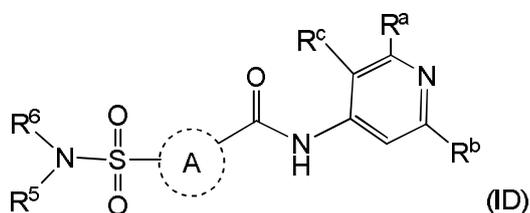
R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

5 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro y/u -OH;

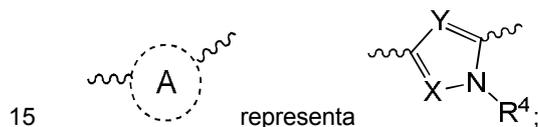
10 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro, Bromo o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (ID)



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



X representa CR<sup>7</sup>;

Y representa CR<sup>8</sup>;

R<sup>a</sup> se selecciona del grupo constituido por Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

20 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre Hidrógeno o Fluoro;

R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

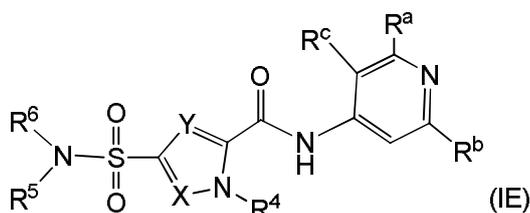
R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

25 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro y/u -OH;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IE)



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

X representa CR<sup>7</sup>;

Y representa CR<sup>8</sup>;

R<sup>a</sup> se selecciona del grupo constituido por Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

5 R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre Hidrógeno o Fluoro;

R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

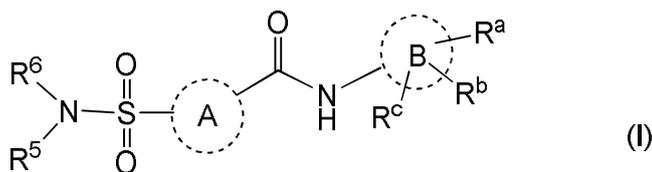
R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

10 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro y/u -OH;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I)



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



representa un heteroarilo de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

20 X representa CR<sup>7</sup>;

Y representa CR<sup>8</sup>;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por Hidrógeno, Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

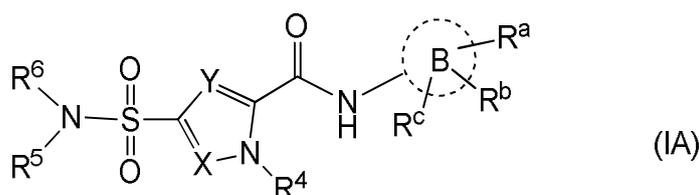
25 R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

30 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IA)



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



representa un heteroarilo de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

X representa CR<sup>7</sup>;

5 Y representa CR<sup>8</sup>;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por Hidrógeno, Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

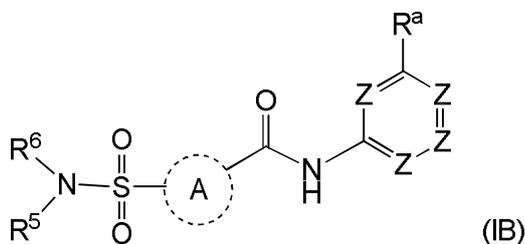
R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

10 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro;

15 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (IB)



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

20



X representa CR<sup>7</sup>;

Y representa CR<sup>8</sup>;

cada Z representa CR<sup>9</sup> o N, donde únicamente un grupo Z es N y donde R<sup>9</sup> es Fluoro o Hidrógeno;

25 R<sup>a</sup> se selecciona del grupo constituido por Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>4</sup> es Hidrógeno o -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

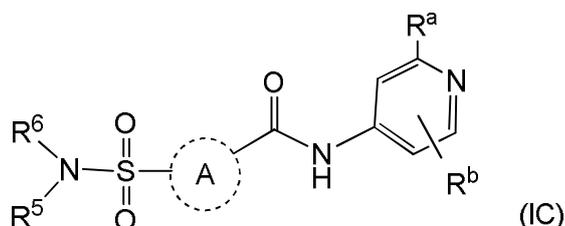
R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido

por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro o Cloro;

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

En una realización adicional, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (IC)



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



10 X representa CR<sup>7</sup>;

Y representa CR<sup>8</sup>;

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por Hidrógeno, Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

15 R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro;

20 y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En una realización, cada uno de los grupos R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se selecciona independientemente del grupo constituido por Hidrógeno, Fluoro, Cloro, -CN, -CF<sub>3</sub> y metilo. En una realización, R<sup>c</sup> es Hidrógeno.

25 En una realización adicional, R<sup>6</sup> contiene un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, más concretamente R<sup>6</sup> es un anillo saturado de 4 miembros que contiene un oxígeno, tal como un anillo saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otra realización, R<sup>6</sup> comprende un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro, o R<sup>6</sup> comprende un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> donde dicho cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> está sustituido con uno o más restos Fluoro o está sustituido con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con uno o más restos Fluoro. Más concretamente, R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> ramificado sustituido con uno o más restos Fluoro.

30

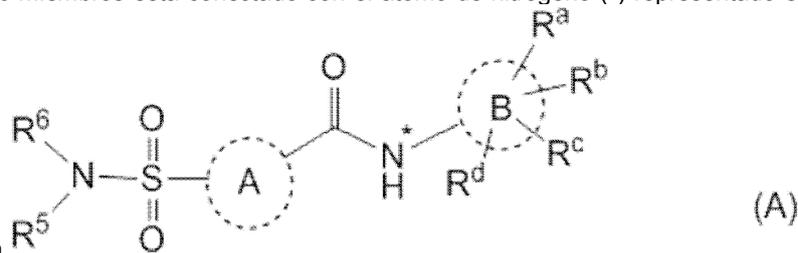
En una realización, R<sup>8</sup> representa Fluoro o Cloro.

En otra realización más, se describen compuestos de la presente invención en los que R<sup>4</sup> es metilo o etilo, preferentemente metilo.

35 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de Fórmula (A), Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) 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)  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_3$ , preferentemente metilo;  $R^6$  se selecciona del grupo constituido por alquilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro.
- (b)  $R^b$  es Hidrógeno o Fluoro.
- 5 (c)  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre Hidrógeno o Fluoro y  $R^a$  se selecciona del grupo constituido por Fluoro, Cloro,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$  y metilo.
- (d)  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente entre Hidrógeno o Fluoro y  $R^a$  se selecciona del grupo constituido por Fluoro, Cloro, Bromo,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CN$  y metilo.
- (e)  $R^b$  y  $R^c$  son ambos Hidrógeno y  $R^a$  es Cloro.
- (f)  $R^8$  representa Fluoro o Cloro.
- 10 (g)  $R^6$  comprende un alquilo  $C_3-C_6$  ramificado opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro, o donde  $R^6$  comprende un cicloalquilo  $C_3-C_6$  donde dicho cicloalquilo  $C_3-C_6$  está sustituido con uno o más restos Fluoro o sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con uno o más restos Fluoro, o donde  $R^6$  comprende un cicloalquilo  $C_3-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro y/o sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro.
- 15 (h)  $R^4$  es alquilo  $C_1-C_3$ , preferentemente metilo;  $R^6$  es alquilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro o un cicloalquilo  $C_3-C_6$  donde dicho cicloalquilo  $C_3-C_6$  está sustituido con uno o más restos Fluoro o sustituido con alquilo  $C_1-C_4$  sustituido con uno o más restos Fluoro; y  $R^7$  y  $R^8$  representan independientemente Hidrógeno, Fluoro o Cloro.

- 20 (i)  representa un heteroarilo de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, donde un átomo de carbono de dicho heteroarilo B de 6 miembros está conectado con el átomo de nitrógeno (\*) representado en la



Fórmula (A) que se indica continuación

- (j)  representa piridilo.

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

- 25 Los compuestos preferidos de acuerdo con la invención son los compuestos, o un estereoisómero o una forma tautomérica de estos, con una Fórmula como la que se representa 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 (A) 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 mezclar de forma íntima un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (A), según se especifica en la presente.
- 30
- 35

- Por consiguiente, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de estos se pueden formular en varias formas farmacéuticas con el fin de poderlos administrar. 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
- 40

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 puede 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, opcionalmente combinados 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 (A) 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 de 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 (A) 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 para 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 (A).

Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (A), según se especifican en la presente, se pueden utilizar como una medicina, en particular como una medicina para tratar o prevenir una infección provocada por el VHB. Dicho uso como una medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica a sujetos infectados con el VHB o a sujetos susceptibles de ser infectados con 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 de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 50 mg/kg o de aproximadamente 0.01 a 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 (A) o cualquier subgrupo de este, según se especifica 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 (A), 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 (A) 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 (A) 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 (A) 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 (A) o cualquier subgrupo de este con al menos cuatro agentes anti-VHB.

La expresión "agente anti-VHB" también incluye compuestos que son anticuerpos, proteínas o ácidos nucleicos terapéuticos ya sea en su forma natural o químicamente modificados y/o estabilizados. La expresión ácidos nucleicos terapéuticos incluye, sin carácter limitante, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, polinucleótidos de los cuales son ejemplos no limitantes los oligonucleótidos antisentido, miARN, ARNip, ARNh, vectores terapéuticos y componentes para la edición de ADN/ARN.

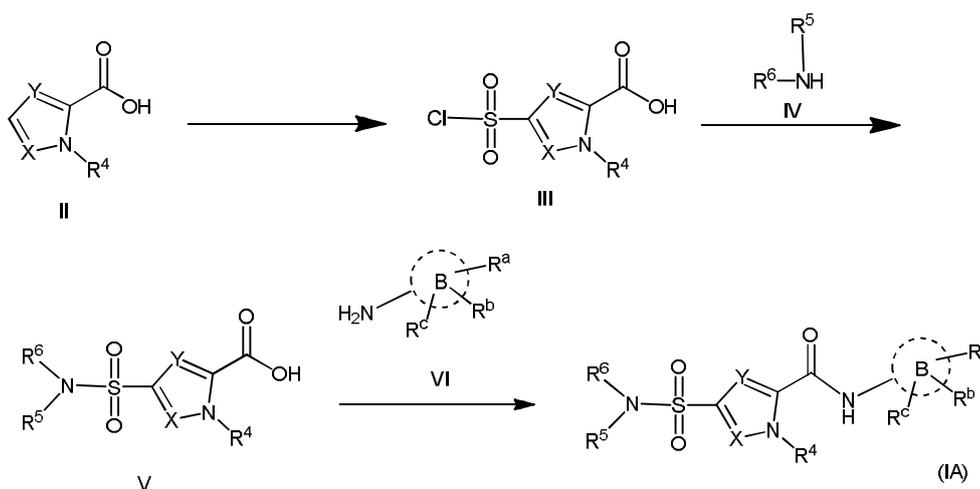
La expresión "agente anti-VHB" también incluye compuestos capaces de tratar una infección provocada por el VHB mediante inmunomodulación. Algunos ejemplos de inmunomoduladores son el interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferón- $\alpha$  pegilado o estimulantes del sistema inmunitario innato tales 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 (A), Fórmula (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE) o cualquier subgrupo de este, según se especifica 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- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferón- $\alpha$  pegilado, 3TC, adefovir o una combinación de estos, y un compuesto de Fórmula (A) o cualquier subgrupo de este se puede utilizar como una medicina en una terapia combinada.

Síntesis genérica:

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

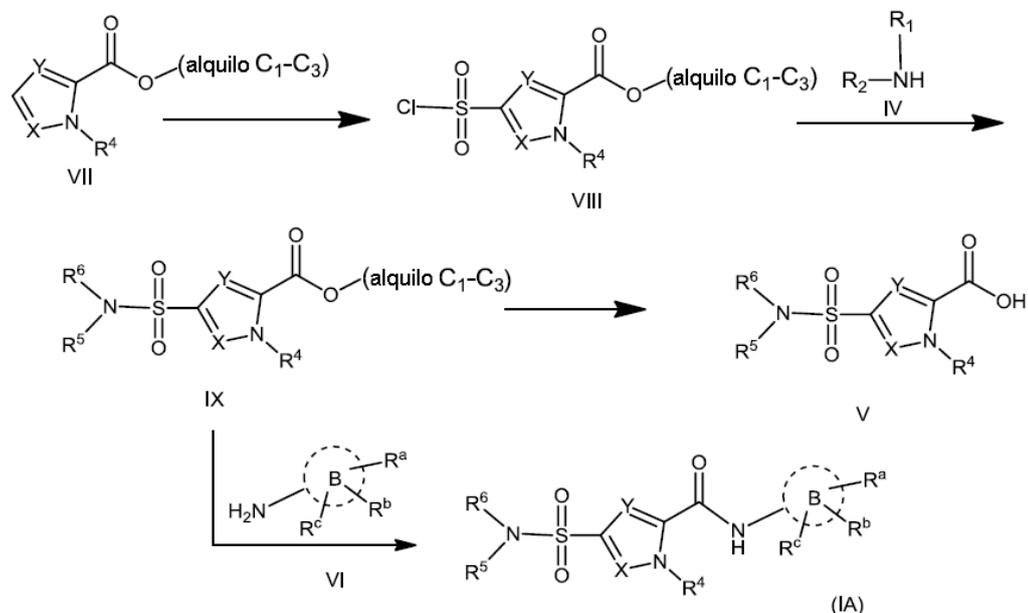
En los esquemas 1, 2 y 3 se describe una posible síntesis del compuesto de Fórmula general (IA). La clorosulfonación de un compuesto de Fórmula general (II), por ejemplo, por tratamiento con ácido clorosulfónico a, por ejemplo, 0 °C, cuando corresponda, seguida de la desactivación con agua, proporciona compuestos de Fórmula general (III). Se hace reaccionar el compuesto (III) con una amina de Fórmula general (IV), por ejemplo, en un disolvente orgánico como  $CH_2Cl_2$  en presencia de una base orgánica como trietilamina o DIPEA. El compuesto formado (V) se acopla con una amina de Fórmula general (VI) en presencia de un reactivo activante como, por ejemplo, HATU y una base orgánica como trietilamina o DIPEA, para proporcionar un compuesto de Fórmula general (IA). Como alternativa, el ácido de Fórmula general (V) se puede convertir en el cloruro de ácido correspondiente, por ejemplo, utilizando cloruro de oxalilo en  $CH_2Cl_2$ , con posterior reacción con una amina de Fórmula general (VI) en presencia de una base, por ejemplo, hidruro de sodio, para proporcionar un compuesto de Fórmula general (IA).



Esquema 1

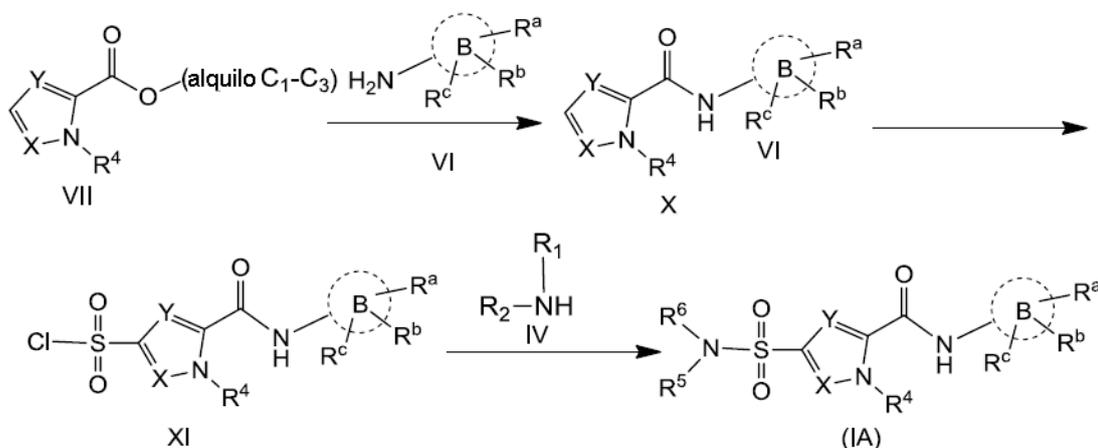
Como alternativa, según se describe en el esquema 2, un compuesto de Fórmula general (VII) se puede someter a una reacción de clorosulfonación, para proporcionar compuestos de Fórmula general (VIII), por ejemplo, por tratamiento con ácido clorosulfónico a, por ejemplo, 0 °C. En el caso de que el ácido sulfónico correspondiente se aisle como intermedio, este se puede convertir adicionalmente en el ácido clorosulfónico de Fórmula general (VIII), por ejemplo, por tratamiento con cloruro de tionilo a, por ejemplo, 80 °C. El acoplamiento de un compuesto de Fórmula general (VIII) con una amina de Fórmula general (IV), por ejemplo, en un disolvente orgánico como

5 acetonitrilo, posiblemente en presencia de una base orgánica como, por ejemplo, trietilamina o DIPEA, o una base inorgánica como, por ejemplo, bicarbonato de sodio, que proporciona un compuesto de Fórmula general (IX), con posterior hidrólisis del éster, por ejemplo, con LiOH en THF/H<sub>2</sub>O, y acidificación posterior, proporciona un compuesto de Fórmula general (V). El compuesto de Fórmula general (IX) se puede acoplar con una amina de Fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, lo cual provoca la formación de un compuesto de Fórmula general (IA).



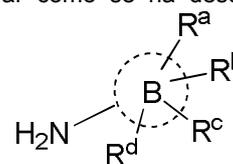
Esquema 2

10 Como alternativa, según se describe en el esquema 3, un compuesto de Fórmula general (VII) se puede acoplar con una amina de Fórmula general (VI) en presencia de una base como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, en un disolvente como, por ejemplo, THF, lo cual provoca la formación de un compuesto de Fórmula general (X). Un compuesto de Fórmula general (X) se puede someter a una reacción de clorosulfonación, para obtener compuestos de Fórmula general (XI), por ejemplo, por tratamiento con ácido clorosulfónico a, por ejemplo, 0 °C. El acoplamiento de un compuesto de Fórmula general (XI) con una amina de Fórmula general (IV), por ejemplo, en un disolvente orgánico como acetonitrilo, posiblemente en presencia de una base orgánica como, por ejemplo, trietilamina o DIPEA, o una base inorgánica como, por ejemplo, bicarbonato de sodio, proporciona un compuesto de Fórmula general (IA).



Esquema 3

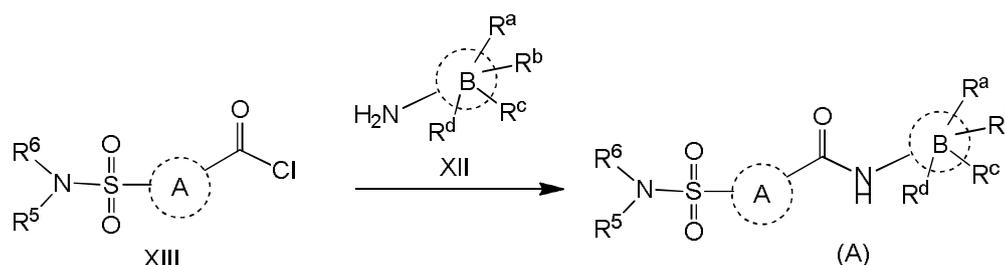
De forma similar, los compuestos de Fórmula general (A) se pueden preparar como se ha descrito para un



XII

compuesto de Fórmula general (IA), utilizando una amina de Fórmula general (XII) en lugar de una amina de Fórmula general (VI). En el caso de que  $R^a$ ,  $R^b$ ,  $R^c$  y  $R^d$  sean todos ellos distintos de hidrógeno, se prefiere el método mostrado en el esquema 4. Un cloruro de ácido de Fórmula general XIII, formado a partir de un ácido de Fórmula general (V), por ejemplo, por tratamiento con cloruro de oxalilo en  $CH_2Cl_2$ , se puede tratar con una mezcla de NaH y una amina de Fórmula (XII), lo cual provoca la formación de compuestos de Fórmula general (A).

5



Esquema 4

Procedimiento general de los métodos de LCMS

10 La medición de 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 especifica en los métodos respectivos. Cuando fue necesario, se incluyeron detectores adicionales (remítase a la tabla de los métodos a continuación).

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

20 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.

25 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/silice, "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.

Métodos de LCMS

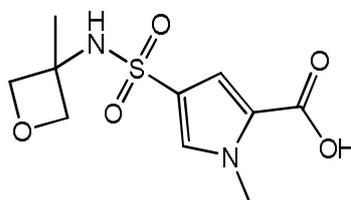
(El flujo se expresa en mL/min, la temperatura de la columna (T) en °C y el tiempo de análisis en minutos).

Código del método	Instru- mento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T de la col.	Tiempo de análisis
A	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95% de H <sub>2</sub> O + 5% de CH <sub>3</sub> CN  B: CH <sub>3</sub> 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

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T de la col.	Tiempo de análisis
B	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1*50 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95% de H <sub>2</sub> O + 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95% de H <sub>2</sub> O + 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Desde un 95% de A hasta un 0% de A en 2.5 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 ----- 55	3
D	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95% de H <sub>2</sub> O + 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> 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

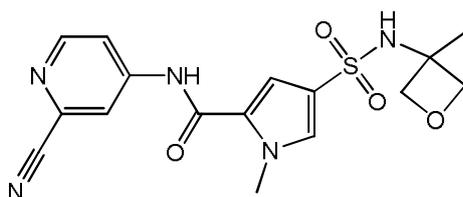
Síntesis de los compuestos:

Los puntos de fusión (PF) indicados en °C se refieren al máximo del pico observado en la calorimetría diferencial de barrido (CDB): desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min.

5 Síntesis del ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxílico

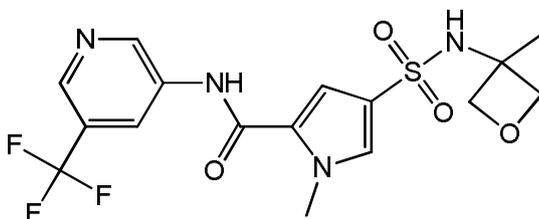
Se enfrió el ácido clorosulfónico (80 mL) hasta 0 °C y se añadió 1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (20 g, 143.73 mmol) gota a gota. Después de la adición, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla de hielo-agua agitada mecánicamente y de temperatura controlada (1500 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Se formó un precipitado blanco. La mezcla acuosa obtenida se extrajo utilizando diclorometano (3 x 500 mL). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(clorosulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (29.4 g) como un polvo blanco, el cual se utilizó como tal. El 4-(clorosulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (5 g, 1.04 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 mL), se añadió diisopropiletamina (9.06 mL, 52.6 mmol) seguida de 3-metil-3-oxetanamina (1.92 g, 22.1 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (250 mL) y este se lavó con HCl (2 x 150 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6.07 g) como un polvo beige, el cual se utilizó como tal. Método B; t<sub>R</sub>: 0.63 min. m/z : 287.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 288.1. El 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6.07 g, 21.05 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (60 mL). Se añadió hidróxido de litio (0.76 g, 31.58 mmol) en agua destilada (8 mL) y a continuación se añadió metanol (3 mL). La mezcla resultante se agitó durante 72 horas. A continuación, se concentró hasta que solo quedó agua y se añadió más agua destilada (15 mL). Después se neutralizó con ácido clorhídrico (1 M / ac. / 31.6 mL, 31.58 mmol). La mezcla resultante se extrajo utilizando 2-metiltetrahidrofurano (3 x 20 mL). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxílico (5.77 g) como un polvo de color blanco intenso, el cual se utilizó como tal. Método B; t<sub>R</sub>: 0.26 min. m/z : 273.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 274.1

Compuesto 1: N-(2-cianopiridin-4-il)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



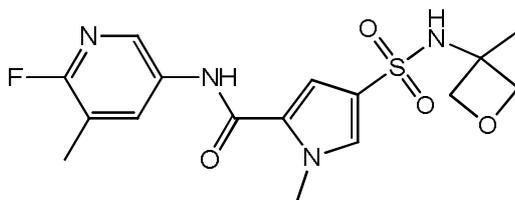
El ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxílico (200 mg, 0.729 mmol) se disolvió en DMF (1.7 mL) y se añadieron trietilamina (0.41 mL, 2.9 mmol) y HATU (360 mg, 0.95 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 4-aminopiridin-2-carbonitrilo (174 mg, 1.46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a 65 °C durante 42 horas. La mezcla se vertió sobre agua (50 mL) y los componentes orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 40 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100%) seguida de HPLC prep. (fase estacionaria: RP SunFire Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>OAc al 0.5% en agua + CH<sub>3</sub>CN al 10% en MeOH), para proporcionar el compuesto **1** (4.6 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.66 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.86 - 8.12 (m, 2 H), 8.26 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.68 (s. a., 1 H). Método A; t<sub>R</sub>: 1.22 min. m/z : 374.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 375.1.

Compuesto 2: 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-N-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirrol-2-carboxamida



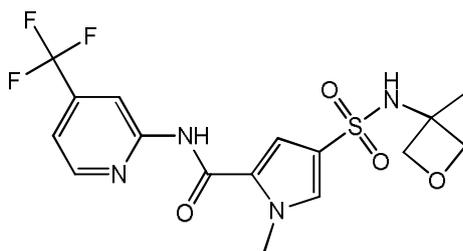
El compuesto **2** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **1**, utilizando 5-(trifluorometil)-3-aminopiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a 65 °C durante 4 horas. La mezcla se vertió sobre agua (50 mL), el precipitado formado se filtró y el sólido se lavó con agua y se recrystalizó en metanol/acetato de etilo (10 mL, 1:1). El sólido blanco se filtró, se lavó con metanol (2 x 3 mL) y se secó durante toda la noche en un horno de vacío para proporcionar el compuesto **2** (74 g) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.55 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.2 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.41 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 8.01 (s. a., 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 9.13 (s, 1 H), 10.55 (s. a., 1 H). Método B; t<sub>R</sub>: 0.84 min. m/z : 417.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 418.1.

Compuesto 3: N-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



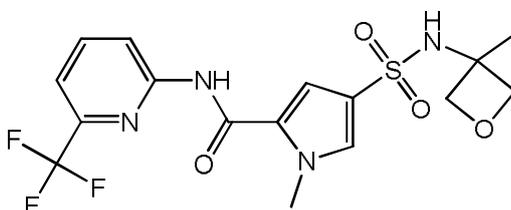
En un tubo, se introdujeron el ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxílico (0.2 g, 0.73 mmol) y HATU (0.29 g, 0.77 mmol). Se añadieron *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y diisopropiltilamina (0.38 mL, 2.19 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos y a continuación se añadió 5-amino-2-fluoro-3-picolina (0.18 g, 1.46 mmol) de una vez. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió a agua destilada (10 mL) con agitación. Se dejó que la mezcla resultante se agitara durante 1 hora y a continuación se extrajo utilizando 2-metiltetrahidrofurano (3 x 20 mL). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo obtenido se disolvió en diclorometano (3 mL) y se añadió directamente a un lecho de sílice. Este se purificó utilizando cromatografía en columna (elución en gradiente con EtOAc/heptano desde 0:100 hasta 100:0). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y se secaron adicionalmente al vacío a 55 °C, para proporcionar el compuesto **3** (230 mg) como un polvo blanco. Método B; t<sub>R</sub>: 0.75 min. m/z : 381.2 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 382.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 4.14 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.60 (d, J=5.9 Hz, 2 H), 7.36 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.84 - 8.09 (m, 1 H), 8.13 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 1 H), 8.23 - 8.38 (m, 1 H), 9.90 - 10.61 (m, 1 H).

Compuesto 4: 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-N-[4-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirrol-2-carboxamida



5 El compuesto **4** (79 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **3**, utilizando 2-amino-4-(trifluorometil)piridina en lugar de 5-amino-2-fluoro-3-picolina y agitando durante 24 horas en lugar de 2 horas. Método B;  $t_R$ : 0.91 min.  $m/z$ : 417.2 (M-H) Masa exacta: 418.1.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 4.13 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 4.61 (d,  $J=6.2$  Hz, 2 H), 7.34 - 7.53 (m, 1 H), 7.59 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.35 - 8.49 (m, 1 H), 8.59 - 8.73 (m, 1 H), 11.17 (s. a., 1 H).

Compuesto 5: 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-N-[6-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirrol-2-carboxamida



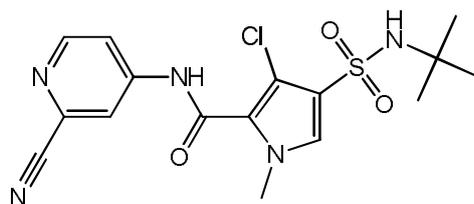
10 El compuesto **5** (27 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **3**, utilizando 2-amino-6-(trifluorometil)piridina en lugar de 5-amino-2-fluoro-3-picolina y agitando durante 24 horas en lugar de 2 horas. Método B;  $t_R$ : 0.90 min.  $m/z$ : 417.1 (M-H) Masa exacta: 418.1.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.56 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 4.13 (d,  $J=6.4$  Hz, 2 H), 4.61 (d,  $J=5.9$  Hz, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 3 H), 7.95 (s. a., 1 H), 8.08 (t,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 8.34 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 11.07 (s. a., 1 H).

Síntesis de 4-(tert-butilsulfamoil)-3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo:

15 Se añadió hidruro de sodio (3.46 g, 90.2 mmol, dispersión al 60% en aceite) en porciones durante un periodo de 10 minutos a una solución de 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (12 g, 75.2 mmol), yodometano (12.8 g, 90.2 mmol) y DMF (120 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo. Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (15.04 mL, 1 M) y se concentró. El residuo se disolvió en agua (100 mL)/acetato de etilo (300 mL).

20 La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (150 mL), se lavó con heptano (100 mL) y se concentró a 70 °C para obtener el 3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (12.0 g) como un líquido amarillo, el cual se utilizó como tal.  $^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 3.87 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 6.13 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H), 6.69 (d,  $J=2.9$  Hz, 1 H). El 3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5.0 g, 25.1 mmol) se añadió gota a gota al ácido clorosulfónico (11 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 2 horas. La mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla de hielo-agua agitada de temperatura controlada (200 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Se formó un precipitado blanco. La suspensión acuosa obtenida se extrajo utilizando diclorometano (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5.56 g) como un polvo de color verde claro, el cual se utilizó como tal.  $^1H$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$  ppm 3.94 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 7.46 (s, 1 H). El 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (4 g, 14.7 mmol) se dispersó en acetonitrilo (25 mL) y se añadió *tert*-butilamina (4388 mg, 58.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para obtener el 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (3.57 g) como un polvo blanco después de lavarlo disgregándolo en  $CH_2Cl_2$  y éter diisopropílico.  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 (s, 9 H), 3.82 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 7.35 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H).

Compuesto 6: 4-(tert-butilsulfamoil)-3-cloro-N-(2-cianopiridin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida

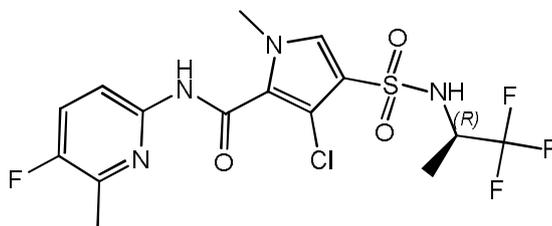


Se disolvieron 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (50 mg, 0.16 mmol) y 4-aminopiridin-2-carbonitrilo (0.021 g, 0.18 mmol) en THF (5 mL) y se enfriaron en un baño de hielo. A esto, se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (0.32 mL, 1 M, 0.32 mmol) durante un periodo de 5 minutos. Se dejó que la mezcla resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla resultante se desactivó utilizando cloruro de amonio (10 mL / ac. sat.). Esto se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente de heptano e *i*PrOH (desde 100:0 hasta 70:30). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante 24 horas para proporcionar el compuesto **6** (10 mg) como un polvo de color blanco intenso. Método B; *t*<sub>R</sub>: 0.91 min. *m/z*: 394.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 395.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 (s, 9 H), 3.79 (s, 3 H), 7.38 (s, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.90 (dd, *J*=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 8.20 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H), 8.63 (d, *J*=5.5 Hz, 1 H), 10.97 (s. a., 1 H).

#### Síntesis de 3-cloro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo

Se disolvió 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1 g, 3.68 mmol) en acetonitrilo caliente (5 mL), se añadieron tamices moleculares (aproximadamente 100 mg) y la mezcla de reacción se agitó. En un recipiente diferente, se disolvió (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (623 mg, 5.51 mmol) en acetonitrilo (5 mL) y se añadieron tamices moleculares (aproximadamente 100 mg). Esta suspensión se añadió a la mezcla de reacción y a continuación se añadió NaHCO<sub>3</sub> (926 mg, 11.0 mmol). El recipiente se cerró y se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc, para obtener 3-cloro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1.04 g) como un polvo blanco.

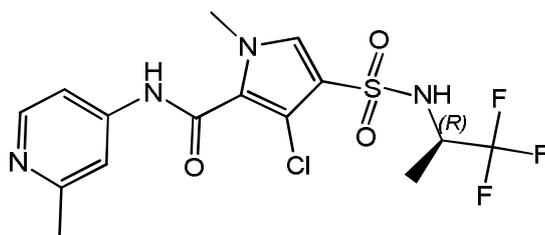
#### Compuesto **7**: 3-cloro-*N*-(5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



Se disolvieron 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina (0.559 mmol) y 3-cloro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0.43 mmol) en THF (10 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (1.29 mL, 1 M, 1.29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (ac.) (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. El producto obtenido se cristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó disgregándolo con éter diisopropílico y se secó, para proporcionar el compuesto **7** (83 mg) como un polvo blanco.

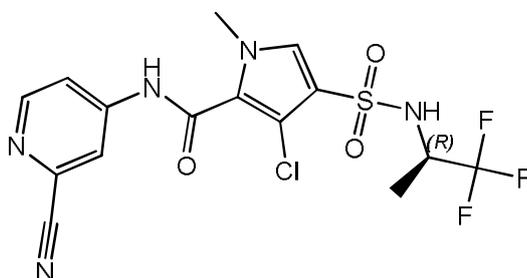
Método D; *t*<sub>R</sub>: 1.96 min. *m/z*: 441.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 442.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 2.41 (d, *J*=2.9 Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.88 - 4.01 (m, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.70 (t, *J*=9.0 Hz, 1 H), 7.98 (dd, *J*=9.0, 3.1 Hz, 1 H), 8.43 (s. a., 1 H), 10.68 (s, 1 H). PF: 173.1 °C.

#### Compuesto **8**: 3-cloro-1-metil-*N*-(2-metilpiridin-4-il)-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



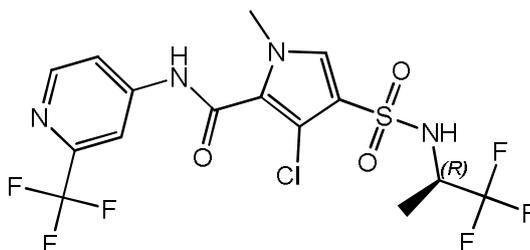
5 El compuesto **8** (148 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 4-amino-2-metilpiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método D;  $t_R$ : 1.61 min.  $m/z$  : 423.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 424.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.91 - 4.04 (m, 1 H), 7.46 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.35 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.49 (s. a., 1 H), 10.60 (s, 1 H). PF: 203.5 °C

Compuesto **9**: 3-cloro-N-(2-cianopiridin-4-il)-1-metil-4-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



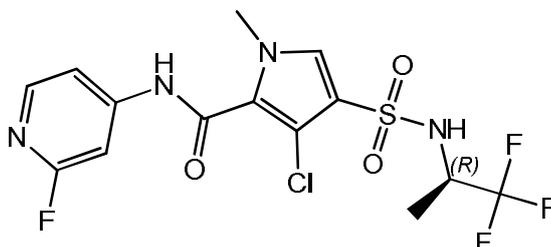
10 El compuesto **9** (132 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 4-amino-2-cianopiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método D;  $t_R$ : 1.72 min.  $m/z$  : 434.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 435.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.91 (dd, J=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.55 (s. a., 1 H), 8.66 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 11.03 (s. a., 1 H). PF: 190.8 °C.

15 Compuesto **10**: 3-cloro-1-metil-4-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-N-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]-1H-pirrol-2-carboxamida



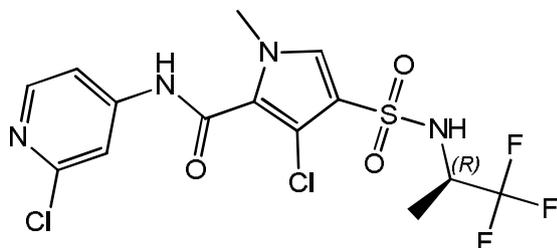
20 El compuesto **10** (109 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 4-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método D;  $t_R$ : 1.89 min.  $m/z$  : 477.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 478.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.93 - 4.06 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.90 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.54 (s. a., 1 H), 8.68 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 11.03 (s. a., 1 H).

Compuesto **11**: 3-cloro-N-(2-fluoropiridin-4-il)-1-metil-4-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



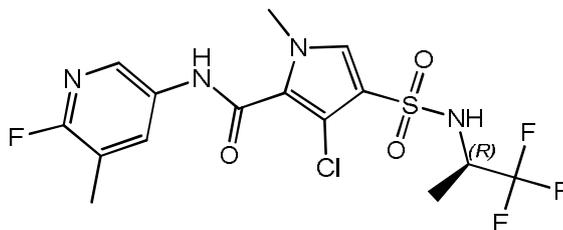
El compuesto **11** (143 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 4-amino-2-fluoropiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método D:  $t_R$ : 1.74 min.  $m/z$ : 427.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 428.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 1 H), 7.42 - 7.49 (m, 1 H), 7.49 - 7.55 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.17 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.53 (s. a., 1 H), 10.96 (s. a., 1 H). PF: 218.1 °C.

5 Compuesto **12**: 3-cloro-N-(2-cloropiridin-4-il)-1-metil-4-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **12** (122 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método D:  $t_R$ : 1.80 min.  $m/z$ : 443.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 444.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.96 - 4.05 (m, 1 H), 7.62 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.81 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.53 (s. a., 1 H), 10.89 (s. a., 1 H). PF: 214.8 °C.

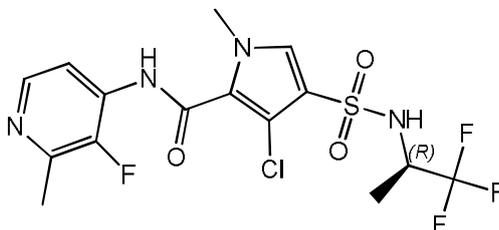
Compuesto **13**: 3-cloro-N-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)-1-metil-4-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **13** (152 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 6-fluoro-5-metilpiridin-3-amina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina.

20 Método D:  $t_R$ : 1.80 min.  $m/z$ : 441.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 442.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.90-4.10 (m, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.11 (dd, J=8.9, 1.9 Hz, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 10.54 (s, 1 H).

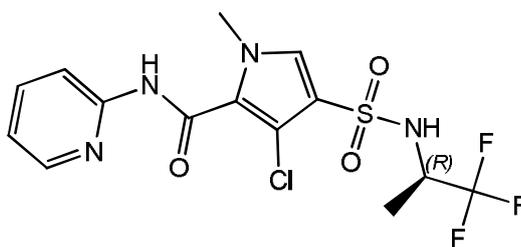
Compuesto **14**: 3-cloro-N-(3-fluoro-2-metil-4-piridil)-1-metil-4-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)pirrol-2-carboxamida



25 El compuesto **14** (63 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 3-fluoro-2-metilpiridin-4-amina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina.

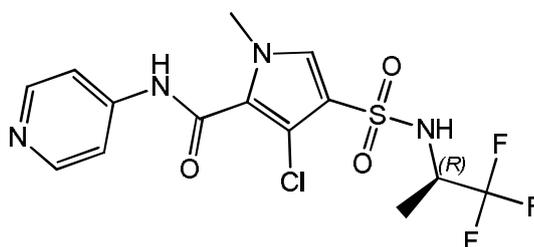
Método B:  $t_R$ : 0.92 min.  $m/z$ : 441.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 442.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.46 (d, J=3.3 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.90 - 4.05 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.91 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 10.30 (s. a., 1 H). PF: 197.8 °C.

Compuesto **15**: 3-cloro-1-metil-N-(2-piridil)-4-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)pirrol-2-carboxamida



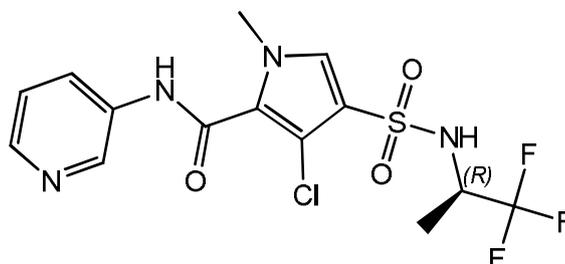
5 El compuesto **15** (94 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 2-aminopiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 0.92 min.  $m/z$ : 409.2 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 410.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.89 - 4.00 (m, 1 H), 7.18 (ddd, J=7.4, 4.8, 1.0 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.34 - 8.41 (m, 1 H), 8.45 (s. a., 1 H), 10.56 (s, 1 H). PF: 195.2 °C.

Compuesto 16: 3-cloro-1-metil-N-(4-piridil)-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **16** (63 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 4-aminopiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 0.82 min.  $m/z$ : 409.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 410.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.90-4.10 (m, 1 H), 7.62 - 7.72 (m, 3 H), 8.49 (m, J=6.2 Hz, 3 H), 10.70 (s, 1 H). PF: 259.3 °C.

Compuesto 17: 3-cloro-1-metil-N-(3-piridil)-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **17** (76 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 3-aminopiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 0.81 min.  $m/z$ : 409.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 410.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 7.40 (dd, J=8.3, 4.5 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.06 - 8.16 (m, 1 H), 8.34 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1 H), 8.48 (s. a., 1 H), 8.85 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 10.54 (s, 1 H). PF: 196.6 °C.

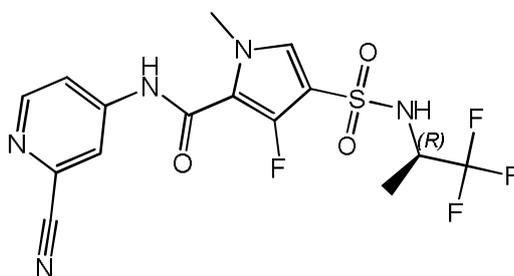
20 Síntesis de 3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (6.99 g, 183 mmol) en porciones a 3-fluoro-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (CAS: 168102-05-4, comercializado por aurum pharmatech; Q-4357, 23.9 g, 152 mmol) y yodometano (25.9 g, 183 mmol) en DMF (238 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 se disolvió en agua/EtOAc. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (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 proporcionar 3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo como un aceite transparente (14.0 g). Se añadió ácido clorosulfónico (9.97 g, 85.6 mmol) disuelto en diclorometano (50 mL) a 3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (14.0 g, 81.5 mmol) disuelto en diclorometano (250 mL) en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. Los cristales de color beige claro formados se separaron por filtración y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C, para proporcionar el ácido 5-etoxycarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico (14.3 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.72 (s, 3 H), 4.23 (c, J=7.0 Hz, 2 H), 7.02 (d, J=5.1 Hz, 1 H). Método D:  $t_R$ : 0.88 min.  $m/z$ : 250.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 251.0. Se agitaron el ácido 5-

etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico (20.3 g, 80.7 mmol) y  $\text{SOCl}_2$  (80 mL, 1.1 mol) durante 2 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró. El sólido de color verde oscuro obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (18.9 g) como unos cristales de color amarillo claro, los cuales se utilizaron como tales.

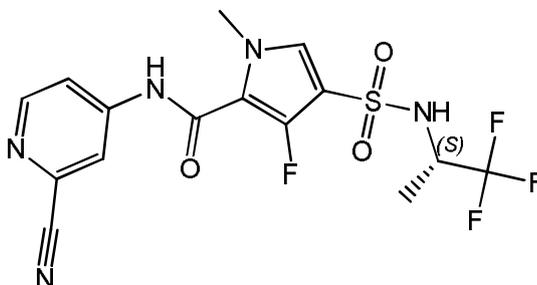
El 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (18.9 g, 70.1 mmol), (2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (11.89 g, 105.2 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (17.7 g, 210 mmol), acetonitrilo (150 mL, 2871 mmol) y tamices moleculares de 4Å (15.00 g) se calentaron a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2x) utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano, para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo como un polvo blanco, el cual se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C (19.1 g en total). Método D:  $t_R$ : 1.77 min. m/z: 345.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 346.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.15 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.90 - 4.03 (m, 1 H), 4.28 (c, J=7.2 Hz, 2 H), 7.60 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=8.8 Hz, 1 H).

**Compuesto 18:** *N*-(2-cianopiridin-4-il)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



A 3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (128 g, 0.37 mmol) y 4-aminopiridin-2-carbonitrilo (57.2 g, 0.48 mmol) disueltos en THF anhidro (20 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (1.5 mL, 1 M, 1.478 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y se agitó adicionalmente durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL), se diluyó con salmuera (50 mL) y se extrajo de nuevo con EtOAc (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo (disuelto en 1 mL de DMF) se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un cartucho Reveleris de 120 g con un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo sólido se cristalizó en metanol caliente (20 mL) al añadir agua. Los cristales de color amarillo claro se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **18** (47 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 7.62 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=5.7, 2.2 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.60 - 8.69 (m, 2 H), 10.72 (s, 1 H). Método D:  $t_R$ : 1.70 min. m/z: 418.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 419.1.

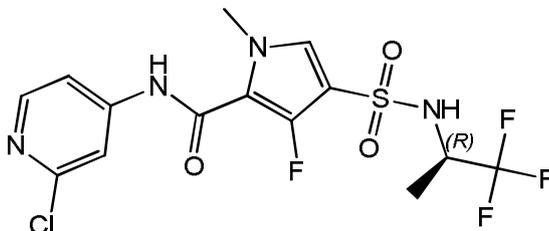
**Compuesto 19:** *N*-(2-cianopiridin-4-il)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



Se calentaron el ácido 5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico (4.33 g, 17.2 mmol) y cloruro de tionilo (50 mL) a 80 °C durante 60 minutos. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (50 mL), se añadió DIPEA (8.9 mL, 51.7 mmol) y a continuación (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (2.92 g, 25.9 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (200 mL), se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 5 hasta un 100% de EtOAc en heptano, para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (810 mg) como un semisólido de color marrón claro. El compuesto **19** (121 mg) se preparó de un

modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1S)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo. Método D:  $t_R$ : 1.70 min.  $m/z$ : 418.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 419.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.18 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 7.62 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.91 (dd,  $J=5.7, 2.2$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.60 - 8.69 (m, 2 H), 10.71 (s, 1 H).

Compuesto **20**: *N*-(2-cloro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



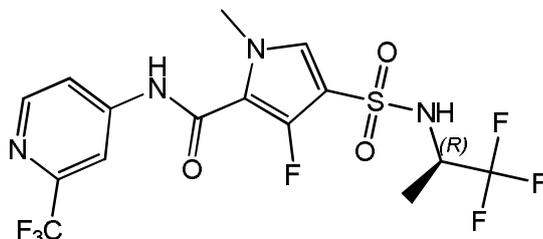
El compuesto **20** (131 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método D:  $t_R$ : 1.76 min.  $m/z$ : 427.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 428.0. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.18 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 7.82 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.30 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 8.64 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

#### Síntesis alternativa del compuesto **20**:

Se disolvió 3-fluoropirrol-2-carboxilato de etilo ([168102-05-4], 61.2 g, 389.45 mmol) en THF (860 mL) y la mezcla se agitó mecánicamente. Se añadió carbonato de cesio (272.8 g, 837.3 mmol) mientras se agitaba y a continuación se añadió yodometano (118.9 g, 837.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió más carbonato de cesio (126.9 g, 389.45 mmol) y yodometano (55.28 g, 389.5 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas más. La mezcla se filtró y el filtrado obtenido se concentró para proporcionar 3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (66.3 g) como un aceite de color marrón, el cual se utilizó como tal en el siguiente paso. Se añadió en porciones ácido clorosulfónico (4.95 mL, 1.75 g/mL, 74.53 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) a una solución de 3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (12.15 g, 70.98 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 15 minutos mientras se continuó enfriando. Los cristales de color beige se separaron por filtración, se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL) y se secaron durante toda la noche al vacío a 55 °C para proporcionar el ácido 5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico como un polvo de color beige (14.2 g), el cual se utilizó como tal (esta reacción se llevó a cabo una segunda vez en condiciones similares). Se disolvió el ácido 5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico (24.2 g, 96.4 mmol) en cloruro de tionilo (80 mL, 1103 mmol) y esto se agitó durante 3 horas a 80 °C. La mezcla se concentró y coevaporó dos veces utilizando tolueno (2 X 150 mL). El sólido de color verde oscuro se disolvió en diclorometano (150 mL) y se añadieron 100 g de dicalite. Se concentró esta suspensión y el polvo blanco obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una carga en seco y una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para proporcionar 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (25.5 g) como un sólido de color amarillo pálido, el cual se utilizó como tal en el siguiente paso. En un tubo resistente a la presión, se introdujeron acetonitrilo (0.4 L), (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (7841 mg, 69.34 mmol) y tamices moleculares de 4Å (10000 mg). La suspensión se agitó durante 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (17000 mg, 63.04 mmol) y bicarbonato de sodio (15887 mg, 189.1 mmol), y el tubo resistente a la presión se cerró y se agitó en un baño de aceite a 85 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró en un filtro de vidrio y se concentró al vacío. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100) para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (19.4 g), el cual se utilizó como tal en el siguiente paso. Método D:  $t_R$ : 1.77 min.  $m/z$ : 345.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 346.06. En un matraz, se introdujeron 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (19.4 g, 56.0 mmol) y 4-amino-2-cloropiridina (7922 mg, 61.6 mmol) y estos se disolvieron en tetrahidrofurano (500 mL). El matraz se purgó con nitrógeno, se cerró con un septum y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (140.1 mL, 1 M en THF, 140.1 mmol) durante un periodo de dos minutos. La mezcla resultante se agitó durante 2 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó utilizando cloruro de amonio (ac. / sat. / 500 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 250 mL). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Se añadió dicalite (100 g) al filtrado y esta suspensión se concentró al vacío. El polvo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una carga en seco y una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío. Justo antes de que el compuesto solidificara en el evaporador rotatorio, se añadió éter dietílico (250 mL) y se formó un precipitado blanco. La suspensión obtenida se agitó durante 18 horas, se recogió sobre un filtro y se secó en un horno de vacío a 55 °C durante 16 horas. A continuación, se añadió éter diisopropílico (250 mL) y la suspensión obtenida se agitó durante 18 horas y se recogió sobre un filtro. A continuación, se añadió éter dietílico (250 mL) y la suspensión obtenida se agitó durante 7 horas, se filtró y se lavó con éter dietílico. El polvo de color blanco intenso obtenido se secó en un

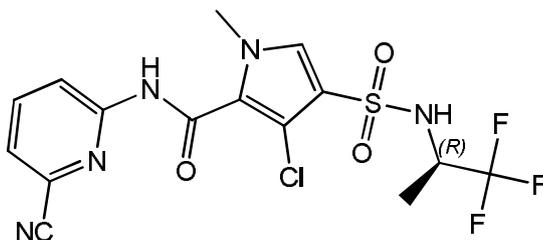
horno de vacío a 55 °C durante 18 horas, para proporcionar el compuesto **20** (15 g) como un polvo de color blanco intenso. Método B:  $t_R$ : 0.93 min.  $m/z$ : 427.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 428.03. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 191.98 °C.  $[\alpha]_{589}^{20} = -29.8^\circ$  (c 0.775% p/v, DMF). <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=6.9 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.94 - 4.04 (m, 1 H), 7.59 (d, J=4.2 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.6 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.56 (s, 1 H).

5 Compuesto 21: 3-fluoro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]pirrol-2-carboxamida



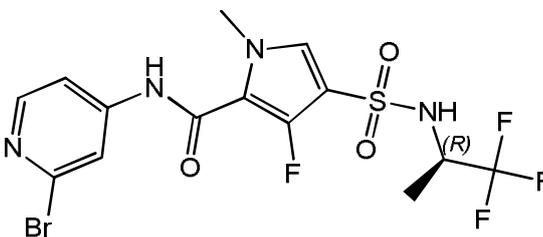
10 El compuesto **21** (125 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 4-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método D:  $t_R$ : 1.85 min.  $m/z$ : 461.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 462.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.93 - 4.05 (m, 1 H), 7.61 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=5.5, 1.8 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.61 - 8.69 (m, 2 H), 10.72 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 208.1 °C.

Compuesto 22: 3-cloro-N-(6-ciano-2-piridil)-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



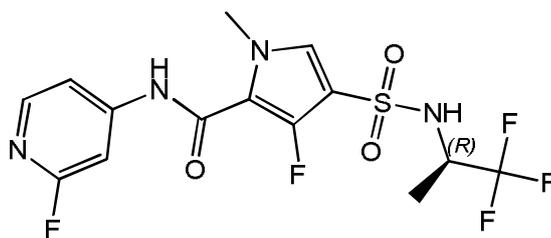
15 El compuesto **22** (85 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 6-aminopicolinonitrilo en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 0.97 min.  $m/z$ : 434.1 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 435.8. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.95 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.82 (dd, J=7.5, 0.7 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J=8.6, 7.5 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J=8.6, 0.7 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=6.4 Hz, 1 H), 11.16 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 223.0 °C.

Compuesto 23: N-(2-bromo-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



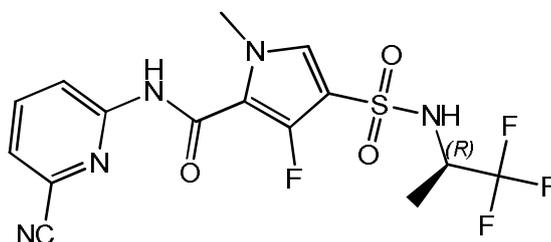
25 El compuesto **23** (152 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 2-bromopiridin-4-amina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método D:  $t_R$ : 1.80 min.  $m/z$ : 473.2 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 474.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 7.60 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.56 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 193.4 °C.

Compuesto 24: 3-fluoro-N-(2-fluoro-4-piridil)-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



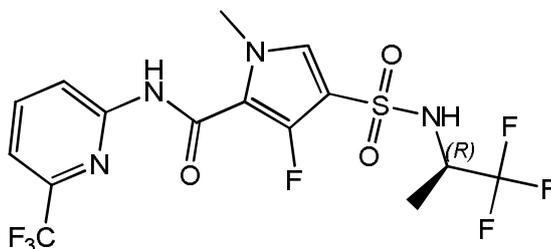
5 El compuesto **24** (95 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 2-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método D:  $t_R$ : 1.71 min.  $m/z$ : 411.3 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 412.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 7.46 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.52 (dt, J=5.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.67 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 204.4 °C.

Compuesto **25**: N-(6-ciano-2-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)pirrol-2-carboxamida



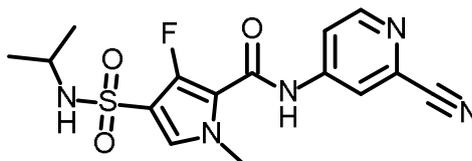
10 El compuesto **25** (24 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 6-aminopicolinonitrilo en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método D:  $t_R$ : 1.80 min.  $m/z$ : 418.3 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 419.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.90 - 4.01 (m, 1 H), 7.57 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.79 (dd, J=7.5, 0.7 Hz, 1 H), 8.07 (dd, J=8.5, 7.6 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J=8.6, 0.7 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.86 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 197.6 °C.

15 Compuesto **26**: 3-fluoro-1-metil-4-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-N-[6-(trifluorometil)-2-piridil]pirrol-2-carboxamida



20 El compuesto **26** (153 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 2-amino-6-(trifluorometil)piridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método D:  $t_R$ : 2.01 min.  $m/z$ : 461.3 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 462.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.89 - 4.01 (m, 1 H), 7.56 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.65 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 8.12 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 8.34 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.84 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 197.2 °C.

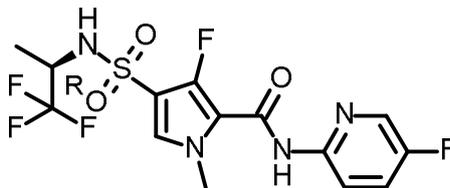
Compuesto **27**: N-(2-ciano-4-piridil)-3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



25 Se preparó 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo de un modo similar al 3-fluoro-1-metil-4-(((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)pirrol-2-carboxilato de etilo utilizando isopropilamina en lugar de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

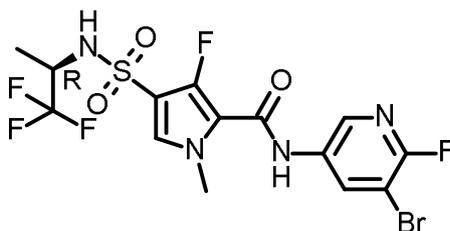
El compuesto **27** (137 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo. Método B:  $t_R$ : 0.81 min.  $m/z$ : 364 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 365.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.05 (d,  $J=6.4$  Hz, 6 H), 3.26 - 3.41 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.54 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.63 (d,  $J=7.3$  Hz, 1 H), 7.91 (dd,  $J=5.6, 2.1$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 8.62 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 10.67 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 207.7 °C.

Compuesto **28**: 3-fluoro-*N*-(5-fluoro-2-piridil)-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



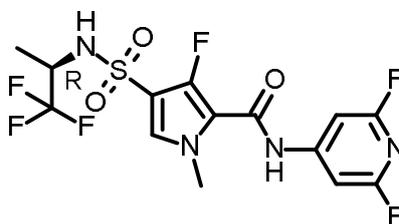
El compuesto **28** (126 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 2-amino-5-fluoropiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método D:  $t_R$ : 1.82 min.  $m/z$ : 413.4 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 412.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.89 - 4.02 (m, 1 H), 7.55 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.79 (td,  $J=8.7, 3.2$  Hz, 1 H), 8.12 (dd,  $J=9.2, 4.2$  Hz, 1 H), 8.38 (d,  $J=3.1$  Hz, 1 H), 8.58 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 10.38 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 160.9 °C.

Compuesto **29**: *N*-(5-bromo-6-fluoro-3-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



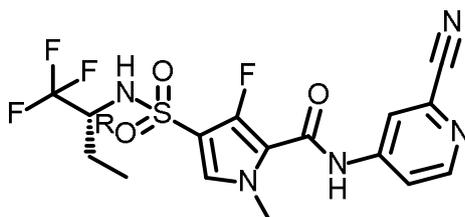
El compuesto **29** (143 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 5-amino-3-bromo-2-fluoropiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método D:  $t_R$ : 1.93 min.  $m/z$ : 488.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 490.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.18 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 7.58 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 8.46 (dd,  $J=2.3, 1.7$  Hz, 1 H), 8.56 (dd,  $J=8.0, 2.3$  Hz, 1 H), 8.63 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 10.37 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 257.8 °C.

Compuesto **30**: *N*-(2,6-difluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **30** (128 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 2,6-difluoropiridin-4-amina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método D:  $t_R$ : 1.90 min.  $m/z$ : 429.3 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 430.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.18 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.93 - 4.05 (m, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.63 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 8.66 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 10.87 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 224.7 °C.

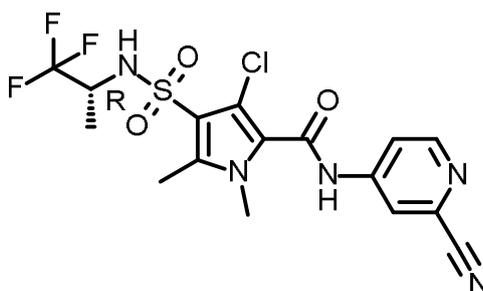
Compuesto **31**: *N*-(2-ciano-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Se preparó 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo de un modo similar al 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo, utilizando (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-butilamina en lugar de (*2R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

- 5 El compuesto **31** (46 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo. Método D:  $t_R$ : 1.79 min.  $m/z$ : 434.4 ( $M+H$ )<sup>+</sup> Masa exacta: 433.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.80 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H), 1.43 - 1.56 (m, 1 H), 1.63 - 1.74 (m, 1 H), 3.71 - 3.80 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.60 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 7.92 (dd,  $J=5.6, 2.1$  Hz, 1 H), 8.22 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.59 - 8.65 (m, 2 H), 10.70 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 218.2 °C.

Compuesto **32**: 3-cloro-*N*-(2-ciano-4-piridil)-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

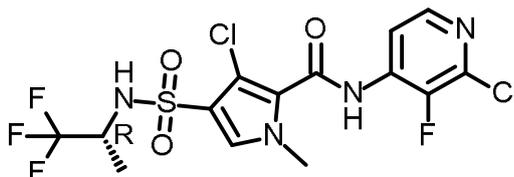


- 15 Se añadió 1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (2.5 g, 15 mmol) gota a gota al ácido clorosulfónico (10 mL, 150 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua-hielo (200 mL) y a continuación se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para obtener un polvo de color púrpura claro, el cual se descompuso con el tiempo para obtener un polvo pegajoso oscuro. Este se disolvió en SOCl<sub>2</sub> (8 mL, 110 mmol) y se agitó durante 1 hora a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en columna en un cartucho Reveleris de 120 g utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 50% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron a sequedad para proporcionar 4-clorosulfonil-1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (600 mg) como un polvo blanco. El 4-clorosulfonil-1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (600 mg, 2.26 mmol) se disolvió en ACN (4 mL), se anhidrizó con tamices moleculares y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (1.39 g, 16.5 mmol). Se disolvió (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (766 mg, 6.77 mmol) en ACN (1 mL) y se anhidrizó con tamices moleculares. Las dos suspensiones se combinaron y se calentaron a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y la masa retenida en el filtro se lavó con acetonitrilo. Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (600 mg) como un polvo pegajoso incoloro.
- 20
- 25
- 30 El 1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (400 mg, 1.17 mmol) se disolvió en HOAc (10 mL) y se añadió NCS (156 mg, 1.17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar un producto crudo, el cual se purificó de nuevo utilizando cromatografía en columna de gel de sílice empleando metanol en DCM desde un 0.1 hasta un 0.5% para obtener 3-cloro-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (177 mg). Método D:  $t_R$ : 1.89 min.  $m/z$ : 375 ( $M-H$ )<sup>-</sup> Masa exacta: 376.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.12 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 1.30 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H), 2.48 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.82 - 3.94 (m, 1 H), 4.29 (c,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 8.42 (s. a., 1 H).

- 40 Se disolvieron 3-cloro-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (88 mg, 0.23 mmol) y 4-aminopiridin-2-carbonitrilo (33.4 mg, 0.28 mmol) en THF (10 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio (0.7 mL, 1 M, 0.7 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (5 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa

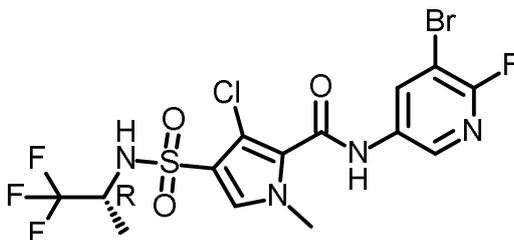
con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice (EtOAc en heptano desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar un polvo blanco. Se llevó a cabo una segunda purificación mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD, 10  $\mu$ m, 30x150 mm, fase móvil: solución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto **32** (29 mg) como un polvo blanco. Método B:  $t_R$ : 0.93 min. m/z: 448 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 449.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 2.48 - 2.52 (m, 3 H), 3.65 (s, 3 H), 3.94 (septuplete,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 7.91 (dd,  $J=5.6, 2.1$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.45 (s. a., 1 H), 8.65 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 11.05 (s. a., 1 H).

Compuesto **33**: 3-cloro-N-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



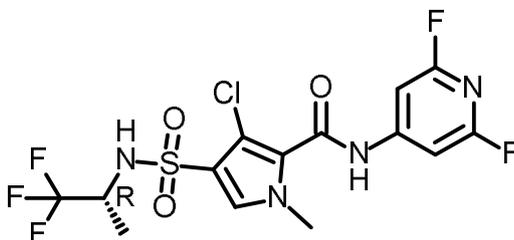
El compuesto **33** (95 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 1.04 min. m/z: 463 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 462.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.08 (t,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 8.23 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 8.54 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 10.64 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 199.5 °C.

Compuesto **34**: N-(5-bromo-6-fluoro-3-piridil)-3-cloro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **34** (121 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 5-amino-3-bromo-2-fluoropiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 1.07 min. m/z: 505 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 506.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.46 - 8.49 (m, 1 H), 8.52 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 8.58 (dd,  $J=8.1, 2.4$  Hz, 1 H), 10.71 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 213.3 °C.

Compuesto **35**: 3-cloro-N-(2,6-difluoro-4-piridil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



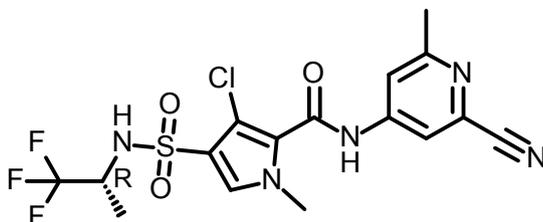
El compuesto **35** (79 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 4-amino-2,6-difluoropiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 1.05 min. m/z: 445 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 446.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.89 - 4.09 (m, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 8.56 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 11.18 (s. a., 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 219.5 °C.

#### Síntesis de 4-amino-6-metilpiridin-2-carbonitrilo

Se disolvió 6-metil-4-nitropiridin-2-carbonitrilo (500 mg, 3.06 mmol) en MeOH (50 mL), se añadió Pt/C al 5% (0.61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche en atmósfera de hidrógeno a 50 °C. El sólido se

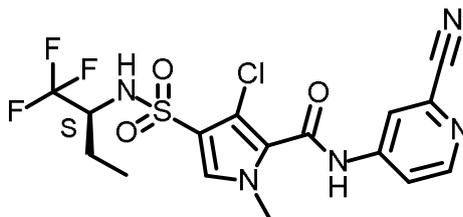
separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El sólido residual de color marrón se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 4-amino-6-metilpiridin-2-carbonitrilo como un polvo de color amarillo (115 mg).

5 Compuesto 36: 3-cloro-*N*-(2-ciano-6-metil-4-piridil)-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **36** (133 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 4-amino-6-metilpiridin-2-carbonitrilo en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 0.99 min.  $m/z$ : 448 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 449.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 2.51 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.80 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.02 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.54 (s. a., 1 H), 10.93 (s. a., 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 210.6 °C.

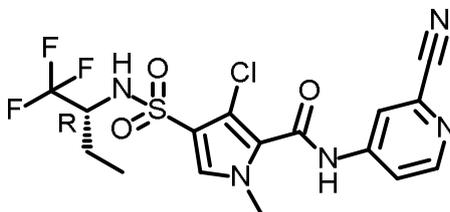
Compuesto 37: 3-cloro-*N*-(2-ciano-4-piridil)-1-metil-4-[[*(1S)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



15 Se preparó 3-cloro-1-metil-4-[[*(1S)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo de un modo similar al 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo, utilizando (*S*)-1-trifluorometilpropilamina en lugar de (*2R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

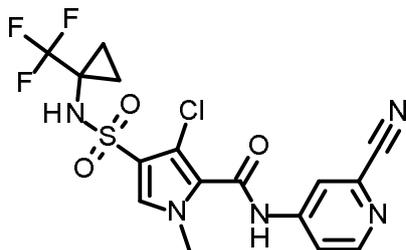
20 El compuesto **37** (16 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **9**, utilizando 3-cloro-1-metil-4-[[*(1S)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo. Método D:  $t_R$ : 1.80 min.  $m/z$ : 450.4 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 449.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.81 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H), 1.45 - 1.59 (m, 1 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 4 H), 7.71 (s, 1 H), 7.92 (dd,  $J=5.6, 2.1$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.53 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 8.65 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 11.00 (s, 1 H).

Compuesto 38: 3-cloro-*N*-(2-ciano-4-piridil)-1-metil-4-[[*(1R)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



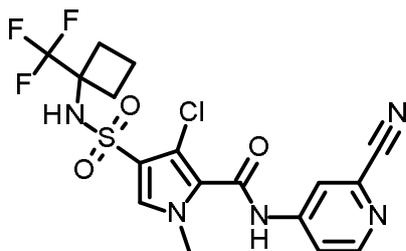
25 Se preparó 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo de un modo similar al 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo, utilizando (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-butilamina en lugar de (*2R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

30 El compuesto **38** (22.4 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **9**, utilizando 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo. Método D:  $t_R$ : 1.80 min.  $m/z$ : 450.4 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 449.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.81 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H), 1.45 - 1.59 (m, 1 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 3.73 - 3.82 (m, 4 H), 7.71 (s, 1 H), 7.92 (dd,  $J=5.6, 2.1$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.53 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 8.65 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 11.00 (s, 1 H).

Compuesto 39: 3-cloro-N-(2-ciano-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

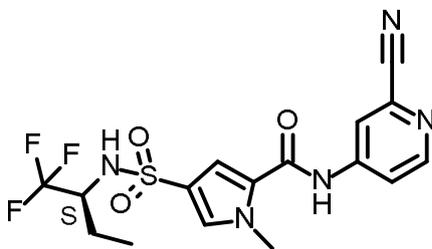
Se preparó 3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo de un modo similar al 3-cloro-1-metil-4-[[1-(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo, utilizando 1-(trifluorometil)ciclopropanamina en lugar de (2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

El compuesto **39** (104 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **9**, utilizando 3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-cloro-1-metil-4-[[1-(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo. Método B:  $t_R$ : 0.91 min.  $m/z$ : 448 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 447.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.06 - 1.30 (m, 4 H), 3.79 (s, 3 H), 7.72 (s, 1 H), 7.91 (dd,  $J=5.9, 2.2$  Hz, 1 H), 8.20 - 8.21 (m, 1 H), 8.64 - 8.67 (m, 1 H), 9.09 (s. a., 1 H), 11.05 (s. a., 1 H).

Compuesto 40: 3-cloro-N-(2-ciano-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

Se preparó 3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo de un modo similar al 3-cloro-1-metil-4-[[1-(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo, utilizando 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina en lugar de (2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

El compuesto **40** (124 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **9**, utilizando 3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-cloro-1-metil-4-[[1-(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo. Método B:  $t_R$ : 0.97 min.  $m/z$ : 462 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 461.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.82 (quintuplete,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 2.24 - 2.36 (m, 2 H), 2.40 - 2.49 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.75 (s, 1 H), 7.93 (dd,  $J=5.7, 2.0$  Hz, 1 H), 8.22 (dd,  $J=2.2, 0.7$  Hz, 1 H), 8.66 (d,  $J=5.1$  Hz, 1 H), 8.70 (s. a., 1 H), 11.06 (s. a., 1 H).

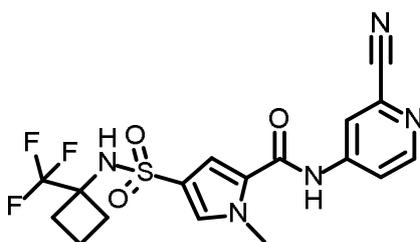
Compuesto 41: N-(2-ciano-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(1*S*)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

Se disolvió 4-(clorosulfonyl)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (1500 mg, 6.31 mmol) en ACN (18 mL) en un tubo resistente a la presión y esto se anhidrizó con tamices moleculares en polvo (4Å) durante un periodo de 30 minutos. En otro tubo, se introdujeron (S)-1-trifluorometilpropilamina (1.2 g, 9.5 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (1.59 g, 19 mmol) y esto se dispersó en acetonitrilo (2 mL) y se anhidrizó con tamices moleculares en polvo (4Å) durante un periodo de 30 minutos. Esto se añadió al tubo resistente a la presión, el cual se purgó con nitrógeno, se tapó y se agitó en una placa calefactora a 80 °C durante 48 horas. Debido a una fuga en el tubo resistente a la presión, el disolvente se evaporó completamente. Se añadió más (S)-1-trifluorometilpropilamina (1.00 g, 7.87 mmol) y ACN (20 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se tapó y se agitó en una placa calefactora a 80 °C durante 18 horas. La

mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM (2 x 30 mL). Los filtrados combinados se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptano desde un 0 hasta un 70%) para proporcionar 1-metil-4-[[[(1S)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1.35 g) como un sólido blanco.

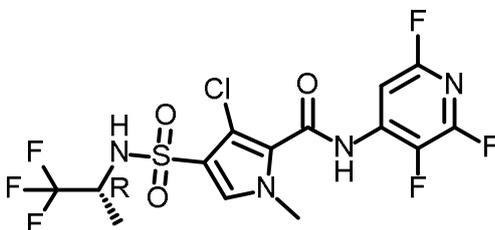
- 5 El compuesto **41** (155 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **9**, utilizando 1-metil-4-[[[(1S)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-cloro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo. Método B:  $t_R$ : 0.93 min.  $m/z$ : 416 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 415.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.68 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.34 - 1.51 (m, 1 H), 1.55 - 1.71 (m, 1 H), 3.68 - 3.84 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.47 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J=5.9, 2.2 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.70 (s, 1 H).

Compuesto **42**: N-(2-ciano-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



- 15 El compuesto **42** (52 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **41**, utilizando 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina en lugar de (S)-1-trifluorometilpropilamina. Método B:  $t_R$ : 0.94 min.  $m/z$ : 428 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 427.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.67 - 1.89 (m, 2 H), 2.23 - 2.36 (m, 2 H), 2.37 - 2.47 (m, 2 H), 3.95 (s, 3 H), 7.48 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.98 (dd, J=5.9, 2.2 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.62 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.73 (s, 1 H).

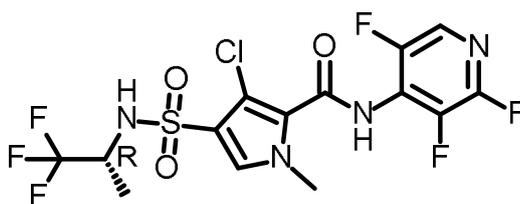
Compuesto **43**: 3-cloro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-N-(2,3,6-trifluoro-4-piridil)pirrol-2-carboxamida



- 20 Se disolvió 3-cloro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (2 g, 5.56 mmol) en THF (5 mL). Se añadió LiOH (666 mg, 27.8 mmol) disuelto en agua (5 mL) y a continuación MeOH (10 mL) para obtener una mezcla de reacción homogénea. Esto se agitó durante 1 hora a 50 °C. Los componentes volátiles se eliminaron hasta agua. Se añadió HCl (25 mL, 1 M ac.) y el compuesto precipitado se separó por filtración, se lavó disgregándolo con DIPE (3 X 15 mL) y se secó en un horno de vacío para proporcionar el ácido 3-cloro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (1.18 g)

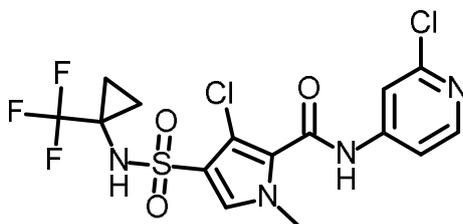
- 25 El ácido 3-cloro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (100 mg, 0.3 mmol) se disolvió en DCM (5 mL), se añadió cloruro de oxalilo (87  $\mu$ L, 0.9 mmol) y a continuación DMF (2.3  $\mu$ L, 0.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno (2 X 20 mL) y a continuación se disolvió de nuevo en THF (1 mL) y se añadió a una solución que contenía 4-amino-2,3,6-trifluoropiridina (88.5 mg, 0.60 mmol) en THF (5 mL) tratada con hidruro de sodio (13.7 mg, 0.60 mmol) y agitada previamente durante 30 minutos. Esta mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl (sat., 5 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **43** (88 mg) como un polvo blanco después de lavarlo disgregándolo con DIPE. Método B:  $t_R$ : 1.10 min.  $m/z$ : 463 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 464.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92 - 4.10 (m, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.78 (d, J=3.5 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.95 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 216.5 °C.

- 40 Compuesto **44**: 3-cloro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-N-(2,3,5-trifluoro-4-piridil)pirrol-2-carboxamida



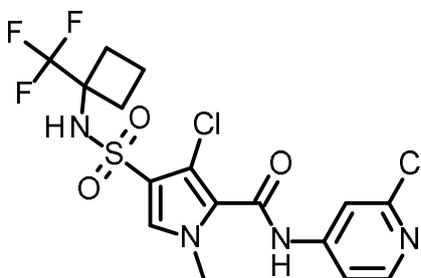
El compuesto **44** (58 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **43**, utilizando 2,3,5-trifluoro-4-piridinamina en lugar de 4-amino-2,3,6-trifluoropiridina. Método B:  $t_R$ : 0.95 min.  $m/z$ : 463 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 464.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.52 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.91 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 177.9 °C.

**Compuesto 45:** 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



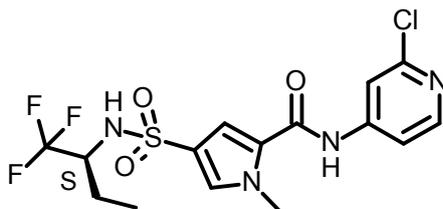
El compuesto **45** (220 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **39**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B:  $t_R$ : 0.96 min.  $m/z$ : 457 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 456.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.13 - 1.22 (m, 4 H), 3.78 (s, 3 H), 7.62 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.81 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 10.88 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 208.8 °C.

**Compuesto 46:** 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **46** (391 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **40**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B:  $t_R$ : 1.02 min.  $m/z$ : 471 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 470.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.75 - 1.89 (m, 2 H), 2.25 - 2.35 (m, 2 H), 2.40 - 2.49 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.63 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.82 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.65 (s, 1 H), 10.90 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 219.6 °C.

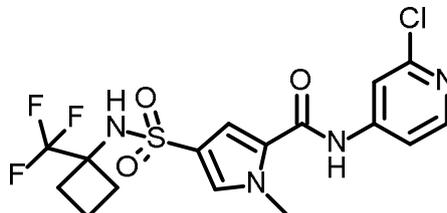
**Compuesto 47:** N-(2-cloro-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(1S)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **47** (52 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **41**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. El compuesto **47** se cristalizó en MeOH añadiendo agua lentamente. Método B:  $t_R$ : 0.97 min.  $m/z$ : 425 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 424.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.69 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.36 - 1.50 (m, 1 H), 1.58 - 1.72 (m, 1 H), 3.66 - 3.83 (m, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 7.45 (d, J=2.0 Hz, 1

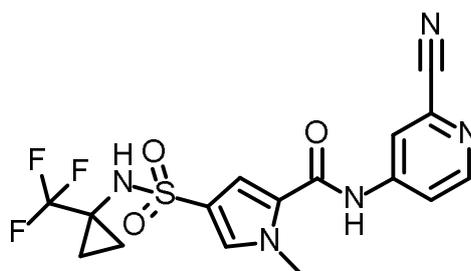
H), 7.67 - 7.71 (m, 2 H), 7.90 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.53 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 251.3 °C.

Compuesto 48: *N*-(2-cloro-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



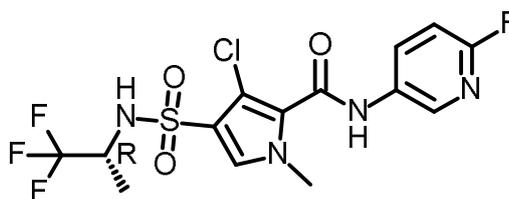
- 5 El compuesto **48** (57 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **42**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. El compuesto **48** se cristalizó en MeOH añadiendo agua lentamente. Método B:  $t_R$ : 0.99 min.  $m/z$ : 437 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 436.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.70 - 1.87 (m, 2 H), 2.22 - 2.37 (m, 2 H), 2.39 - 2.47 (m, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 7.46 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.67 - 7.71 (m, 2 H), 7.90 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 10.56 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 257.2 °C.

Compuesto 49: *N*-(2-ciano-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



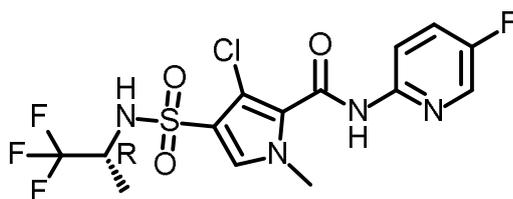
- 15 El compuesto **49** (125 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **41**, utilizando 1-(trifluorometil)ciclopropanamina en lugar de (*S*)-1-trifluorometilpropilamina. Método B:  $t_R$ : 0.88 min.  $m/z$ : 414 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 413.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.11 - 1.21 (m, 4 H), 3.93 (s, 3 H), 7.41 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 10.68 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 261.4 °C.

Compuesto 50: 3-cloro-*N*-(6-fluoro-3-piridil)-1-metil-4-[[1(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



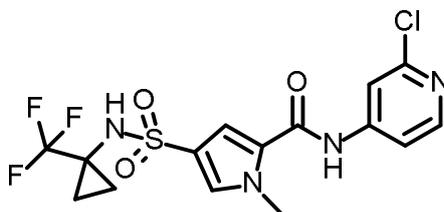
- 20 El compuesto **50** (87 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **43**, utilizando 5-amino-2-fluoropiridina en lugar de 4-amino-2,3,6-trifluoropiridina. Método B:  $t_R$ : 0.88 min.  $m/z$ : 427 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 428.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.91 - 4.05 (m, 1 H), 7.22 (dd, J=8.8, 3.1 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.18 - 8.29 (m, 1 H), 8.44 - 8.58 (m, 2 H), 10.62 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 219.3 °C.

25 Compuesto 51: 3-cloro-*N*-(5-fluoro-2-piridil)-1-metil-4-[[1(*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



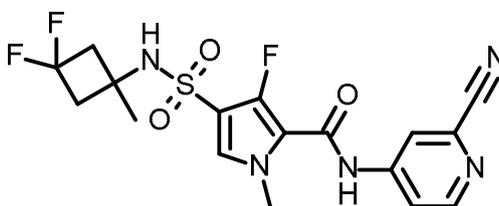
El compuesto **51** (4.8 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **43**, utilizando 2-amino-5-fluoropiridina en lugar de 4-amino-2,3,6-trifluoropiridina. Método B:  $t_R$ : 0.97 min.  $m/z$ : 427 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 428.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.88 - 4.04 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.81 (td, J=8.7, 3.1 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J=9.1, 4.1 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=3.1 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=31.5 Hz, 1 H), 10.75 (s, 1 H).

Compuesto **52**: N-(2-cloro-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



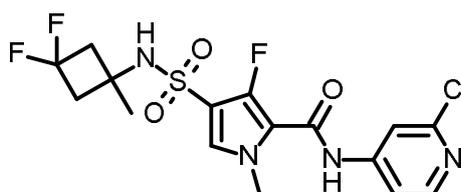
El compuesto **52** (111 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **49**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. El compuesto **52** se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10  $\mu$ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, ACN). Método B:  $t_R$ : 0.93 min.  $m/z$ : 423 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 422.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.05 - 1.24 (m, 4 H), 3.92 (s, 3 H), 7.39 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.77 (s. a., 1 H), 10.51 (s. a., 1 H).

Compuesto **53**: N-(2-ciano-4-piridil)-4-[[3,3-difluoro-1-metilciclobutil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **53** (33 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 4-[[3,3-difluoro-1-metilciclobutil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-fluoro-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo y utilizando 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina en lugar de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina y calentando a reflujo durante 2 horas en lugar de durante toda la noche durante la síntesis de 4-[[3,3-difluoro-1-metilciclobutil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo. Método D:  $t_R$ : 1.74 min.  $m/z$ : 428 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 427.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H), 2.52 - 2.60 (m, 2 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 7.59 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 8.63 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.68 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 153.2 °C.

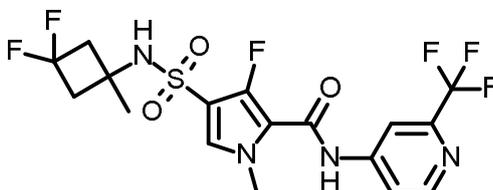
Compuesto **54**: N-(2-cloro-4-piridil)-4-[[3,3-difluoro-1-metilciclobutil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **54** (101 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **53**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.78 min.  $m/z$ : 437 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 436.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H), 2.52 - 2.61 (m, 2 H), 2.82 - 2.96 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.57 (d,

$J=4.6$  Hz, 1 H), 7.61 (dd,  $J=5.6, 1.9$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.30 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 10.55 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 183.7 °C.

Compuesto 55: 4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metil-*N*-[2-(trifluorometil)-4-piridil]pirrol-2-carboxamida



5

El compuesto **55** (79 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **53**, utilizando 4-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.89 min.  $m/z$ : 471 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 470.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H), 2.52 - 2.61 (m, 2 H), 2.82 - 2.96 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 7.58 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.90 (dd,  $J=5.5, 1.8$  Hz, 1 H), 8.20 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.65 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 10.69 (s, 1 H).

10

#### Síntesis del clorhidrato de 3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina

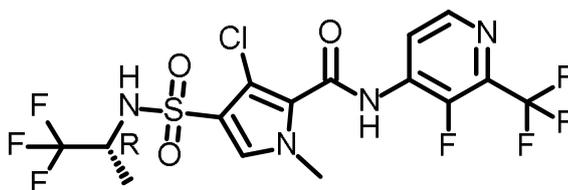
Se disolvió el ácido 3-fluoro-2-trifluorometilisonicotínico (1.07 g, 5.11 mmol) en alcohol *tert*-butílico (50 mL). Se añadieron Et<sub>3</sub>N (0.78 mL, 5.62 mmol) y azida difenilfosforílica (1.12 mL, 5.21 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para proporcionar *N*-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-4-piridil]carbamato de *tert*-butilo (1.20 g) como un aceite transparente. Método B:  $t_R$ : 1.11 min.  $m/z$ : 281 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 280.1.

15

El *N*-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-4-piridil]carbamato de *tert*-butilo (1.20 g, 4.28 mmol) se disolvió en DCM (20 mL). Se añadió HCl (6 M en *i*PrOH) (20 mL, 120 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se coevaporó con tolueno (2 X 30 mL) para obtener el clorhidrato de 3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina como un polvo blanco. (812 mg).

20

Compuesto 56: 3-cloro-*N*-[3-fluoro-2-(trifluorometil)-4-piridil]-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **56** (118 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 3-fluoro-2-(trifluorometil)piridin-4-amina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 1.07 min.  $m/z$ : 497 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 496.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  1.19 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.99 (dd,  $J=15.2, 7.7$  Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.39 (t,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 8.48 - 8.60 (m, 2 H), 10.73 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 202.6 °C.

25

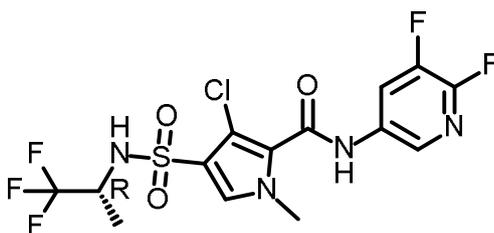
#### Síntesis de 5,6-difluoropiridin-3-amina

Se disolvió 2,3-difluoro-5-nitropiridina (250 mg, 1.56 mmol) en MeOH (20 mL), se añadió Pd/C (al 10%) (166 mg, 0.16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad para proporcionar 5,6-difluoropiridin-3-amina como un aceite de color marrón.

30

Compuesto 57: 3-cloro-*N*-(5,6-difluoro-3-piridil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

35

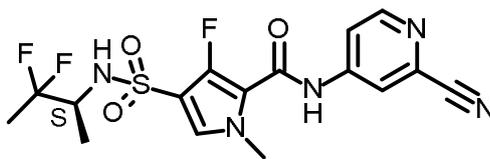


El compuesto **57** (145 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 5,6-difluoropiridin-3-amina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 0.98 min.  $m/z$ : 445 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 446.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.97 (d,  $J=7.5$  Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.25 - 8.38 (m, 2 H), 8.51 (s. a., 1 H), 10.78 (s. a., 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 185.5 °C.

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

Se disolvieron ácido (S)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (39 g, 206 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (24 g, 246 mmol), HATU (117 g, 308 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (66.3 g, 513 mmol) 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 retenida sobre el filtro se lavó con agua (1 L) y se secó para obtener *N*-[(1S)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (36 g) como un polvo blanco. El *N*-[(1S)-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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener *N*-[(1S)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (22 g) como un polvo blanco. A una solución enfriada (-78 °C) de *N*-[(1S)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (12 g, 64.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar *N*-[(1S)-2,2-difluoro-1-metilpropil]carbamato de *tert*-butilo (5.8 g) como un sólido de color amarillo pálido. El *N*-[(1S)-2,2-difluoro-1-metilpropil]carbamato de *tert*-butilo (5.8 g, 27.7 mmol) se disolvió en EtOAc (100 mL). Se burbujeó HCl (g) a su través durante 30 minutos y a continuación se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida para proporcionar el clorhidrato de (2S)-3,3-difluorobutan-2-amina (3.8 g). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8.69 (s. a., 3H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 1.72 (t,  $J=19.7$  Hz, 3H), 1.28 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H).

#### Compuesto 58: *N*-(2-ciano-4-piridil)-4-[[1(S)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



Se preparó 4-[[1(S)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo de un modo similar a 3-fluoro-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo, utilizando (2S)-3,3-difluorobutan-2-amina en lugar de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

El compuesto **58** (48 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 4-[[1(S)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-fluoro-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo. Método B:  $t_R$ : 0.88 min.  $m/z$ : 414 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 415.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.07 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 1.58 (t,  $J=19.1$  Hz, 3 H), 3.46 - 3.63 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.57 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.90 (dd,  $J=5.6, 2.1$  Hz, 1 H), 8.01 - 8.50 (m, 1 H), 8.21 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 8.61 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 10.68 (s. a., 1 H).

#### Compuesto 59: *N*-(2-cloro-4-piridil)-4-[[1(S)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida

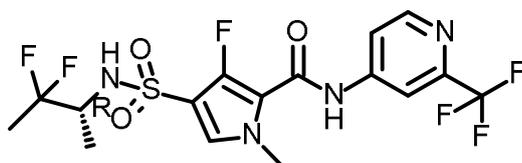


El compuesto **59** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **58**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. El compuesto **59** (127 mg) se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10  $\mu\text{m}$ , 30x150 mm; fase móvil: solución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.25% en agua, ACN). Método D:  $t_R$ : 1.76 min. m/z: 423 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 424.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.07 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 1.58 (t,  $J=19.1$  Hz, 3 H), 3.55 (septuplete,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.55 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 7.59 - 7.62 (m, 1 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 7.93 - 8.63 (m, 1 H), 8.29 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 10.42 (s. a., 1 H).

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

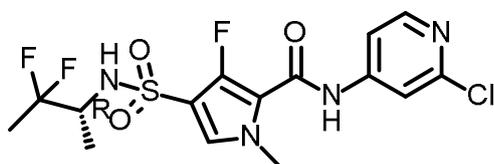
Se disolvieron ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (30 g, 159 mmol), clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (17.5 g, 178 mmol), HATU (74 g, 195 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (30 g, 232 mmol) en DMF (300 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mL) y se lavó con salmuera (3 x 200 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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*-[(1*R*)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (28.9 g). El *N*-[(1*R*)-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  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para obtener *N*-[(1*R*)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (18.9 g). A una solución enfriada (-78 °C) de *N*-[(1*R*)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (10 g, 53.4 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (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  $\text{NaHCO}_3$  sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{MgSO}_4$ , 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*-[(1*R*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]carbamato de *tert*-butilo (6.77 g). El *N*-[(1*R*)-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 con un vacío elevado para proporcionar el clorhidrato de (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina (3.5 g).

Compuesto **60**: 4-[[[(1*R*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metil-*N*-[2-(trifluorometil)-4-piridil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **60** (93 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **63**, utilizando 4-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 0.99 min. m/z: 457 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 458.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.08 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 1.58 (t,  $J=19.1$  Hz, 3 H), 3.56 (septuplete,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 7.58 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.90 (dd,  $J=5.5, 2.0$  Hz, 1 H), 8.00 - 8.48 (m, 1 H), 8.21 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.65 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 10.69 (s. a., 1 H).

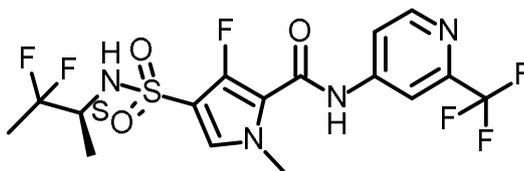
Compuesto **61**: *N*-(2-cloro-4-piridil)-4-[[[(1*R*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



40

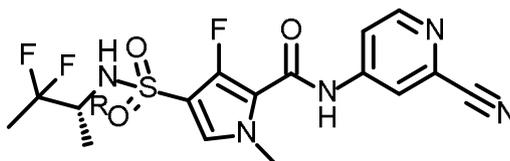
El compuesto **61** (134 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **63**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.76 min.  $m/z$ : 423 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 424.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.07 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 1.58 (t,  $J=19.1$  Hz, 3 H), 3.55 (septuplete,  $J=7.2$  Hz, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.56 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.61 (dd,  $J=5.7, 1.8$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J=1.7$  Hz, 1 H), 7.89 - 8.59 (m, 1 H), 8.29 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 10.49 (s. a., 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 193.1 °C.

Compuesto **62**: 4-[[[(1S)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **62** (178 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **58**, utilizando 4-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 0.99 min.  $m/z$ : 457 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 458.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.07 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 1.58 (t,  $J=19.1$  Hz, 3 H), 3.44 - 3.64 (m, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 7.58 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 7.90 (dd,  $J=5.6, 1.9$  Hz, 1 H), 8.10 - 8.28 (m, 2 H), 8.65 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 10.69 (s, 1 H).

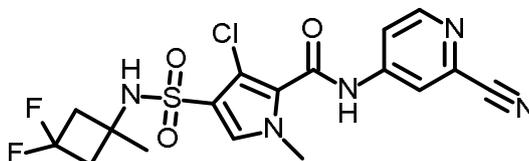
Compuesto **63**: N-(2-ciano-4-piridil)-4-[[[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



Se preparó 4-[[[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo de un modo similar a 3-fluoro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo, utilizando (2R)-3,3-difluorobutan-2-amina en lugar de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

El compuesto **63** (55 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 4-[[[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-fluoro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo. Método B:  $t_R$ : 0.89 min.  $m/z$ : 414 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 415.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.07 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 1.58 (t,  $J=19.1$  Hz, 3 H), 3.49 - 3.63 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.59 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 7.91 (dd,  $J=5.6, 2.1$  Hz, 1 H), 8.10 - 8.33 (m, 2 H), 8.63 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 10.69 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 203.8 °C.

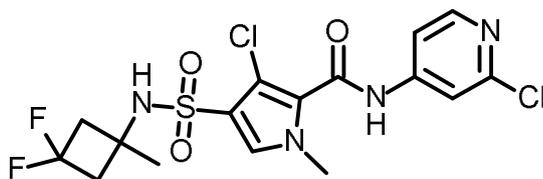
Compuesto **64**: 3-cloro-N-(2-ciano-4-piridil)-4-[[[3,3-difluoro-1-metilciclobutil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



Se preparó 3-cloro-4-[[[3,3-difluoro-1-metilciclobutil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo de un modo similar a 3-cloro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo, utilizando el clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina en lugar de (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

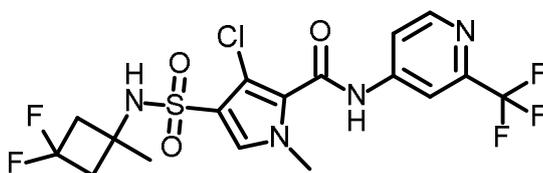
El compuesto **64** (131 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **9**, utilizando 3-cloro-4-[[[3,3-difluoro-1-metilciclobutil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-cloro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo. Método B:  $t_R$ : 0.99 min.  $m/z$ : 442 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 443.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.40 (s, 3 H), 2.46 - 2.60 (m, 2 H), 2.81 - 3.00 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.72 (s, 1 H), 7.92 (dd,  $J=5.5, 2.2$  Hz, 1 H), 8.17 (s. a., 1 H), 8.21 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.65 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 11.00 (s. a., 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 206.6 °C.

Compuesto **65**: 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-4-[[[3,3-difluoro-1-metilciclobutil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



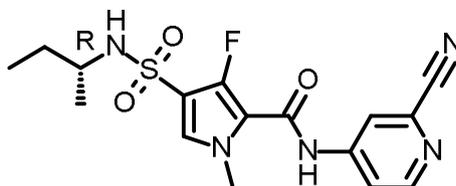
5 El compuesto **65** (184 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **64**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 1.04 min.  $m/z$ : 451 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 452.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.40 (s, 3 H), 2.46 - 2.60 (m, 2 H), 2.84 - 3.01 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 7.63 (dd,  $J=5.7, 1.8$  Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.82 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.16 (s. a., 1 H), 8.33 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 10.87 (s. a., 1 H).

Compuesto **66**: 3-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-1-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **66** (149 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **64**, utilizando 4-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina con una purificación adicional mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10  $\mu$ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, ACN). Método B:  $t_R$ : 1.03 min.  $m/z$ : 485 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 486.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.40 (s, 3 H), 2.43 - 2.61 (m, 2 H), 2.81 - 3.02 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.91 (dd,  $J=5.5, 2.0$  Hz, 1 H), 8.16 (s. a., 1 H), 8.19 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.68 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 11.01 (s. a., 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 200.9 °C.

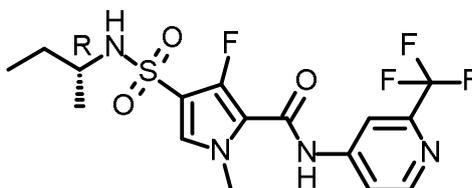
15 Compuesto **67**: N-(2-cloro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



20 Se preparó 3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo de un modo similar a 3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo, utilizando (*R*)-(-)-2-aminobutano en lugar de (2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina y agitando durante toda la noche a temperatura ambiente en lugar de a temperatura de reflujo.

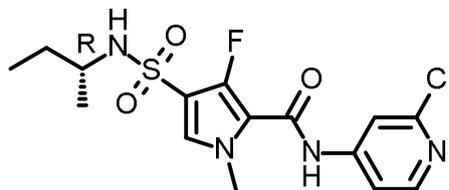
25 El compuesto **67** (42 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo. Método D:  $t_R$ : 1.71 min.  $m/z$ : 378.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 379.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.78 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H), 1.01 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H), 1.32 - 1.44 (m, 2 H), 3.08 - 3.19 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.54 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.59 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.91 (dd,  $J=5.7, 2.2$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.62 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 10.66 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 197.8 °C.

Compuesto **68**: 3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-1-metilpropil]sulfamoil]-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]pirrol-2-carboxamida



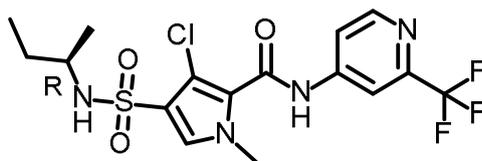
El compuesto **68** (178 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **67**, utilizando 4-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.90 min.  $m/z$ : 421.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 422.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.78 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.32 - 1.44 (m, 2 H), 3.08 - 3.19 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.53 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.67 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 199.6 °C.

Compuesto **69**: *N*-(2-cloro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



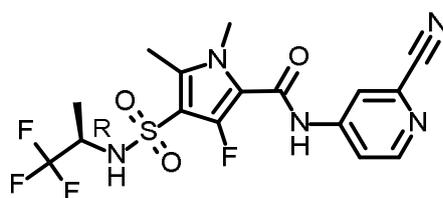
El compuesto **69** (111 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **67**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.79 min.  $m/z$ : 387 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 388.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.78 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.32 - 1.44 (m, 2 H), 3.07 - 3.18 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.52 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.53 (s, 1 H).

Compuesto **70**: 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*-1-metilpropil]sulfamoil]-*N*-[2-(trifluorometil)-4-piridil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **70** (178 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **72**, utilizando 4-amino-2-trifluorometilpiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 1.02 min.  $m/z$ : 437 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 438.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.79 (t, J=7.5 Hz, 3 H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.38 (dc, J=14.6, 7.1 Hz, 2 H), 3.05 - 3.16 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 7.47 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.90 (dd, J=5.5, 1.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.67 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.99 (s, 1 H).

Compuesto **71**: *N*-(2-ciano-4-piridil)-3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

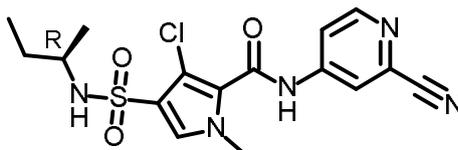


Se añadió Br<sub>2</sub> (510 mg, 3.191 mmol) disuelto en HOAc (20 mL) a 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1050 mg, 3.03 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió más Br<sub>2</sub> (0.25 eq) y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora más. Se añadió más Br<sub>2</sub> (0.3 eq) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con una solución de NaHCO<sub>3</sub>, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1.19 g) como un polvo blanco. Método D:  $t_R$ : 1.92 min  $m/z$ : 423.2 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 424.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.94 - 4.07 (m, 1 H), 4.28 (c, J=7.0 Hz, 2 H), 8.88 (d, J=8.8 Hz, 1 H). Una solución de 5-bromo-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (963 mg, 2.265 mmol) y tetrametilestaño (852.8 mg, 4.53 mmol) en DMF (7 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (261.7 mg, 0.226 mmol) y la mezcla de reacción se calentó 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 utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (769 mg) como un polvo esponjoso blanco. Método D:  $t_R$ : 1.89 min  $m/z$ : 359.3 (M-H)<sup>-</sup> Masa

exacta: 360.1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 1.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.86 - 3.98 (m, 1 H), 4.26 (c,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 8.54 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H).

5 El compuesto **71** (17 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo en lugar de 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo. Método D:  $t_R$ : 1.75 min.  $m/z$ : 432 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 433.0.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.86 - 4.00 (m, 1 H), 7.90 (dd,  $J=5.7, 2.2$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.59 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 8.62 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 10.69 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 211.8 °C.

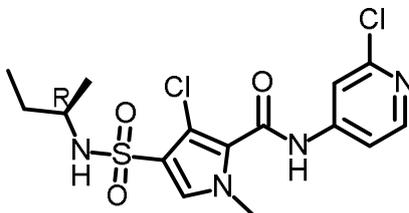
Compuesto **72**: 3-cloro-*N*-(2-ciano-4-piridil)-1-metil-4-[[*(1R)*-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



10 Se preparó 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo de un modo similar a 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo, utilizando (*R*)-(-)-2-aminobutano en lugar de (*2R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina.

15 El compuesto **72** (33 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **9**, utilizando 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo. Método B:  $t_R$ : 0.90 min.  $m/z$ : 394 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 395.1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.79 (t,  $J=7.5$  Hz, 3 H), 1.00 (d,  $J=6.6$  Hz, 3 H), 1.38 (dc,  $J=14.6, 7.2$  Hz, 2 H), 3.05 - 3.16 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 7.48 (d,  $J=8.1$  Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.92 (m,  $J=2.2$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.65 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 10.98 (s, 1 H).

20 Compuesto **73**: 3-cloro-*N*-(2-cloro-4-piridil)-1-metil-4-[[*(1R)*-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

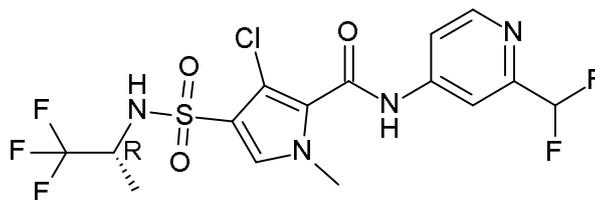


25 El compuesto **73** (178 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **72**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina con una purificación adicional mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10  $\mu\text{m}$ , 30x150 mm; fase móvil: solución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.25% en agua, ACN). Método B:  $t_R$ : 0.95 min.  $m/z$ : 403 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 404.0.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 0.79 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H), 1.01 (s, 2 H), 1.38 (dc,  $J=14.8, 7.2$  Hz, 2 H), 3.03 - 3.19 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 7.46 (d,  $J=7.9$  Hz, 1 H), 7.58 - 7.70 (m, 2 H), 7.81 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 8.32 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 10.75 - 10.79 (m, 1 H), 10.85 (s, 1 H).

Síntesis de 2-(difluorometil)piridin-4-amina

30 En un recipiente resistente a la presión, se introdujeron bromhidrato de 4-bromo-2-(difluorometil)piridina (5 g, 17.31 mmol), óxido de cobre (I) (383 mg, 2.6 mmol),  $\text{NH}_3$  (al 28% en  $\text{H}_2\text{O}$ , 20 mL) y NMP (10 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (100 mL) y éter dietílico (100 mL). Se aisló la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (4 X 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc, para proporcionar 2-(difluorometil)piridin-4-amina (2.16 g) como un aceite transparente.

35 Compuesto **74**: 3-cloro-*N*-(2-(difluorometil)-4-piridil)-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



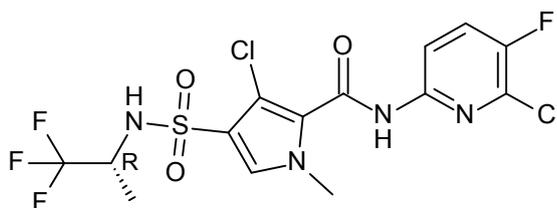
5 Se disolvieron 3-cloro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1 g, 2.87 mmol) y 2-(difluorometil)piridin-4-amina (455 mg, 3.15 mmol) en THF anhidro (15 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (8.6 mL, 8.6 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc, para proporcionar el producto como un polvo blanquecino, el cual se recristalizó en una mezcla de MeOH:H<sub>2</sub>O para proporcionar el compuesto **74** (1.09 g) como un polvo de color blanco intenso. Método B: t<sub>R</sub>: 0.88 min. m/z: 461 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 460.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.93-4.04 (m, 1 H), 6.94 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.79 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.52 (s. a., 1 H), 8.59 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.93 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 181.0 °C.

#### Síntesis de 6-cloro-5-fluoropiridin-2-amina

15 Una solución del ácido 6-cloro-5-fluoropicolínico (1 g, 5.7 mmol), azida difenilfosforílica (1.93 g, 7 mmol) y trietilamina (1.73 g, 17 mmol) en alcohol *tert*-butílico (10 mL) se calentó hasta 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat. y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó al vacío para obtener el compuesto crudo. Este se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de éter 3/1) para obtener *N*-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de *tert*-butilo (300 mg).

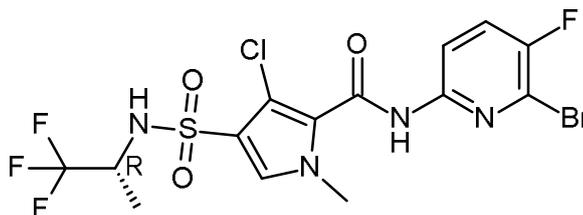
20 Se disolvió *N*-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)carbamato de *tert*-butilo (2.1 g, 8.51 mmol) (sintetizado de un modo similar al descrito anteriormente) en MeOH (10 mL). Se añadió HCl en EtOAc (8 mL) gota a gota y la solución se agitó durante 2 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para obtener 6-cloro-5-fluoropiridin-2-amina (378 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.49 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.40 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.31 (s. a., 2H).

25 Compuesto **75**: 3-cloro-*N*-(6-cloro-5-fluoro-2-piridil)-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



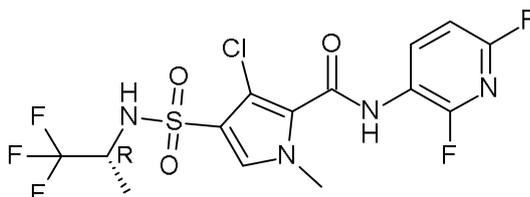
30 El compuesto **75** (121 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 6-cloro-5-fluoropiridin-2-amina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B: t<sub>R</sub>: 1.08 min. m/z: 463 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 462.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.87 - 4.03 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.96 - 8.05 (m, 1 H), 8.14 (dd, J=8.9, 3.2 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 11.11 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 183.5 °C.

Compuesto **76**: *N*-(6-bromo-5-fluoro-2-piridil)-3-cloro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **76** (118 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 6-bromo-5-fluoropiridin-2-amina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 1.09 min.  $m/z$ : 507 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 506.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.77 (s, 3 H), 3.88 - 4.01 (m, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.94 (dd, J=8.9, 7.6 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J=8.8, 3.3 Hz, 1 H), 8.45 (s. a., 1 H), 11.14 (s. a., 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 175.5 °C.

Compuesto **77**: 3-cloro-N-(2,6-difluoro-3-piridil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **77** (1.9 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 2,6-difluoropiridin-3-amina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B:  $t_R$ : 0.96 min.  $m/z$ : 445 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 446.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.97 (dc, J=15.4, 7.8 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.36 - 8.46 (m, 1 H), 8.50 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 10.27 (s, 1 H).

Compuesto **78**: 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]pirrol-2-carboxamida



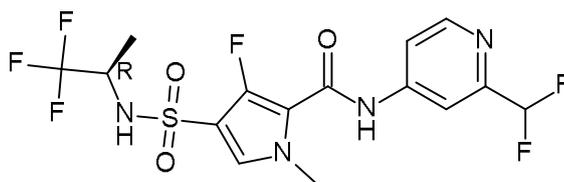
15 A 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (200 mg, 0.68 mmol) y 2-(trifluorometil)piridin-4-amina (133 mg, 0.82 mmol) disueltos en THF anhidro (5 mL), se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (1 mL, 1 M, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (ac.) (1 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo sólido se cristalizó en MeOH para proporcionar el compuesto **78** (100 mg) como un polvo blanco. Método B:  $t_R$ : 0.93 min.  $m/z$ : 409 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 408.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.06 (d, J=6.4 Hz, 6 H), 3.32 - 3.40 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.53 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.5 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.65 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.68 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 240.9 °C.

25 Compuesto **79**: N-(2-cloro-4-piridil)-3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



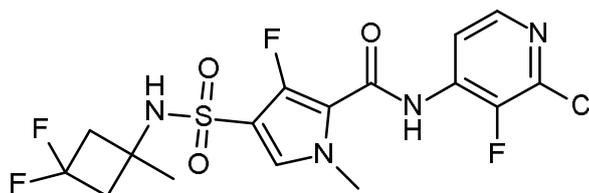
30 El compuesto **79** (100 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **78**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-4-amina. Método B:  $t_R$ : 0.85 min.  $m/z$ : 375 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 374.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.05 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.27 - 3.43 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.52 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.82 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.54 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 201.7 °C.

Compuesto **80**: N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



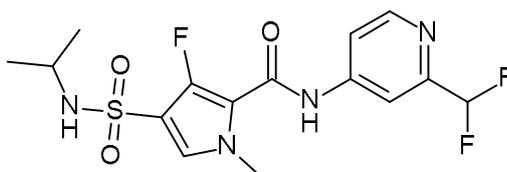
5 A 3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0.43 mmol) y 2-(difluorometil)piridin-4-amina (74.9 mg, 0.52 mmol) disueltos en THF anhidro (5 mL), se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (1 mL, 1 M, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl (ac.) sat. (1 mL). Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo sólido se cristalizó en MeOH al añadir agua, para proporcionar el compuesto **80** (66 mg) como un polvo blanco. Método B: t<sub>R</sub>: 0.89 min. m/z: 445 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 444.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92-4.05 (m, 1 H), 6.92 (t, J=55.2 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.57 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.64 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.63 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 194.8 °C.

Compuesto **81**: N-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



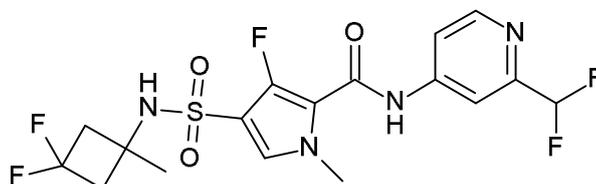
15 El compuesto **81** (62 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **53**, utilizando 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D: t<sub>R</sub>: 1.91 min. m/z: 455 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 454.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 2.52 - 2.61 (m, 2 H), 2.81 - 2.96 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 7.60 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.04 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 10.22 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 202.7 °C.

Compuesto **82**: N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



25 El compuesto **82** (100 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **78**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 2-(trifluorometil)piridin-4-amina. Método D: t<sub>R</sub>: 1.68 min. m/z: 391 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 390.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.06 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 3.27 - 3.42 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 6.92 (t, J=55.2 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.61 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.77 (dd, J=5.5, 1.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 197.3 °C.

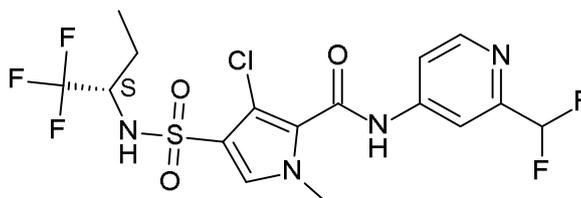
Compuesto **83**: 4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



30

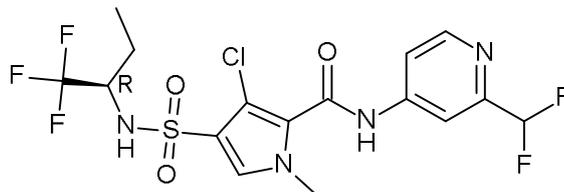
El compuesto **83** (65 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **53**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.75 min.  $m/z$ : 453 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 452.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.43 (s, 3 H), 2.52 - 2.60 (m, 2 H), 2.81 - 2.97 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 6.92 (t, J=54.8 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.57 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 196.3 °C.

5 Compuesto **84**: 3-cloro-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-1-metil-4-[[[(1S)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **84** (116 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **37**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.81 min.  $m/z$ : 475 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 474.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.45 - 1.60 (m, 1 H), 1.61 - 1.74 (m, 1 H), 3.72 - 3.83 (m, 4 H), 6.93 (t, J=54.8 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.79 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.90 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 182.8 °C.

15 Compuesto **85**: 3-cloro-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-1-metil-4-[[[(1R)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



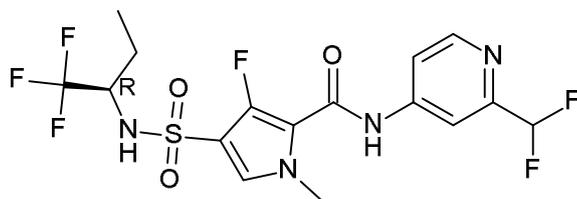
20 El compuesto **85** (116 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **38**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.85 min.  $m/z$ : 475 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 474.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.81 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.46 - 1.59 (m, 1 H), 1.61 - 1.73 (m, 1 H), 3.71 - 3.82 (m, 4 H), 6.93 (t, J=55.2 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.79 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.90 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 183.0 °C.

Compuesto **86**: N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[[[(1R)-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



25 El compuesto **86** (111 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **67**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.77 min.  $m/z$ : 405 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 404.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.78 (t, J=7.4 Hz, 3 H), 1.01 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.31 - 1.44 (m, 2 H), 3.07 - 3.19 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 6.92 (t, J=55.7 Hz, 1 H), 7.51 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=5.5, 1.8 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 175.6 °C.

30 Compuesto **87**: N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[[[(1R)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



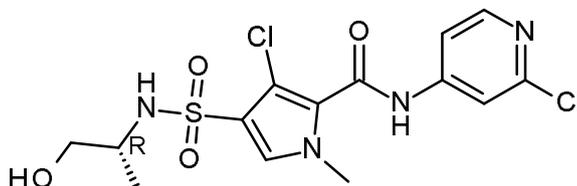
5 El compuesto **87** (77 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **31**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.83 min.  $m/z$ : 459 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 458.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.79 (t, J=7.3 Hz, 3 H), 1.43 - 1.57 (m, 1 H), 1.62 - 1.75 (m, 1 H), 3.71 - 3.86 (m, 4 H), 6.92 (t, J=55.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.78 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.57 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 10.61 (s, 1 H).

Compuesto **88**: 4-[[[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **88** (50 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **63**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 0.88 min.  $m/z$ : 441 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 440.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.46 - 3.64 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 6.92 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.57 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.61 (s, 1 H).

15 Compuesto **89**: 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-4-[[[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



20 Se disolvieron 3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5 g, 28.8 mmol) y 4-amino-2-cloropiridina (3.97 g, 30.24 mmol) en THF (50 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (43.2 mL, 1 M, 43.2 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (4 mL, 1 M, 4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl (ac.) sat. (20 mL) a la mezcla de reacción, se descartó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con DCM (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se lavó disgregándolo en ACN y DIPE y se secó al vacío para obtener 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (4.3 g) como un sólido de color rosado pálido. El filtrado se evaporó a sequedad y se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar un segundo lote de 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida como un polvo blanco (1.5 g) después de lavarlo disgregándolo en DIPE. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.75 (s, 3 H), 6.23 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.10 (d, J=2.9 Hz, 1 H), 7.60 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.51 (s, 1 H).

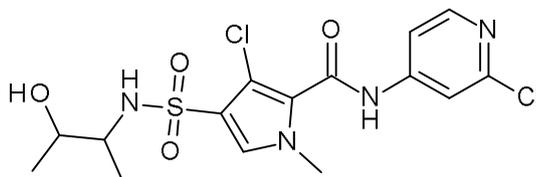
30 La 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida (5.8 g, 21.5 mmol) se disolvió en ácido clorosulfónico (25 g, 215 mmol) a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se desactivó en 200 mL de agua-hielo, se filtró y se lavó disgregándola con DIPE para convertirla en un sólido pegajoso. Este se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar cloruro de 4-cloro-5-[[2-(2-cloro-4-piridil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (5.93 g) como un polvo blanco.

35 Se disolvieron cloruro de 4-cloro-5-[[2-(2-cloro-4-piridil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (150 mg, 0.41 mmol), D-alaninol (45.9 mg, 0.61 mmol) y DIPEA (0.18 mL, 0.75 g/mL, 1.02 mmol) en ACN (5 mL) y se agitaron durante 1 hora. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un

gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **89** (152 mg) como un polvo blanco después de lavarlo disgregándolo con DIPE. Método B:  $t_R$ : 0.70 min.  $m/z$ : 407 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 406.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.02 (d, J=6.2 Hz, 3 H), 3.09 - 3.22 (m, 2 H), 3.33 - 3.40 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.69 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=5.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.81 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.87 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 172.5 °C.

5

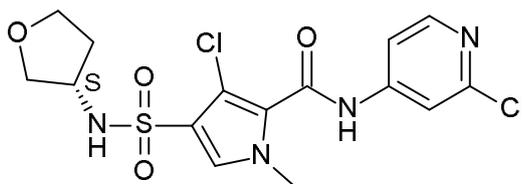
Compuesto **90**: (+/-)-3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-4-[(2-hidroxi-1-metilpropil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **90** (157 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **89**, utilizando 3-amino-2-butanol en lugar de D-alaninol. Método B:  $t_R$ : 0.74 min.  $m/z$ : 421 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 420.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.92 - 1.02 (m, 6 H), 2.92 - 3.19 (m, 1 H), 3.42 - 3.61 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 4.52 - 4.56 (m, 1 H), 7.26 - 7.32 (m, 1 H), 7.60 - 7.67 (m, 2 H), 7.81 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.32 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.86 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 187.8 °C.

10

Compuesto **91**: 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-1-metil-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

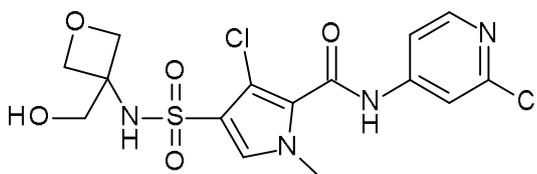


El compuesto **91** (112 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **89**, utilizando el clorhidrato de (S)-tetrahidrofuran-3-amina en lugar de D-alaninol. Método B:  $t_R$ : 0.75 min.  $m/z$ : 419 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 418.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.77 (td, J=12.5, 5.8 Hz, 1 H), 1.92 - 2.06 (m, 1 H), 3.46 (dd, J=8.6, 4.4 Hz, 1 H), 3.62 (td, J=8.0, 5.9 Hz, 1 H), 3.67 - 3.77 (m, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 7.62 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.81 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.92 (d, J=6.6 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.88 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 226.5 °C.

15

20

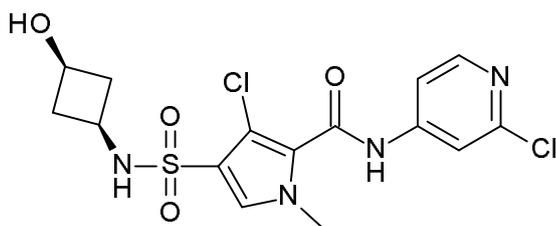
Compuesto **92**: 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-4-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **92** (109 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **89**, utilizando (3-aminoxetan-3-il)metanol en lugar de D-alaninol. Método B:  $t_R$ : 0.66 min.  $m/z$ : 435 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 434.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 3.58 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 4.41 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.58 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 5.16 (t, J=5.7 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.82 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.33 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.90 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 202.7 °C.

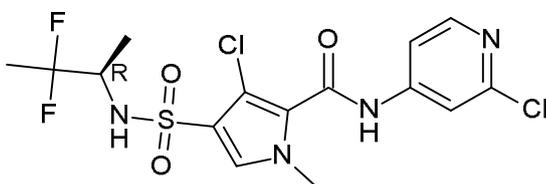
25

Compuesto **93**: 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-4-[(3-hidroxiciclobutil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



5 El compuesto **93** (143 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **89**, utilizando el clorhidrato de *cis*-3-aminociclobutanol en lugar de D-alaninol. Método B:  $t_R$ : 0.69 min.  $m/z$ : 419 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 418.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 3.06 - 3.18 (m, 1 H), 3.65 - 3.75 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 5.02 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 7.79 - 7.86 (m, 2 H), 8.32 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.86 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 230.5 °C.

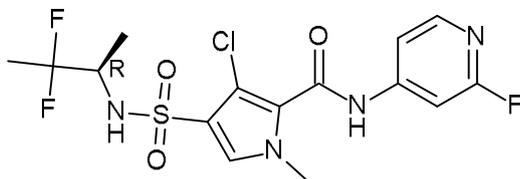
Compuesto **94**: 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



10 Se dispersaron en ACN (10 mL) 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1650 mg, 6.06 mmol), (*2R*)-3,3-difluorobutan-2-amina (680 mg, 6.23 mmol) y tamices moleculares (1 g). Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (1.57 g, 18.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 80 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-cloro-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1.55 g) como un polvo blanco. Método B:  $t_R$ : 0.86 min.  $m/z$ : 343 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 344.0.

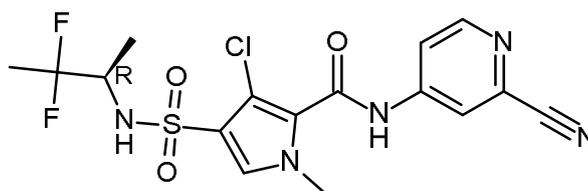
15 Se disolvieron 3-cloro-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0.44 mmol) y 4-amino-2-cloropiridina (61.5 mg, 0.48 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (1.31 mL, 1 M, 1.31 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl (ac.) sat. (5 mL) a la mezcla de reacción, se descartó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 X 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **94** (171 mg) como un polvo blanco después de lavarlo disgregándolo en DIPE. Método B:  $t_R$ : 0.93 min.  $m/z$ : 441 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 440.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.04 - 1.11 (m, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.49 - 3.60 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 7.62 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.81 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.33 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.87 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 199.5 °C.

25 Compuesto **95**: 3-cloro-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-N-(2-fluoro-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



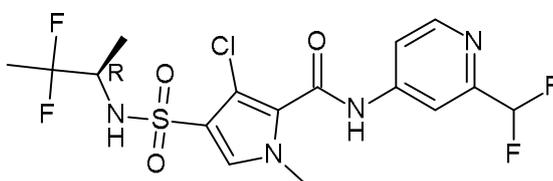
30 El compuesto **95** (136 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 4-amino-2-fluoropiridina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina. Método B:  $t_R$ : 0.89 min.  $m/z$ : 425 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 424.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.49-3.61 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 7.46 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.52 (dd, J=5.7, 1.3 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.11 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.94 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 206.5 °C.

Compuesto **96**: 3-cloro-N-(2-ciano-4-piridil)-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



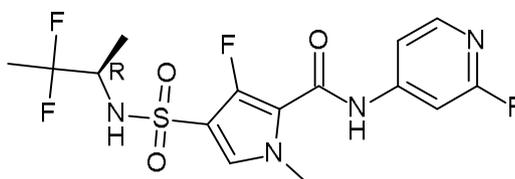
- 5 El compuesto **96** (84 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 4-aminopiridin-2-carbonitrilo en lugar de 4-amino-2-cloropiridina. Método B:  $t_R$ : 0.88 min.  $m/z$ : 432 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 431.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.3 Hz, 3 H), 3.49-3.62 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 7.92 (dd, J=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 8.13 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.66 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 11.01 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 211.9 °C.

Compuesto **97**: 3-cloro-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



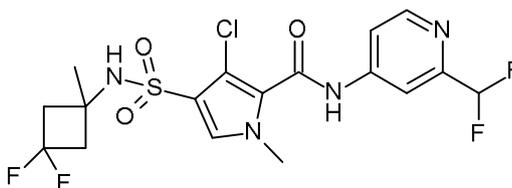
- 10 El compuesto **97** (137 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina. Método B:  $t_R$ : 0.90 min.  $m/z$ : 457 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 456.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.48-3.63 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 6.94 (t, J=54.9 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.76-7.82 (m, 1 H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.91 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 150.8 °C.

15 Compuesto **98**: 4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-N-(2-fluoro-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida

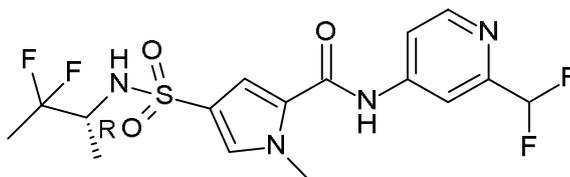


- 20 El compuesto **98** (70 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **63**, utilizando 4-amino-2-fluoropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 0.87 min.  $m/z$ : 409 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 408.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.48 - 3.60 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.46 (t, J=1.5 Hz, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.56 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.11 (s. a., 1 H), 8.13 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.64 (s. a., 1 H).

Compuesto **99**: 3-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



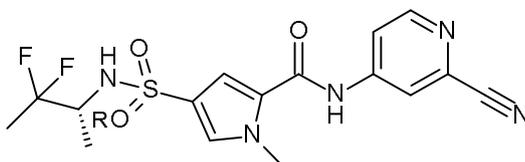
- 25 El compuesto **99** (207 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **64**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 0.92 min.  $m/z$ : 469 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 468.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.40 (s, 3 H), 2.46 - 2.59 (m, 2 H), 2.83 - 2.92 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 6.94 (t, J=54.8 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.79 (dd, J=5.5, 1.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.59 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.91 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 200.6 °C.
- 30 Compuesto **100**: 4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



Se dispersaron en ACN (10 mL) 4-(clorosulfonyl)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (777 mg, 3.27 mmol), (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina (500 mg, 3.43 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1.15 g, 13.7 mmol) y tamices moleculares de 4Å (3 g) y se calentaron a 80 °C durante 18 horas en un tubo resistente a la presión. La mezcla de reacción se filtró y el sólido retenido sobre el filtro se lavó con ACN (2 x 10 mL). El filtrado se concentró y el residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 0 hasta un 60% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: Uptisphere C18 ODB - 10 μm, 200 g, 5 cm; fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, ACN), para proporcionar 4-[[*(1R)*]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (660 mg) como un polvo blanco. Método B: t<sub>R</sub>: 0.81 min. m/z: 309 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 310.0.

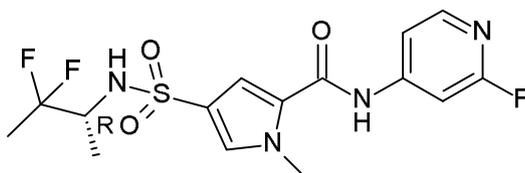
Se disolvieron 4-[[*(1R)*]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.32 mmol) y 2-(difluorometil)piridin-4-amina (55.7 mg, 0.39 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.7 mL, 1 M, 1.7 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (0.4 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice empleando acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 100%. El crudo residual se cristalizó en MeOH para proporcionar el compuesto **100** (40 mg) como un polvo blanco. Método D: t<sub>R</sub>: 1.66 min. m/z: 423 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 422.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.97 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.40 - 3.66 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 6.91 (t, J=55.2 Hz, 1 H), 7.47 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.80 (d. a., J=7.7 Hz, 1 H), 7.87 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 8.10 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.56 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 239.7 °C.

Compuesto **101**: *N*-(2-ciano-4-piridil)-4-[[*(1R)*]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



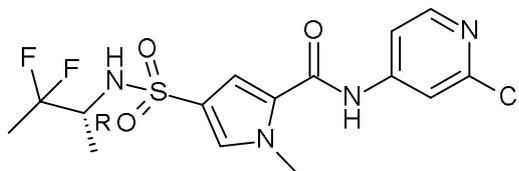
El compuesto **101** (63 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **100**, utilizando 4-amino-2-cianopiridina en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método D: t<sub>R</sub>: 1.63 min. m/z: 398 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 397.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.97 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.41 - 3.59 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 7.46 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 7.97 (dd, J=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.62 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.68 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 206.6 °C.

Compuesto **102**: 4-[[*(1R)*]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-*N*-(2-fluoro-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



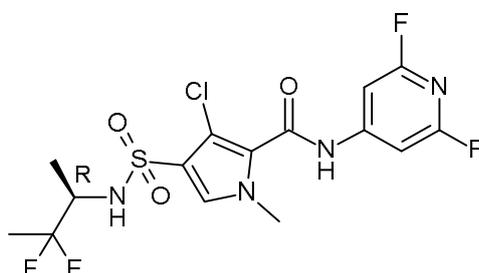
El compuesto **102** (13 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **100**, utilizando 4-amino-2-fluoropiridina en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método D: t<sub>R</sub>: 1.64 min. m/z: 391 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 390.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.97 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.42 - 3.57 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.44 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 1 H), 7.67 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 234.7 °C.

Compuesto **103**: *N*-(2-cloro-4-piridil)-4-[[*(1R)*]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



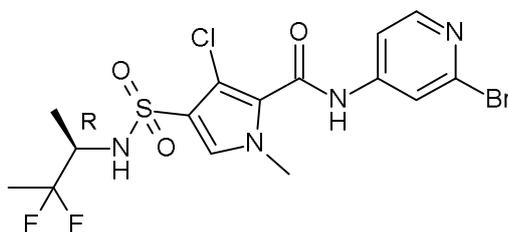
El compuesto **103** (61 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **100**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método B:  $t_R$ : 0.89 min.  $m/z$ : 407 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 406.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.97 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.42 - 3.57 (m, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 7.44 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.79 (s. a., 1 H), 7.63 - 7.73 (m, 2 H), 7.89 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.53 (s. a., 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 244.8 °C.

Compuesto **104**: 3-cloro-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-N-(2,6-difluoro-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



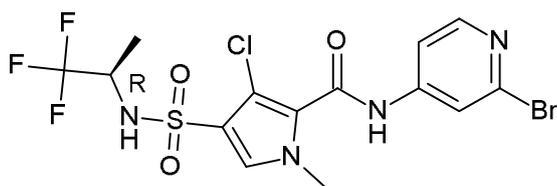
Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.7 mL, 1 M, 1.7 mmol) gota a gota a una solución de 3-cloro-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (0.2 g, 0.58 mmol) y 2,6-difluoropiridin-4-amina (83 mg, 0.64 mmol) en THF (5 mL) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. 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 NH<sub>4</sub>Cl (sat., ac.) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 X 20 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Las fracciones recogidas se evaporaron a sequedad, el residuo se disolvió en metanol y se añadió agua. El precipitado se separó por filtración y se secó en un horno a 40 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto **104** (175 mg) como un sólido blanco. Método B:  $t_R$ : 1.03 min.  $m/z$ : 443 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 442.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.49 - 3.61 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 7.34 (s, 2 H), 7.72 (s, 1 H), 8.13 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 11.16 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 190.2 °C.

Compuesto **105**: N-(2-bromo-4-piridil)-3-cloro-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



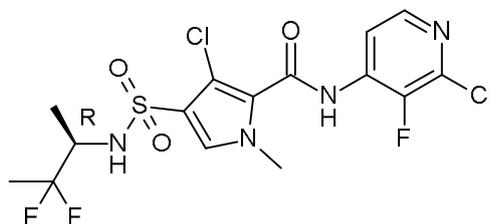
El compuesto **105** (143 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **104**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 2,6-difluoropiridin-4-amina. Después de agitar durante toda la noche, se añadió una alícuota adicional de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.8 eq) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. Método B:  $t_R$ : 0.97 min.  $m/z$ : 485 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 484.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.48 - 3.63 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 7.65 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.96 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.84 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 184.2 °C.

Compuesto **106**: N-(2-bromo-4-piridil)-3-cloro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **106** (286 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **105**, utilizando 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de 3-cloro-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo. Método B:  $t_R$ : 0.97 min.  $m/z$ : 489 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 488.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 7.65 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.96 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.53 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 10.86 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 208.4 °C.

Compuesto **107**: 3-cloro-N-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **107** (149 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **104**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 2,6-difluoropiridin-4-amina. Después de agitar durante toda la noche, se añadió una alícuota adicional de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.9 eq) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. Método B:  $t_R$ : 1.02 min.  $m/z$ : 459 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 458.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.3 Hz, 3 H), 3.47 - 3.62 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.72 (s, 1 H), 8.06 - 8.15 (m, 2 H), 8.23 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 207.1 °C.

Compuesto **108**: 3-cloro-N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

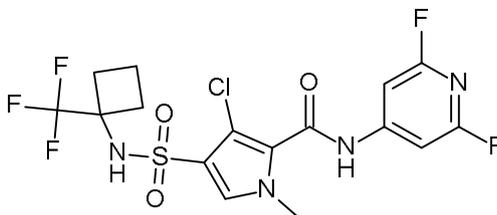


Se disolvió 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (3.00 g, 11.0 mmol) en ACN (18 mL) en un tubo resistente a la presión y esto se anhidizó con tamices moleculares en polvo (4Å) durante un periodo de 30 minutos. En otro tubo, se introdujeron 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina (2.30 g, 16.5 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (2.78 g, 33.1 mmol) y esto se dispersó en ACN (2 mL) y se anhidizó con tamices moleculares en polvo (4Å) durante un periodo de 30 minutos. Esto se añadió al tubo resistente a la presión, el cual se purgó con nitrógeno, se tapó y se agitó en una placa calefactora a 80 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se evaporó a sequedad y el residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (2.03 g). Método B:  $t_R$ : 0.98 min.  $m/z$ : 373 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 374.0.

Se disolvieron 3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0.53 mmol) y 2-(difluorometil)piridin-4-amina (84.6 mg, 0.59 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.7 mL, 1 M, 1.7 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 mL, 1 M, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (2 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice empleando acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100% para proporcionar un polvo blanco, el cual se recristalizó en metanol/agua para proporcionar el compuesto **108** (170 mg). Método B:  $t_R$ : 0.99 min.  $m/z$ : 487 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 486.0. <sup>1</sup>H RMN (400

MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.75 - 1.90 (m, 2 H), 2.25 - 2.37 (m, 2 H), 2.41 - 2.50 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 6.94 (t,  $J=55.0$  Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.80 (dd,  $J=5.5, 2.0$  Hz, 1 H), 8.04 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.59 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 10.93 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 230.2 °C.

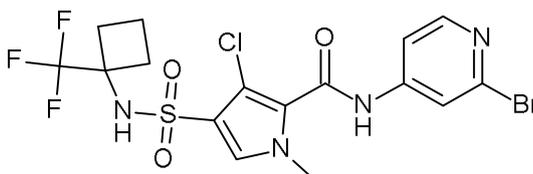
Compuesto 109: 3-cloro-N-(2,6-difluoro-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



5 El compuesto **109** (200 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **108**, utilizando 4-amino-2,6-difluoropiridina en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método B:  $t_R$ : 1.09 min.  $m/z$ : 473 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 472.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.75 - 1.87 (m, 2 H), 2.26 - 2.37 (m, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.35 (s, 2 H), 7.74 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 11.17 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 193.1 °C.

10

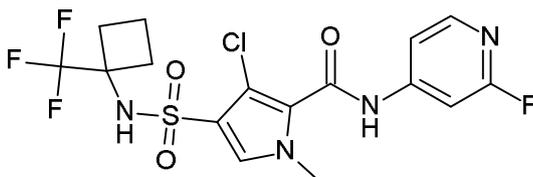
Compuesto 110: N-(2-bromo-4-piridil)-3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **110** (138 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **108**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método B:  $t_R$ : 1.04 min.  $m/z$ : 515 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 514.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.72 - 1.89 (m, 2 H), 2.25 - 2.35 (m, 2 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 7.66 (dd,  $J=5.6, 1.9$  Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.97 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.30 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 10.86 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 221.2 °C.

15

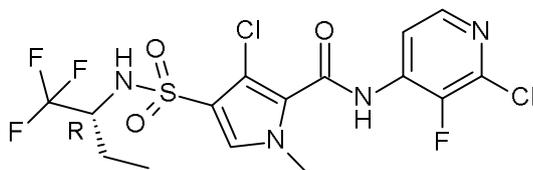
Compuesto 111: 3-cloro-N-(2-fluoro-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



20 El compuesto **111** (190 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **108**, utilizando 4-amino-2-fluoropiridina en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método B:  $t_R$ : 0.98 min.  $m/z$ : 455 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 454.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.77 - 1.88 (m, 2 H), 2.26 - 2.36 (m, 2 H), 2.42 - 2.50 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 7.47 (d. a.,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 7.53 (dt a.,  $J=5.7, 1.5, 1.5$  Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.17 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 10.96 (s, 1 H).

20

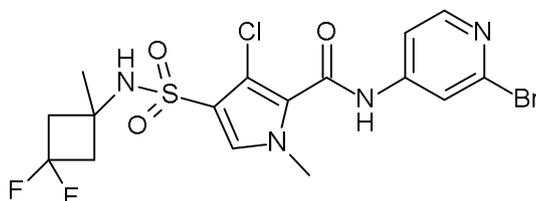
25 Compuesto 112: 3-cloro-N-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(R)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **112** (116 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **38**, utilizando 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 1.08 min.  $m/z$ : 477 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta:

476.0.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 0.80 (t,  $J=7.4$  Hz, 3 H), 1.46 - 1.58 (m, 1 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 3.70 - 3.86 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.72 (s, 1 H), 8.08 (t,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 8.23 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 8.53 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 220.4 °C.

Compuesto 113: *N*-(2-bromo-4-piridil)-3-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida

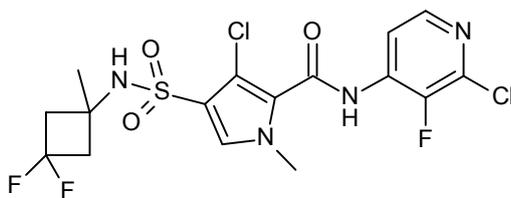


5

El compuesto **113** (243 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **64**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 1.00 min.  $m/z$ : 497 ( $M+H$ )<sup>+</sup> Masa exacta: 496.0.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.39 (s, 3 H), 2.44 - 2.59 (m, 2 H), 2.83 - 2.99 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 7.65 (dd,  $J=5.6$ , 1.9 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.96 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.30 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 10.84 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 205.2 °C.

10

Compuesto 114: 3-cloro-*N*-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida

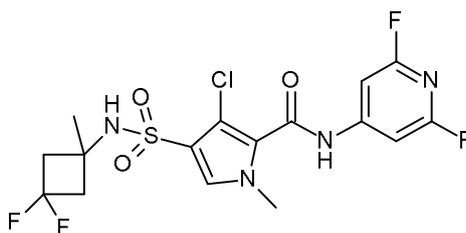


El compuesto **114** (63 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **64**, utilizando 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 1.05 min.  $m/z$ : 471 ( $M+H$ )<sup>+</sup> Masa exacta: 470.0.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.39 (s, 3 H), 2.43 - 2.59 (m, 2 H), 2.84 - 3.02 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 7.73 (s, 1 H), 8.09 (t,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.23 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 10.62 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 231.0 °C.

15

Compuesto 115: 3-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-*N*-(2,6-difluoro-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida

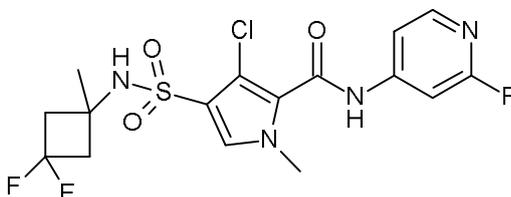
20



El compuesto **115** (185 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **64**, utilizando 4-amino-2,6-difluoropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 1.06 min.  $m/z$ : 453 ( $M-H$ )<sup>-</sup> Masa exacta: 454.0.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.39 (s, 3 H), 2.46 - 2.59 (m, 2 H), 2.83 - 3.00 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 7.34 (s, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 11.15 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 220.5 °C.

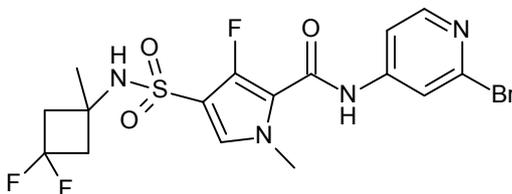
25

Compuesto 116: 3-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-*N*-(2-fluoro-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **116** (164 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **64**, utilizando 4-amino-2-fluoropiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método B:  $t_R$ : 0.94 min.  $m/z$ : 437 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 436.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.39 (s, 3 H), 2.47 - 2.59 (m, 2 H), 2.84 - 3.01 (m, 2 H), 3.79 (s, 3 H), 7.47 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.53 (dt, J=5.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.12 - 8.20 (m, 2 H), 10.94 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 217.1 °C.

Compuesto **117**: *N*-(2-bromo-4-piridil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carbox-amida



El compuesto **117** (114 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **53**, utilizando 2-bromopiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.87 min.  $m/z$ : 481 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 480.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H), 2.51 - 2.60 (m, 2 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.57 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.27 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.53 (s, 1 H).

Compuesto **118**: *N*-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

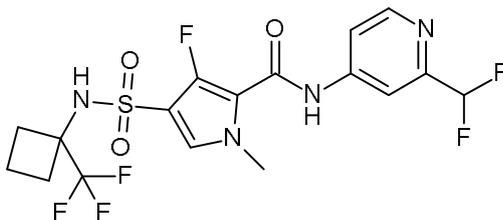


A una solución de 3-fluoro-1-metil-4-[(2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0.41 mmol) en THF anhidro (5 mL) a 0 °C en atmósfera inerte, se añadió 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina (78 mg, 0.53 mmol) y bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.6 mL, 1 M, 1.6 mmol) gota a gota. La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. A continuación, la solución se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl (ac.) sat. y se diluyó con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con NaSO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante HPLC (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10  $\mu$ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH) para obtener el compuesto **118** (62 mg) como un sólido. Método B:  $t_R$ : 1.00 min.  $m/z$ : 447 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 446.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 7.61 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.03 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.66 (s. a., 1 H), 10.26 (s. a., 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 230.6 °C.

Síntesis de 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo

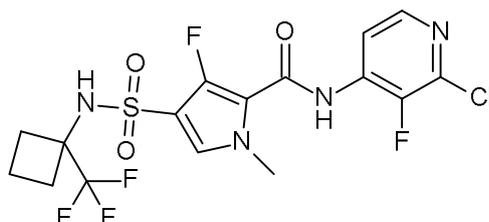
Se dispersaron en ACN (60 mL) 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (3.16 g, 10.8 mmol), 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina (6.03 g, 43.3 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (2.73 g, 32.5 mmol) y tamices moleculares en polvo (4Å) y se calentaron a reflujo. Después de 1 día, se añadió 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina (1 eq) y se añadió de nuevo el día 2. El día 5 la mezcla de reacción se filtró mientras todavía estaba caliente. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (2.17 g). Una fracción impura se purificó de nuevo del mismo modo para proporcionar un segundo lote de producto puro (492 mg). Método B:  $t_R$ : 1.88 min.  $m/z$ : 371 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 372.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.29 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 1.76 - 1.88 (m, 2 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 2.38 - 2.48 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 4.28 (c, J=7.0 Hz, 2 H), 7.58 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.70 (s, 1 H).

Compuesto **119**: *N*-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



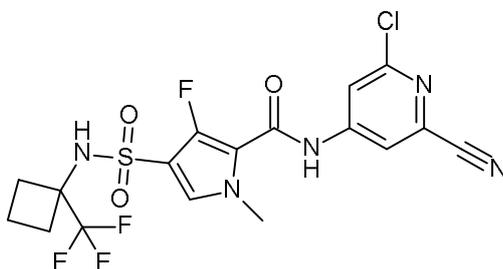
Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (2 mL, 1 M, 2 mmol) a una solución de 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (148 mg, 1.03 mmol) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, se desactivó con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se disolvió en metanol (20 mL). Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El compuesto **119** (244 mg) se separó por filtración como un polvo rosado. Método D:  $t_R$ : 1.85 min.  $m/z$ : 471 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> Masa exacta: 470.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H), 2.41 - 2.50 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 6.92 (t,  $J=55.0$  Hz, 1 H), 7.58 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 7.78 (dd,  $J=5.5, 2.0$  Hz, 1 H), 8.04 (d,  $J=2.0$  Hz, 1 H), 8.57 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 206.2 °C.

Compuesto **120**: *N*-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



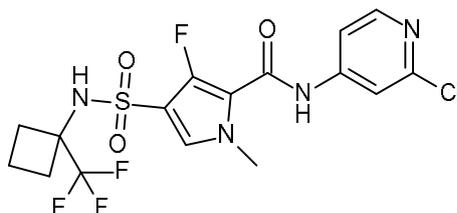
El compuesto **120** (244 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **119**, utilizando 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método D:  $t_R$ : 1.97 min.  $m/z$ : 473 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> Masa exacta: 472.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.41 - 2.49 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 7.61 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 8.04 (t,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 10.24 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 218.0 °C.

Compuesto **121**: *N*-(2-cloro-6-ciano-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



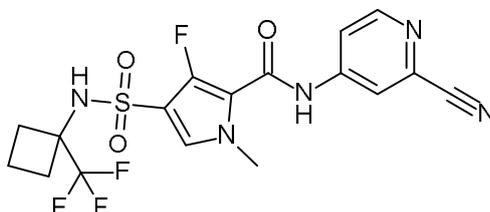
El compuesto **121** (19 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **119**, utilizando 4-amino-6-cloropiridin-2-carbonitrilo en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método D:  $t_R$ : 2.02 min.  $m/z$ : 480 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup> Masa exacta: 479.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.41 - 2.49 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 7.63 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 8.06 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.17 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 189.0 °C.

Compuesto **122**: *N*-(2-cloro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



5 El compuesto **122** (155 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **119**, utilizando 4-amino-2-cloropiridina en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método B:  $t_R$ : 1.00 min.  $m/z$ : 455 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 454.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.74 - 1.92 (m, 2 H), 2.26 - 2.39 (m, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 7.58 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 10.59 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 188.3 °C.

Compuesto **123**: N-(2-ciano-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



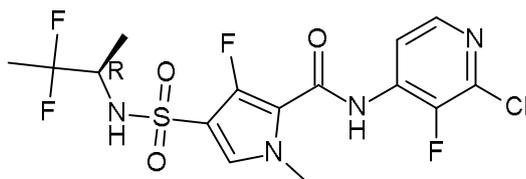
10 El compuesto **123** (71 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **119**, utilizando 4-aminopiridin-2-carbonitrilo en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método B:  $t_R$ : 0.96 min.  $m/z$ : 446 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 445.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.78 - 1.91 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 7.60 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.92 (dd, J=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.75 (s. a., 1 H), 10.72 (s. a., 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 240.5 °C.

15 Compuesto **124**: N-(2-bromo-4-piridil)-4-[[1R]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



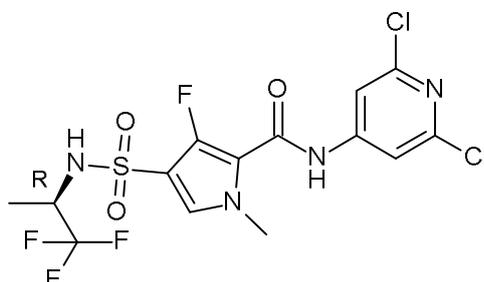
20 El compuesto **124** (218 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **63**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.79 min.  $m/z$ : 469 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 468.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.47 - 3.63 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.57 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.53 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 190.5 °C.

Compuesto **125**: N-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)-4-[[1R]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



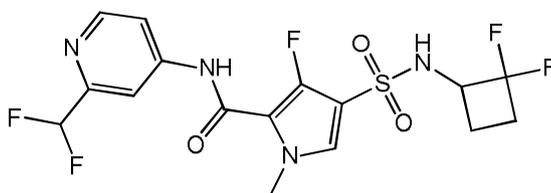
25 El compuesto **125** (195 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **63**, utilizando 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 1.87 min.  $m/z$ : 443 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 442.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.3 Hz, 3 H), 3.48 - 3.63 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 7.60 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.04 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 8.18 - 8.26 (m, 2 H), 10.21 (s, 1 H).

Compuesto **126**: *N*-(2,6-dicloro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



5 El compuesto **126** (136 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **18**, utilizando 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cianopiridina. Método D:  $t_R$ : 2.02 min.  $m/z$ : 463 (M+H)<sup>+</sup> Masa exacta: 462.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 1 H), 7.63 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.78 (s, 2 H), 8.67 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.70 (s, 1 H).

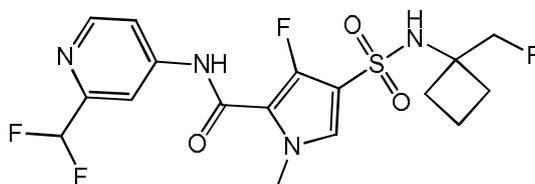
Compuesto **127**: 4-[(2,2-difluorociclobutil)sulfamoil]-*N*-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



10 Una mezcla de 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (360 mg, 1.34 mmol), clorhidrato de 2,2-difluorociclobutan-1-amina (comercializada por Enamine Building Blocks, EN300-89718, 201.2 mg, 1.401 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (336 mg, 4.0 mmol), acetonitrilo (20 mL) y tamices moleculares 4Å (300 mg) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró mientras todavía estaba caliente. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para proporcionar 4-[(2,2-difluorociclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo como un aceite de color amarillo claro (424 mg), el cual solidificó al dejarlo en reposo. Método D:  $t_R$ : 1.68 min.  $m/z$ : 339.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 340.1. Se añadió bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (2.33 mL, 1 M en THF, 2.33 mmol) a 4-[(2,2-difluorociclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (198 mg, 0.582 mmol) y 2-(difluorometil)piridin-4-amina (109 mg, 0.756 mmol) en THF (3 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase 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 del producto se concentraron y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C para proporcionar el compuesto **127** (208 mg) como un polvo blanco. Método D:  $t_R$ : 1.72 min.  $m/z$ : 437.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 438.1.

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.57 - 1.71 (m, 1 H), 2.00 - 2.12 (m, 1 H), 2.18 - 2.32 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 4.06 - 4.20 (m, 1 H), 6.92 (t, J=56.1 Hz, 1 H), 7.54 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.76 - 7.79 (m, 1 H), 8.03 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.56 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.60 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 10.61 (s, 1 H). El compuesto **127** (183 mg) se separó en sus enantiómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH con un 0.4% de *i*PrNH<sub>2</sub>), para proporcionar **127a** (primer eluido, 68 mg) y **127b** (segundo eluido, 68 mg), ambos se cristalizaron en MeOH/agua. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo de **127a**: 189.4 °C; **127b**: 189.5 °C.

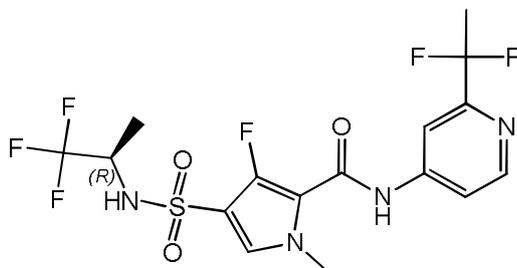
Compuesto **128**: *N*-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-4-[[1-(fluorometil)ciclobutil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



35 El compuesto **128** (89 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **127**, utilizando clorhidrato de 1-(fluorometil)ciclobutanamina en lugar de clorhidrato de 2,2-difluorociclobutan-1-amina y agitando durante 24 horas

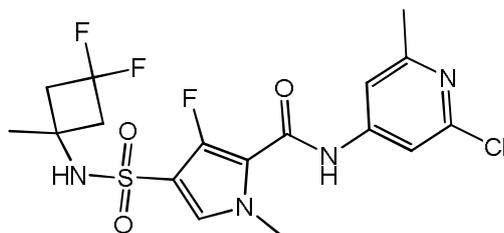
en lugar de 2 horas. Método D:  $t_R$ : 1.70 min.  $m/z$ : 433.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 434.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 197.2 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.90 - 1.99 (m, 2 H), 2.16 - 2.27 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 4.51 (d, J=48.0 Hz, 2 H), 6.92 (t, J=54.8 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.78 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 8.56 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H)

5 Compuesto 129: *N*-[2-(1,1-difluoroetil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **129** (162 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **80**, utilizando 2-(1,1-difluoroetil)piridin-4-amina en lugar de 2-(difluorometil)piridin-4-amina. Método B:  $t_R$ : 0.96 min.  $m/z$ : 457.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 458.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.99 (t, J=19.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92 - 4.06 (m, 1 H), 7.59 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.76 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.04 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.55 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.63 (s. a., 1 H), 10.60 (s, 1 H).

Compuesto 130: *N*-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida

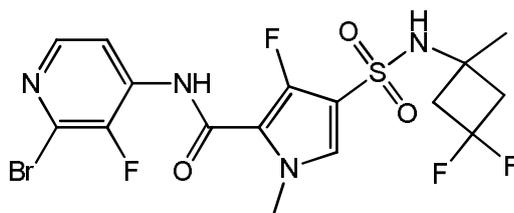


15 Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio en THF (4.23 mL, 1 M, 4.23 mmol) a una solución de 4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1.41 mmol) y 2-cloro-6-metilpiridin-4-amina (316 mg, 1.76 mmol) en THF (7.6 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se desactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (25 mL). Los extractos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron. El residuo se cristalizó en isopropanol, los cristales se recogieron en un filtro y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **130** (378 mg) como un polvo blanco. Método B:  $t_R$ : 1.08 min.  $m/z$ : 449.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 450.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 217.7 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 2.52 - 2.63 (m, 2 H), 2.79 - 2.99 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.56 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.60 - 7.64 (m, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 10.45 (s, 1 H)

#### Síntesis de 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina

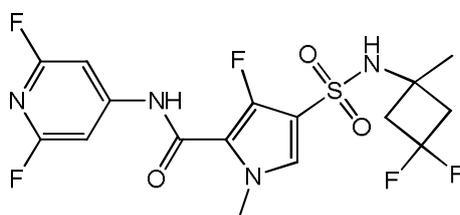
30 Se disolvió ácido 2-bromo-3-fluoroisonicotínico (5.33 g, 24.21 mmol) en alcohol *tert*-butílico (150 mL). Se añadieron trietilamina (3.69 mL, 26.63 mmol) y azida difenilfosforílica (5.31 mL, 24.69 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc, para proporcionar el producto deseado como un aceite transparente, el cual solidificó al dejarlo en reposo. Se disolvió *N*-(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)carbamato de *tert*-butilo (6.71 g, 23.05 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL), se añadió HCl (6 M en *i*PrOH, 75 mL, 450 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (100 mL) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). Se basificó la fase acuosa y se retiró la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a sequedad para proporcionar 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina (3.55 g) como un polvo blanco.

40 Compuesto 131: *N*-(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida

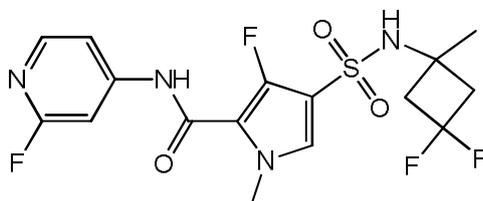


- 5 El compuesto **131** (597 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **130**, utilizando 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 2-cloro-6-metilpiridin-4-amina. Método B:  $t_R$ : 1.11 min.  $m/z$ : 496.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 498.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 194.1 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H), 2.89 (c, J=14.7 Hz, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 7.57 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.04 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.25 (s. a., 1 H), 10.21 (s. a., 1 H).

Compuesto **132**: 4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-N-(2,6-difluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida

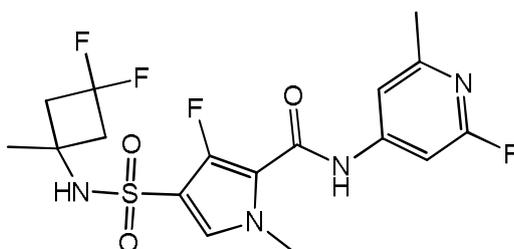


- 10 El compuesto **132** (135 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **130**, utilizando 4-amino-2,6-difluoropiridina en lugar de 2-cloro-6-metilpiridin-4-amina. El compuesto **132** se cristalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O en lugar de iPrOH. Método D:  $t_R$ : 1.94 min.  $m/z$ : 437.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 438.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 195.1 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H), 2.81 - 2.95 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 7.34 (s, 2 H), 7.60 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 10.84 (s, 1 H).
- 15 Compuesto **133**: 4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-N-(2-fluoro-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



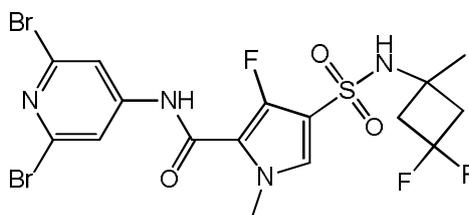
- 20 El compuesto **133** (122 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **132**, utilizando 4-amino-2-fluoropiridina en lugar de 4-amino-2,6-difluoropiridina. Método D:  $t_R$ : 1.78 min.  $m/z$ : 419.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 420.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 173.2 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H), 2.82 - 2.95 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 7.46 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.51 - 7.54 (m, 1 H), 7.57 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 10.63 (s, 1 H).

Compuesto **134**: 4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-N-(2-fluoro-6-metil-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



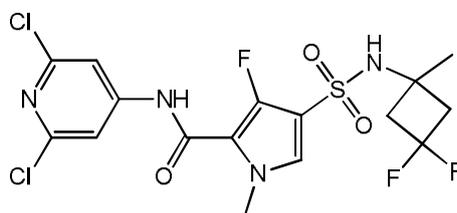
- 25 El compuesto **134** (115 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **132**, utilizando 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2,6-difluoropiridina. Método D:  $t_R$ : 1.84 min.  $m/z$ : 433.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 434.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 222.4 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.42 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H), 2.81 - 2.96 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.25 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.56 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 10.53 (s, 1 H)

**Compuesto 135:** *N*-(2,6-dibromo-4-piridil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



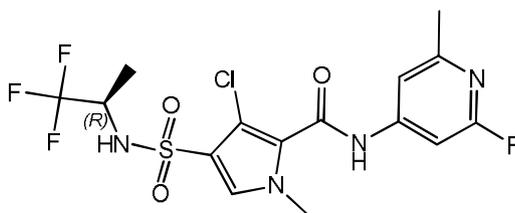
5 El compuesto **135** (569 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **132**, utilizando 4-amino-2,6-dibromopiridina en lugar de 4-amino-2,6-difluoropiridina, el compuesto **135** se cristalizó en MeOH en lugar de MeOH/H<sub>2</sub>O. Método D: t<sub>R</sub>: 2.11 min. m/z: 558.9 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 559.9. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 233.2 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H), 2.81 - 2.95 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.60 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.94 (s, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H).

10 **Compuesto 136:** *N*-(2,6-dicloro-4-piridil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **136** (132 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **132**, utilizando 4-amino-2,6-dicloropiridina en lugar de 4-amino-2,6-difluoropiridina. Método D: t<sub>R</sub>: 2.07 min. m/z: 469.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 470.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 237.1 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 2.51 - 2.61 (m, 2 H), 2.81 - 2.95 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.60 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.78 (s, 2 H), 8.27 (s, 1 H), 10.67 (s, 1 H)

**Compuesto 137:** 3-cloro-*N*-(2-fluoro-6-metil-4-piridil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



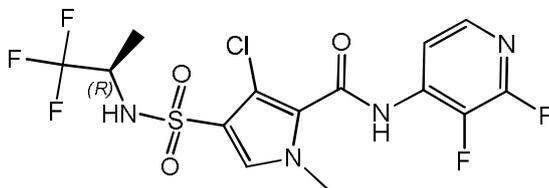
20 Se disolvieron 3-cloro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (250 mg, 0.72 mmol) y 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina (100.4 mg, 0.8 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio en THF (2.15 mL, 1 M, 2.15 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (5 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice empleando acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 100%, para proporcionar el compuesto **137** (238 mg) como un sólido de color amarillo claro. Método B: t<sub>R</sub>: 1.00 min. m/z: 442.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 441.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 191.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.20 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.40 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.93 - 4.05 (m, 1 H), 7.27 (s. a., 1 H), 7.38 - 7.41 (m, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.54 (s. a., 1 H), 10.86 (s. a., 1 H).

30 **Síntesis del clorhidrato de 2,3-difluoropiridin-4-amina**

35 Se disolvió ácido 2,3-difluoropiridin-4-carboxílico (923 mg, 5.8 mmol) en alcohol *tert*-butílico (50 mL). Se añadieron trietilamina (0.88 mL, 6.38 mmol) y azida difenilfosforílica (1.27 mL, 5.92 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el producto deseado como un aceite transparente. Se disolvió *N*-(2,3-difluoro-4-piridil)carbamato de *tert*-butilo (1.2 g, 5.21 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), se añadió HCl (6 M en *i*PrOH) (20 mL, 120 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura

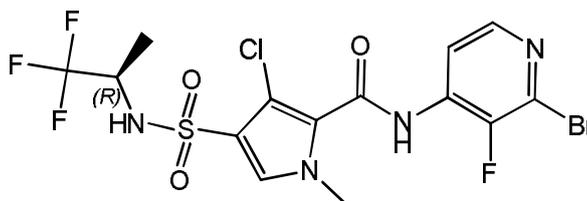
ambiente. Se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida para proporcionar el clorhidrato de 2,3-difluoropiridin-4-amina (620 mg) como un polvo blanco.

Compuesto 138: 3-cloro-*N*-(2,3-difluoro-4-piridil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



5 El compuesto **138** (163 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **137**, utilizando clorhidrato de 2,3-difluoropiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina y agitando durante toda la noche en lugar de 3 horas. Después de la cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto **138** se lavó disgregándolo con éter diisopropílico. Método B:  $t_R$ : 1.00 min.  $m/z$ : 445.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 446.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 215.1 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d,  $J=6.8$  Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 7.96 (t,  $J=5.2$  Hz, 1 H), 8.01 (d,  $J=5.7$  Hz, 1 H), 8.53 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 10.73 (s, 1 H)

Compuesto 139: *N*-(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)-3-cloro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

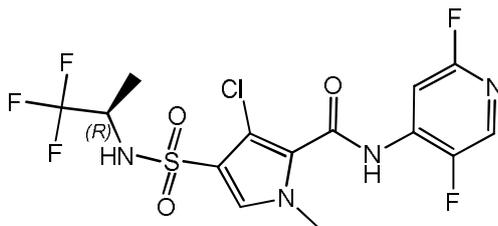


15 El compuesto **139** (88 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **137**, utilizando 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina y agitando durante toda la noche en lugar de 3 horas. Después de la cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto **139** se lavó disgregándolo con éter diisopropílico. Método B:  $t_R$ : 1.04 min.  $m/z$ : 506.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 507.9. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 203.8 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.19 (d,  $J=7.0$  Hz, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.90 - 4.06 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.09 (t,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 8.22 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 8.54 (d,  $J=8.8$  Hz, 1 H), 10.60 (s, 1 H)

#### Síntesis de 2,5-difluoropiridin-4-amina

25 Se disolvió ácido 2,5-difluoropiridin-4-carboxílico (465 mg, 2.92 mmol) en alcohol *tert*-butílico (25 mL). Se añadieron Et<sub>3</sub>N (445.7  $\mu$ L, 3.22 mmol) y azida difenilfosforílica (641  $\mu$ L, 2.98 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para proporcionar *N*-(2,5-difluoro-4-piridil)carbamato de *tert*-butilo (537 mg) como un sólido blanco. El *N*-(2,5-difluoro-4-piridil)carbamato de *tert*-butilo (537 mg, 2.33 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL), se añadió HCl (6 M en *i*PrOH) (25 mL, 6 M, 150 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida para proporcionar el clorhidrato de 2,5-difluoropiridin-4-amina (405 mg) como un polvo blanco.

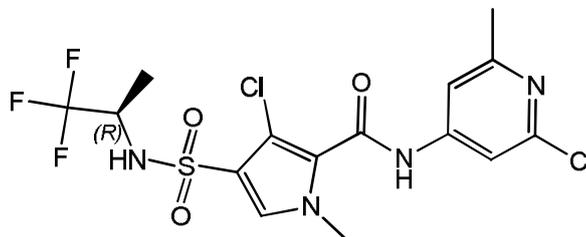
Compuesto 140: 3-cloro-*N*-(2,5-difluoro-4-piridil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



35 El compuesto **140** (161 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **137**, utilizando clorhidrato de 2,5-difluoropiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina y agitando durante toda la noche en lugar de 3 horas. Después de la cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto **140** se lavó disgregándolo con éter diisopropílico. Método B:  $t_R$ : 1.01 min.  $m/z$ : 445.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 446.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10

°C/min, máximo: 197.4 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.93 - 4.05 (m, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 8.26 - 8.31 (m, 1 H), 8.54 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.63 (s, 1 H).

Compuesto 141: 3-cloro-N-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



5

El compuesto **141** (68 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **137**, utilizando 2-cloro-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina y agitando durante toda la noche en lugar de 3 horas. Tras una cromatografía en columna de gel de sílice y un lavado con disgregación en éter diisopropílico, el compuesto **141** se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH). Método B: t<sub>R</sub>: 1.03 min. m/z: 457.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 458.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 208.7 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.92 - 4.04 (m, 1 H), 7.49 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 8.53 (s. a., 1 H), 10.80 (s, 1 H).

10

#### Síntesis de 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina

En un matraz de fondo redondo de una boca de 500 mL, se disolvió el ácido 2-cloro-3-fluoroisonicotínico (25.0 g, 142 mmol) en cloruro de tionilo (300 mL). Se añadió DMF (1 mL) a la solución y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La solución se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se añadió a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió MeOH (18.3 g, 570 mmol) gota a gota a la solución. Después de la adición, se permitió que la solución se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado. El pH varió hasta aproximadamente 7. La fase orgánica se lavó con agua (2 X 100 mL) y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-cloro-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo (24.8 g) como un sólido de color marrón pálido. En un matraz de fondo redondo de una boca de 500 mL, a una solución de 2-cloro-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo (24.8 g, 131 mmol) en DMF (250 mL) se añadieron viniltrifluoroborato de potasio (26.3 g, 196 mmol), carbonato de potasio (21.7 g, 157 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (9.07 g, 7.85 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), se lavó con agua (3 X 200 mL) y salmuera, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el producto crudo. Este crudo se combinó con un segundo lote idéntico y se purificó en gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo, 0%-20%) para proporcionar 3-fluoro-2-vinilpiridin-4-carboxilato de metilo (16 g) como un aceite de color marrón.

20

25

El 3-fluoro-2-vinilpiridin-4-carboxilato de metilo (16 g, 88.3 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL) y se enfrió hasta -78 °C. Se burbujeó ozono (15 PSI) a través de la solución a -78 °C hasta que el color azul del exceso de ozono persistió. Se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 1 minuto para purgar el exceso de ozono y a continuación se añadió sulfuro de dimetilo (40 mL). La solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. La solución se lavó con agua (2 X 150 mL) y salmuera (150 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El crudo obtenido se purificó sobre sílice (EtOAc/éter de petróleo, 20%-40%) para proporcionar 3-fluoro-2-formilpiridin-4-carboxilato de metilo (7.8 g) como un aceite amarillo. En un matraz de fondo redondo de una boca de 500 mL, a una solución de 3-fluoro-2-formilpiridin-4-carboxilato de metilo (7.8 g, 42.6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 mL) y etanol (0.2 mL), se añadió gota a gota BAST (25 g, 113 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió agua (150 mL) a la solución a 0 °C. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 X 150 mL). La fase orgánica se lavó con agua (150 mL) y salmuera, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo (3.5 g). En un matraz de fondo redondo de una boca de 100 mL, a una solución de 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-carboxilato de metilo (3.5 g, 17.1 mmol) en THF (32 mL), se añadió una solución de LiOH (2.04 g, 85.3 mmol) en agua (8 mL). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de ácido cítrico. El producto se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 X 20 mL). Los extractos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el ácido 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-carboxílico (1.31 g) sin purificación adicional. En un matraz de fondo redondo de una boca de 100 mL, a una solución de ácido 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-carboxílico (1.31 g, 6.85 mmol) en alcohol *tert*-butílico, se añadió trietilamina (1.39 g, 13.7 mmol) y azida difenilfosforilica (2.26 g, 8.23 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadieron NaOH (20 mL, 1 M, ac.) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) a la solución. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo. Este se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar *N*-[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]carbamato de *tert*-butilo (400 mg). En un matraz de fondo redondo de una boca de 100 mL, se añadió HCl a *N*-

35

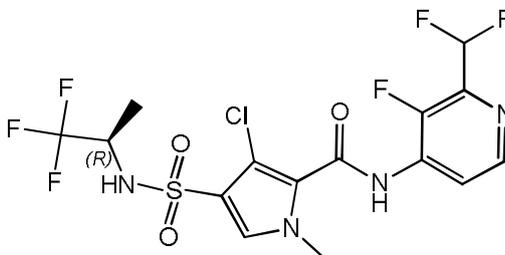
40

45

50

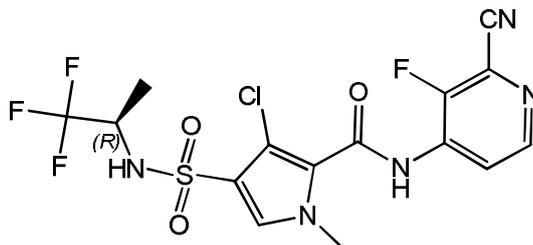
[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]carbamato de *tert*-butilo (400 mg, 1.53 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró al vacío, se disolvió de nuevo en agua y se liofilizó para proporcionar el clorhidrato de 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina (140 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8.06 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J=52.6 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H)

5 Compuesto 142: 3-cloro-N-[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]-1-metil-4-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



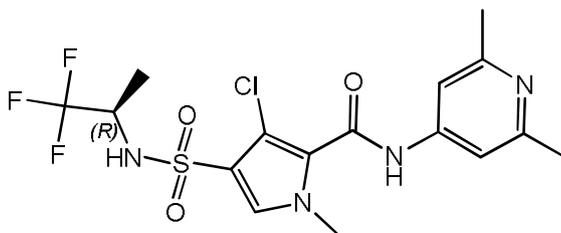
10 El compuesto **142** (77 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **137**, utilizando el clorhidrato de 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina. Después de una cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto **142** se cristalizó en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éter diisopropílico y se lavó disgregándolo con éter diisopropílico. Método D:  $t_R$ : 1.83 min. m/z: 477.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 478.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 182.8 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.93 - 4.03 (m, 1 H), 7.16 (t, J=53.0 Hz, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.26 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.62 (s, 1 H)

15 Compuesto 143: 3-cloro-N-(2-ciano-3-fluoro-4-piridil)-1-metil-4-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



20 En un vial para microondas de 10 mL, se introdujeron el compuesto **139** (preparado de un modo similar al descrito anteriormente, 200 mg, 0.39 mmol), cianuro de zinc (23 mg, 0.2 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (29 mg, 0.039 mmol) y DMF (5 mL). La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 30 minutos a 160 °C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se introdujo en un cartucho de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **143** (57 mg) como un polvo blanquecino después de una cristalización en una mezcla de MeOH:agua. Método B:  $t_R$ : 1.07 min. m/z: 452.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 453.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 192.6 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.99 (dd, J=15.5, 7.6 Hz, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 8.39 (dd, J=6.3, 5.4 Hz, 1 H), 8.52 - 8.57 (m, 2 H), 10.82 (s, 1 H).

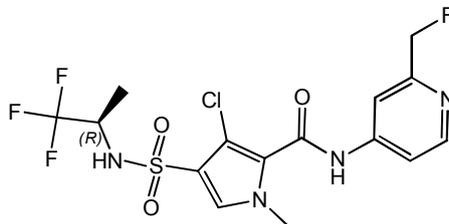
25 Compuesto 144: 3-cloro-N-(2,6-dimetil-4-piridil)-1-metil-4-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



30 El compuesto **144** (188 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **137**, utilizando 2,6-dimetilpiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina. Después de una cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto **144** se lavó disgregándolo con éter diisopropílico y se cristalizó en MeOH/H $_2$ O. Método B:  $t_R$ : 0.96 min. m/z: 437.1 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 438.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 201.8 °C.  $^1\text{H}$

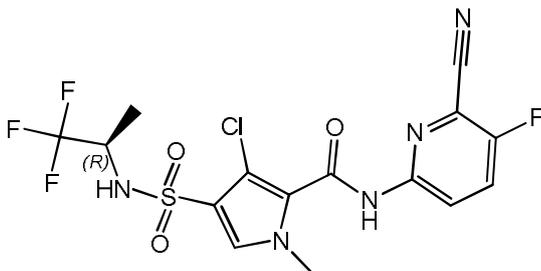
RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.39 (s, 6 H), 3.77 (s, 3 H), 3.98 (dd, J=15.7, 7.6 Hz, 1 H), 7.34 (s, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 8.50 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.51 (s. a., 1 H).

Compuesto 145: 3-cloro-N-[2-(fluorometil)-4-piridil]-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



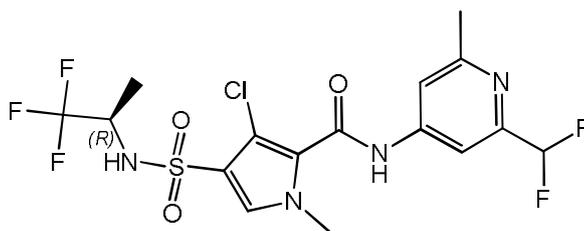
5 Se disolvieron 3-cloro-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (400 mg, 0.57 mmol) y (4-aminopiridin-2-il)metanol (157 mg, 1.26 mmol) en THF anhidro (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (3.4 mL, 1 M, 3.4 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL). Se descartó la  
10 fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar 3-cloro-N-[2-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida (249 mg) como un polvo blanquecino después de lavarlo disgregándolo con éter diisopropílico. Método B: t<sub>R</sub>: 0.81 min. m/z: 439 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 440.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 1 H), 4.53 (d, J=5.7 Hz, 2 H), 5.42 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.79 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.38 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.50 (s. a., 1 H), 10.69 (s, 1 H). CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 233.9 °C. La 3-cloro-N-[2-(hidroximetil)-4-piridil]-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida (181 mg, 0.41 mmol) se disolvió en THF (5 mL). Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (108.5 µL, 0.82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH) para proporcionar  
20 3-cloro-N-[2-(fluorometil)-4-piridil]-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida (11.2 mg). Método B: t<sub>R</sub>: 0.97 min. m/z: 441.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 442.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.39 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.93 - 3.99 (m, 1 H), 4.00 (s, 3 H), 5.49 (d, J=46.9 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.58 - 7.64 (m, 2 H), 8.52 (d, J=5.3 Hz, 1 H).

Compuesto 156: 3-cloro-N-(6-ciano-5-fluoro-2-piridil)-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



30 El compuesto 76 (100 mg, 0.2 mmol, cianuro de zinc (11.56 mg, 0.098 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (14.5 mg, 0.02 mmol) se dispersaron en DMF (4 mL) y se calentaron con irradiación de microondas durante 15 minutos a 160 °C. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto 156 (39 mg). Método B: t<sub>R</sub>: 1.03 min. m/z: 452.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 453.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.95 (dt, J=14.5, 7.2 Hz, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.14 (dd, J=9.1, 8.5 Hz, 1 H), 8.45 (dd, J=9.5, 4.0 Hz, 1 H), 11.28 (s. a., 1 H)

Compuesto 177: 3-cloro-N-[2-(difluorometil)-6-metil-4-piridil]-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

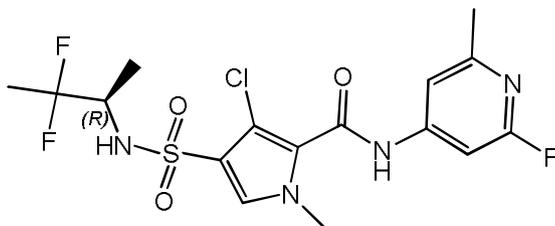


El compuesto **177** (72 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **137**, utilizando 2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina y agitando durante toda la noche en lugar de 3 horas. Después de una cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto **177** se cristalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O 1/1. Método B: t<sub>R</sub>: 0.97 min. m/z: 473.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 474.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 201.2 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.20 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.50 (m, 3 H, bajo la señal de DMSO), 3.79 (s, 3 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 6.88 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.52 (s. a., 1 H), 10.83 (s, 1 H).

#### Síntesis de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina

En un tubo resistente a la presión secado en un horno, se añadieron 4-bromo-2-metilpiridina (6 g, 32.79 mmol) y MeCN (300 mL). Mientras la solución se agitaba rápidamente, se añadió fluoruro de plata (II) (14.6 g, 98.4 mmol) de una vez. El tubo se selló con un tapón recubierto de teflón y se agitó a 60 °C durante 2 horas. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se vertió sobre un erlenmeyer que contenía NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (300 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente y se filtró sobre decalite. El sólido se lavó con éter dietílico. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera (50 mL), se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón (6 g). El aceite se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 40%) para proporcionar 4-bromo-2-fluoro-6-metilpiridina (3450 mg) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.42 (s, 3 H), 7.36 - 7.40 (m, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 1 H). En un tubo resistente a la presión, se introdujeron 4-bromo-2-fluoro-6-metilpiridina (2970 mg, 15.63 mmol), la imina de la benzofenona (8.25 mL, 46.9 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15.3 g, 46.89 mmol) y tolueno (80 mL). La mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (421.1 mg, 1.88 mmol) y BINAP (3.50 g, 5.63 mmol) en atmósfera de nitrógeno a la mezcla, la cual se tapó con un tapón recubierto de teflón. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con tolueno (100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón (15 g). El aceite se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar *N*-(2-fluoro-6-metil-4-piridil)-1,1-difenilmetanimina (3.6 g). La *N*-(2-fluoro-6-metil-4-piridil)-1,1-difenilmetanimina (3.6 g, 10.5 mmol) se disolvió en THF (100 mL) y ácido clorhídrico (50 mL, 1 M, ac.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y salmuera (100 mL). La fase acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo (2 X 100 mL). Después de basificar hasta un pH de 10 con carbonato de potasio sólido con el fin de liberar la base libre, la fase acuosa se extrajo con 2-MeTHF (5 X 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante (1.5 g) se purificó a continuación mediante cromatografía en columna (acetato de etilo en heptano, desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina (1.36 g) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 2.17 (s, 3 H), 5.86 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 6.23 - 6.26 (m, 1 H), 6.26 - 6.32 (m, 2 H).

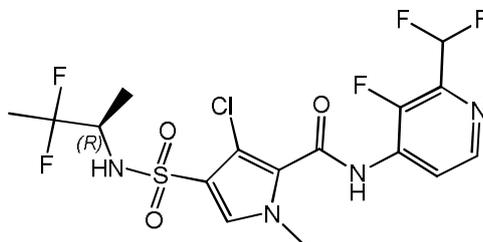
**Compuesto 146:** 3-cloro-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-*N*-(2-fluoro-6-metil-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **146** (227 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina y agitando durante 3 horas en lugar de 1 hora. El compuesto **146** se cristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó disgregándolo con éter diisopropílico. Método D: t<sub>R</sub>: 1.78 min. m/z: 437.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 438.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 2.39 (s, 3

H), 3.48 - 3.56 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.10 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 10.84 (s, 1 H).

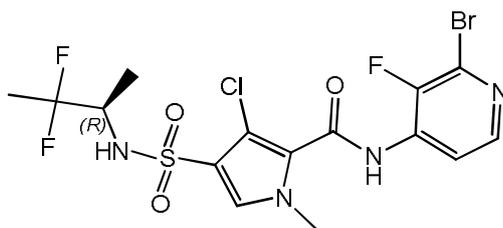
Compuesto 147: 3-cloro-N-[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



5 El compuesto **147** (90 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando el clorhidrato de 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina y agitando durante 3 horas en lugar de 1 hora. El compuesto **147** se cristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter diisopropílico y se lavó disgregándolo con éter diisopropílico. Método D: t<sub>R</sub>: 1.82 min. m/z: 473.1 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 474.1.

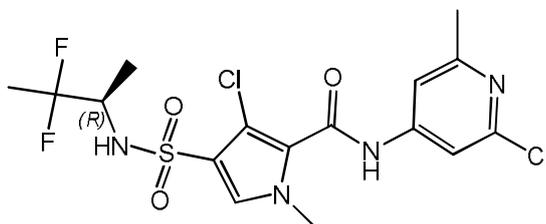
10 CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 174.3 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.49 - 3.61 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.16 (t, J=53.0 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 8.12 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.26 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 10.59 (s, 1 H)

Compuesto 148: N-(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)-3-cloro-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



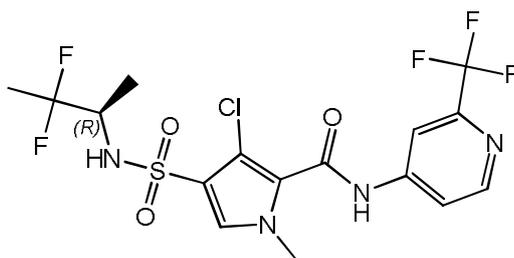
15 El compuesto **148** (438 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina y agitando durante toda la noche en lugar de 1 hora. El compuesto **148** se cristalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O. Método B: t<sub>R</sub>: 1.12 min. m/z: 502.9 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 504.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 206.3 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.48 - 3.60 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.71 (s, 1 H), 8.09 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.22 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 10.57 (s, 1 H).

Compuesto 149: 3-cloro-N-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



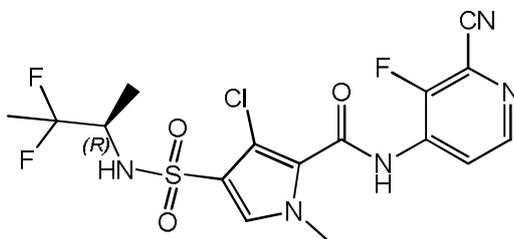
25 El compuesto **149** (58 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 2-cloro-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina y agitando durante toda la noche en lugar de 1 hora. El compuesto **149** se cristalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O. Método B: t<sub>R</sub>: 1.08 min. m/z: 453.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 454.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 156.3 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.3 Hz, 3 H), 2.43 (s, 3 H), 3.48 - 3.62 (m, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 7.49 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 8.11 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 10.77 (s, 1 H).

30 Compuesto 150: 3-cloro-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metil-N-[2-(trifluorometil)-4-piridil]pirrol-2-carboxamida



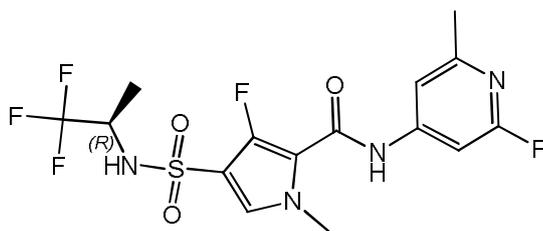
5 El compuesto **150** (221 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 2-(trifluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina y agitando durante toda la noche en lugar de 1 hora. El compuesto **150** se cristalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O. Método B: t<sub>R</sub>: 1.08 min. m/z: 473.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 474.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 198.7 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.49 - 3.63 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 7.70 (s, 1 H), 7.91 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.12 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.19 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.68 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 11.01 (s, 1 H).

Compuesto **151**: 3-cloro-N-(2-ciano-3-fluoro-4-piridil)-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



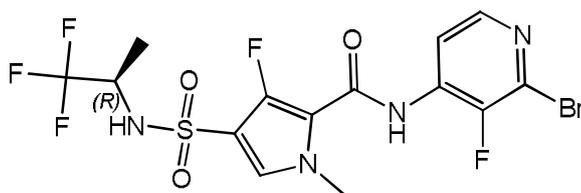
10 En un vial para microondas de 10 mL, se introdujeron el compuesto **148** (397 mg, 0.79 mmol), cianuro de zinc (46.21 mg, 0.39 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenododicloropaladio (II) (58 mg, 0.079 mmol) y DMF (5 mL). La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 30 minutos a 160 °C. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, se introdujo en un cartucho de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **151** (224 mg) como un polvo blanquecino después de una cristalización en una mezcla de MeOH:agua. Método B: t<sub>R</sub>: 1.04 min. m/z: 448.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 449.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 184.3 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.08 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.48 - 3.63 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.73 (s, 1 H), 8.13 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 8.35 - 8.42 (m, 1 H), 8.53 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 10.80 (s, 1 H).

20 Compuesto **152**: 3-fluoro-N-(2-fluoro-6-metil-4-piridil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



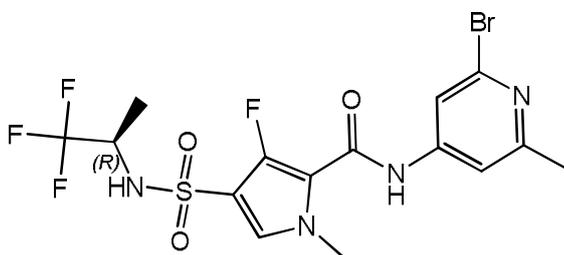
25 Se agitaron 3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (250 mg, 0.72 mmol) y 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina (113.8 mg, 0.87 mmol) en THF (3.9 mL, 47.8 mmol) a temperatura ambiente y a continuación se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (2.2 mL, 1 M, 2.2 mmol) de una vez. Esto se agitó durante 1 hora y a continuación se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y el aceite obtenido se cristalizó con iPrOH. Los cristales se recolectaron y se secaron en un horno de vacío a 55 °C para proporcionar el compuesto **152** (238 g) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.88 - 4.03 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.55 (d, J=4.2 Hz, 1 H), 8.28 - 9.21 (m, 1 H), 10.21 - 10.73 (m, 1 H). Método B: t<sub>R</sub>: 1.05 min. m/z: 425.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 426.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 199.4 °C.

Compuesto **153**: N-(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



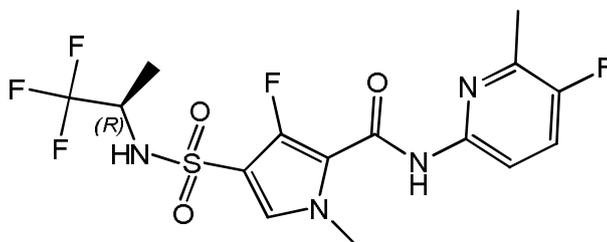
- 5 El compuesto **153** (523 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **152**, utilizando 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.98 (dt, J=14.5, 7.3 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.04 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 8.16 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.65 (s. a., 1 H), 10.26 (s. a., 1 H)). Método B:  $t_R$ : 1.12 min. m/z: 490.9 (M-H) $^-$  Masa exacta: 492.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 240.5 °C.

Compuesto **154**: N-(2-bromo-6-metil-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



- 10 El compuesto **154** (168 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **152**, utilizando 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina. Método D:  $t_R$ : 1.89 min. m/z: 487.0 (M-H) $^-$  Masa exacta: 488.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 201.5 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.86 - 4.06 (m, 1 H), 7.43 - 7.61 (m, 2 H), 7.77 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.53 (s. a., 1 H), 10.40 (s. a., 1 H).

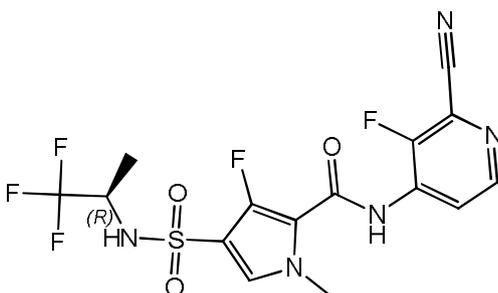
- 15 Compuesto **214**: 3-fluoro-N-(5-fluoro-6-metil-2-piridil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **214** (173 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **152**, utilizando 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina.

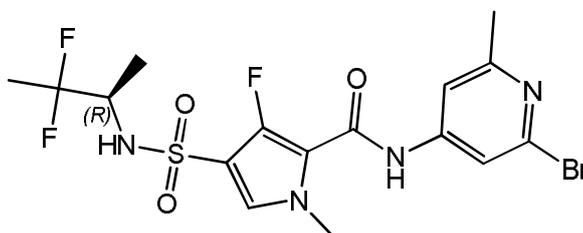
- 20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H) 2.41 (d, J=2.9 Hz, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 3.86 - 4.02 (m, 1 H) 7.53 (d, J=4.6 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=9.0 Hz, 1 H) 7.95 (dd, J=8.8, 3.3 Hz, 1 H) 8.57 (d. a., J=7.9 Hz, 1 H) 10.29 (s, 1 H). Método B:  $t_R$ : 1.18 min. m/z: 425.2 (M-H) $^-$  Masa exacta: 426.08.

Compuesto **155**: N-(2-ciano-3-fluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



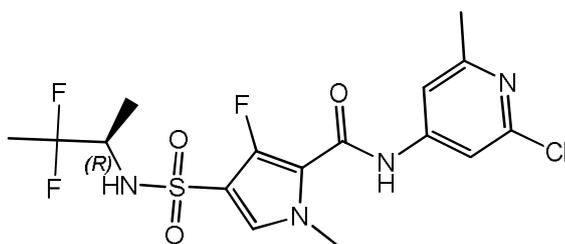
En un tubo para microondas, se introdujeron el compuesto **153** (400 mg, 0.81 mmol), cianuro de zinc (66.9 mg, 0.57 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropalladio (II) (59.8 mg, 0.081 mmol) y DMF (5 mL). Esta solución se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. El tubo se cerró y se agitó y calentó con irradiación de microondas hasta 160 °C durante 30 minutos. A continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró sobre un lecho de dicalite, se lavó con acetonitrilo (10 mL) y se concentró al vacío. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100) y a continuación se purificó de nuevo mediante HPLC preparativa (RP SunFire Prep C18 OBD - 10 µm, 30x150 mm). Fase móvil (solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, se coevaporaron dos veces con metanol (2 X 20 mL) y se secaron en un horno de vacío a 55 °C para proporcionar el compuesto **155** (387 mg) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.92 - 4.06 (m, 1 H), 7.61 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.33 (t, J=5.8 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.64 (s. a., 1 H), 10.47 (s. a., 1 H). Método B: t<sub>R</sub>: 0.95 min. m/z: 436.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 437.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 179.4 °C.

Compuesto **157**: N-(2-bromo-6-metil-4-piridil)-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



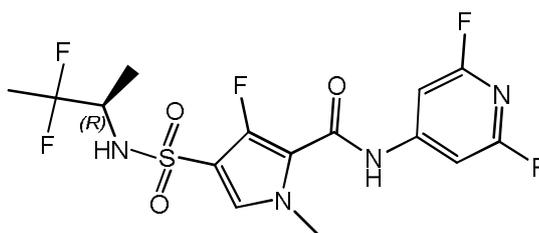
Se agitaron 4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (250 mg, 0.73 mmol) y 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina (163.91 mg, 0.88 mmol) en THF (3.91 mL, 0.89 g/mL, 48.32 mmol) a temperatura ambiente y a continuación se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (2.19 mL, 1 M, 2.19 mmol) de una vez. La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se concentraron y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y el aceite obtenido se cristalizó con iPrOH. Los cristales se recolectaron y se secaron en un horno de vacío a 55 °C para proporcionar el compuesto **157** (252 g) del compuesto **157** como un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.57 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 3.47 - 3.64 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 7.49 - 7.53 (m, 1 H), 7.55 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.77 (s. a., 1 H), 8.22 (s. a., 1 H), 10.44 (s. a., 1 H). Método B: t<sub>R</sub>: 1.00 min. m/z: 483.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 484.0.

Compuesto **158**: N-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



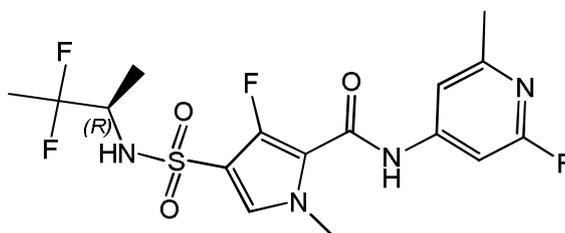
El compuesto **158** (205 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **157**, utilizando 2-cloro-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. Método B: t<sub>R</sub>: 0.97 min. m/z: 437.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 438.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.48 - 3.58 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.49 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

Compuesto **159**: 4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-N-(2,6-difluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



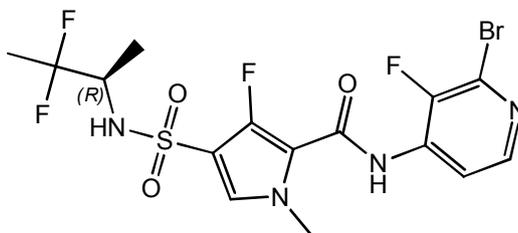
- 5 El compuesto **159** (130 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **157**, utilizando 4-amino-2,6-difluoropiridina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. El compuesto **159** se cristalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O. Método D: t<sub>R</sub>: 1.86 min. m/z: 425.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 426.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 194.0 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.07 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.48 - 3.63 (m, 1 H), 3.82 (s, 3 H), 7.34 (s, 2 H), 7.60 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.23 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 10.84 (s, 1 H).

Compuesto **160**: 4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-N-(2-fluoro-6-metil-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



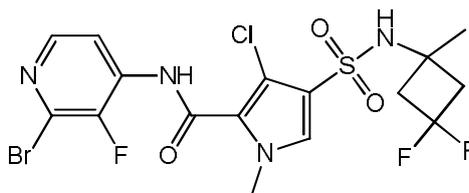
- 10 El compuesto **160** (82 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **157**, utilizando 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. El compuesto **160** se cristalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O. Método D: t<sub>R</sub>: 1.76 min. m/z: 421.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 422.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 190.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.2 Hz, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 3.46 - 3.62 (m, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 7.25 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.57 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.24 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.57 (s, 1 H)

- 15 Compuesto **176**: N-(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)-4-[(1R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



- 20 El compuesto **176** (383 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **157**, utilizando 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. Método B: t<sub>R</sub>: 1.01 min. m/z: 486.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 488.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.97 - 1.14 (m, 3 H), 1.47 - 1.68 (m, 3 H), 3.44 - 3.64 (m, 1 H), 3.78 - 3.89 (m, 3 H), 7.59 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.04 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 8.14 - 8.30 (m, 2 H), 10.18 (s. a., 1 H).

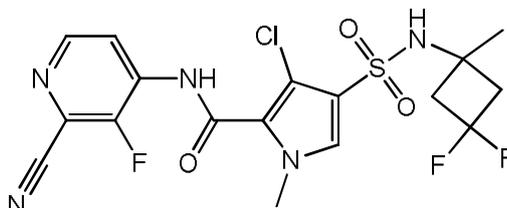
Compuesto **161**: N-(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)-3-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



- 25 Se disolvieron 3-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0.56 mmol) y 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina (117.8 mg, 0.62 mmol) en THF anhidro (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (1 M en THF) (1.68 mL, 1 M, 1.68 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se

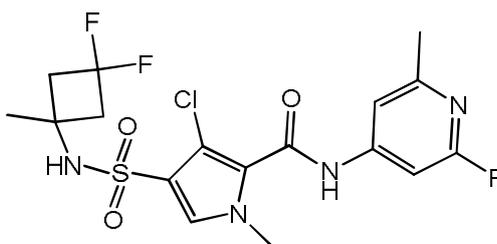
evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **161** (198 mg) después de una cristalización en MeOH:agua. Método B:  $t_R$ : 1.14 min.  $m/z$ : 514.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 516.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 224.2 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.39 (s, 3 H), 2.52 - 2.57 (m, 2 H), 2.84 - 2.99 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 7.72 (s, 1 H), 8.09 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.22 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H).

**Compuesto 162:** 3-cloro-N-(2-ciano-3-fluoro-4-piridil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **162** (40 mg) se preparó a partir del compuesto **161** de un modo similar al descrito para la formación del compuesto **151** a partir del compuesto **148**. Método B:  $t_R$ : 1.09 min.  $m/z$ : 460.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 461.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.40 (s, 3 H), 2.53 - 2.60 (m, 2 H), 2.82 - 3.03 (m, 2 H), 3.32 (s, 3 H), 7.74 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.39 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 10.80 (s. a., 1 H).

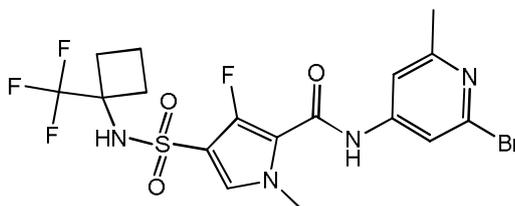
**Compuesto 163:** 3-cloro-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-N-(2-fluoro-6-metil-4-piridil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **163** (163 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **161**, utilizando 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina. El compuesto **163** se cristalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O.

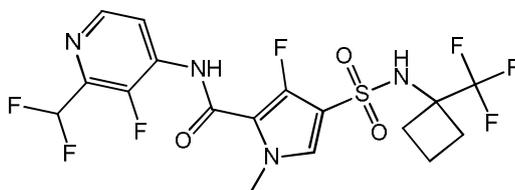
Método B:  $t_R$ : 1.06 min.  $m/z$ : 449.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 450.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 230.7 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.39 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H), 2.52 - 2.59 (m, 2 H), 2.83 - 3.00 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 10.83 (s, 1 H)

**Compuesto 164:** N-(2-bromo-6-metil-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



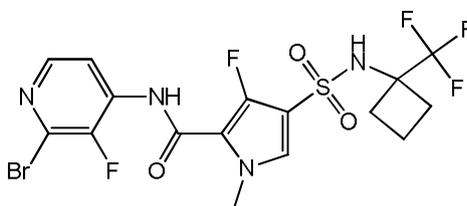
Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (4.63 mL, 1 M, 4.63 mmol) a 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (492.4 mg, 1.322 mmol) y 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina (371.0 mg, 1.98 mmol) en THF (4 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. El sólido obtenido se disolvió en metanol (40 mL) y se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El producto se separó por filtración y se secó al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **164** (534 mg) como un polvo blanco. Método D:  $t_R$ : 1.98 min.  $m/z$ : 511.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 512.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 202.4 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 1.85 - 1.93 (m, 2 H), 2.36 - 2.46 (m, 5 H), 2.47 - 2.57 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 6.48 (s. a., 1 H), 7.25 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.73 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.47 (s. a., 1 H). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 2.39 - 2.49 (m, 5 H), 3.82 (s, 3 H), 7.52 (d, J=1.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 10.46 (s, 1 H).

Compuesto 165: N-[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



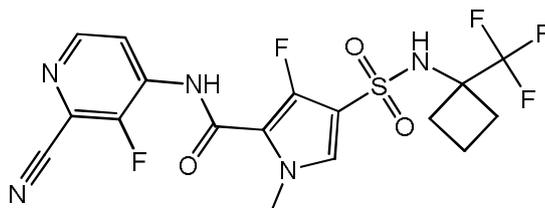
5 El compuesto **165** (59 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **164**, utilizando el clorhidrato de 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. El compuesto **165** se cristalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O. Método D: t<sub>R</sub>: 1.90 min. m/z: 487.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 488.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 203.8 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.77 - 1.92 (m, 2 H) 2.26 - 2.39 (m, 2 H) 2.41 - 2.48 (m, 2 H) 3.85 (s, 3 H) 7.15 (t, J=53.2 Hz, 1 H) 7.61 (d, J=4.6 Hz, 1 H) 8.21 (t, J=5.6 Hz, 1 H) 8.45 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 8.76 (s, 1 H) 10.22 (s, 1 H).

10 Compuesto 166: N-(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



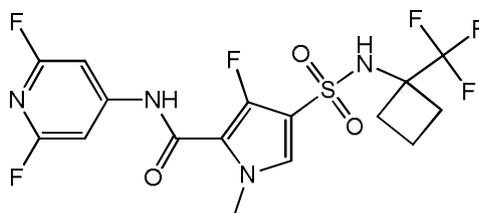
15 El compuesto **166** (283 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **164**, utilizando 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. El compuesto **166** se cristalizó en MeOH/H<sub>2</sub>O. Método D: t<sub>R</sub>: 2.03 min. m/z: 517.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 518.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 235.3 °C. <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.78 - 1.91 (m, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 2.40 - 2.49 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 7.62 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.04 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H) 10.25 (s, 1 H).

Compuesto 167: N-(2-ciano-3-fluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



20 Una mezcla del compuesto **166** (197 mg, 0.381 mmol), cianuro de cobre (I) (170.5 mg, 1.90 mmol) y propionitrilo (3 mL) en atmósfera de nitrógeno se calentó durante 3 horas a 160 °C con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró y el precipitado se lavó con metanol abundante. El filtrado se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano.  
25 Las fracciones del producto se concentraron. El residuo obtenido se disolvió en metanol (15 mL). El producto cristalizó al añadir agua. El polvo blanco se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **167** (43 mg). Método D: t<sub>R</sub>: 1.92 min. m/z: 462.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 463.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 182.6 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.41 - 2.49 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 7.62 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J=6.4, 5.5 Hz, 1 H), 8.52 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H).  
30

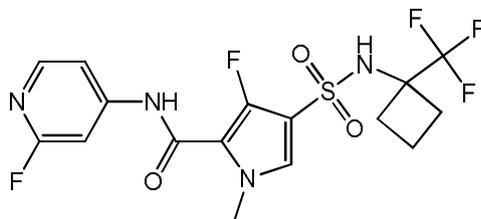
Compuesto 168: N-(2,6-difluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **168** (99 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **164**, utilizando 2,6-difluoropiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. Método D:  $t_R$ : 2.00 min.  $m/z$ : 455.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 456.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 211.2 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.41 - 2.49 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 7.35 (s, 2 H), 7.61 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.76 (s, 1 H), 10.87 (s, 1 H)

5

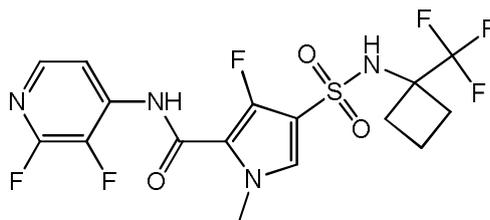
Compuesto **169**: 3-fluoro-N-(2-fluoro-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **169** (128 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **164**, utilizando 2-fluoropiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. Método D:  $t_R$ : 1.83 min.  $m/z$ : 437.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 438.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 211.1 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.41 - 2.49 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 7.46 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 7.53 (dt, J=5.7, 1.5 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.14 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.74 (s, 1 H), 10.67 (s, 1 H).

10

Compuesto **170**: N-(2,3-difluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

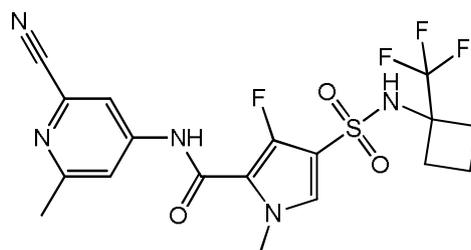


El compuesto **170** (42 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **164**, utilizando el clorhidrato de 2,3-difluoropiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. Método D:  $t_R$ : 1.94 min.  $m/z$ : 455.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 456.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 219.2 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.79 - 1.91 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.42 - 2.49 (m, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 7.61 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.90 - 8.01 (m, 2 H), 8.76 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H)

15

Compuesto **171**: N-(2-ciano-6-metil-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

20

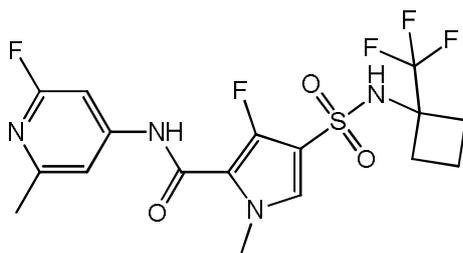


Una mezcla del compuesto **164** (146 mg, 0.284 mmol) y cianuro de cobre (I) (101.9 mg, 1.14 mmol) en DMF (2 mL) se calentó durante 3 horas a 160 °C con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró y la solución se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron. El residuo obtenido se disolvió en metanol y se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El producto se filtró y se secó al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **171** (17 mg) como un polvo blanco. Método D:  $t_R$ : 1.90 min.  $m/z$ : 458.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 459.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 179.0 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.79 - 1.90 (m, 2 H), 2.27 - 2.38 (m, 2 H), 2.41 - 2.48 (m, 2 H), 2.50 (s, 3 H, señal bajo la señal de DMSO), 3.83 (s, 3 H), 7.59 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.80 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.75 (s, 1 H), 10.61 (s, 1 H).

25

30

Compuesto **172**: 3-fluoro-N-(2-fluoro-6-metil-4-piridil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

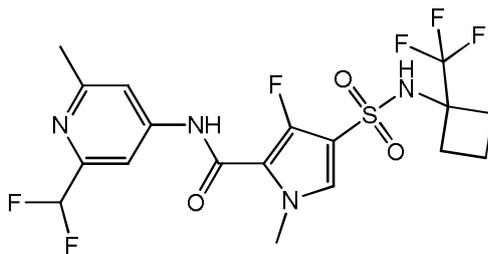


5 El compuesto **172** (77 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **164**, utilizando 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. Método D:  $t_R$ : 1.91 min.  $m/z$ : 451.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 452.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 217.0 °C. <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.78 - 1.90 (m, 2 H), 2.26 - 2.37 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.40 - 2.48 (m, 2 H), 3.82 (s, 3 H), 7.26 (s, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.59 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 10.60 (s, 1 H).

#### Síntesis de 2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-amina

10 Se disolvió 6-metilpiridin-2-carboxaldehído (2000 mg, 16.51 mmol) en diclorometano (75 mL). Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (6.65 g, 41.275 mmol) gota a gota a 0 °C. La solución se agitó durante 2 horas, permitiendo que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se lavó dos veces con salmuera (10 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite (2.29 g) de 2-(difluorometil)-6-metilpiridina. La 2-(difluorometil)-6-metilpiridina (2.29 g, 16 mmol) se disolvió en diclorometano (100 mL). Se añadieron peróxido de hidrógeno al 30% (27.2 g, 240 mmol) y anhídrido trifluoroacético (50.41 g, 240 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH 1 M (500 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua (80 mL), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde pentano hasta acetato de etilo/pentano 50/50. Las fracciones del compuesto se concentraron para proporcionar 2-(difluorometil)-6-metil-1-oxidopiridin-1-io como un aceite amarillo (1.09 g). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 7.65 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 1H), 7.39 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.08 (m, 1H), 2.38 (s, 3H). El 2-(difluorometil)-6-metil-1-oxidopiridin-1-io (1.09 g, 6.85 mmol) se disolvió en ácido sulfúrico (10 mL) y se añadió gota a gota a ácido nítrico (4 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con NaOH 10 M (500 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 80 mL) y salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde pentano/EtOAc 4/1 hasta 2/1. Las fracciones del compuesto se concentraron para proporcionar 2-(difluorometil)-6-metil-4-nitro-1-oxidopiridin-1-io como un sólido blanco (0.9 g). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.63 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 52.6 Hz 1H), 2.48 (s, 3H). El 2-(difluorometil)-6-metil-4-nitro-1-oxidopiridin-1-io (0.9 g, 4.41 mmol) se disolvió en metanol (50 mL), se añadió Pd sobre carbón (al 10%, 300 mg) y la mezcla se desgasificó al vacío y se presurizó con hidrógeno varias veces. La mezcla se hidrogenó durante 18 horas con 50 psi de hidrógeno. La suspensión se filtró sobre celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC (condiciones: Base-CAN; eluyente: CH<sub>3</sub>CN en H<sub>2</sub>O (0.05% de NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) desde un 12% hasta un 32%, v/v; columna: Gemini 150\*25 5μ). Se recogieron las fracciones puras y se eliminaron los componentes volátiles al vacío. Se ajustó el pH de la fase acuosa hasta un pH=9 con una solución de bicarbonato de sodio (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 80 mL) y salmuera (50 mL), y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se secó para proporcionar 2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-amina como un sólido blanco (184 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 6.61 (t, J = 55.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 6.41 (s, 1 H), 6.25 (s. a., 2 H), 2.26 (s, 3 H)

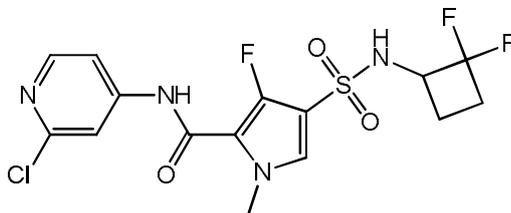
40 Compuesto 173: N-[2-(difluorometil)-6-metil-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **173** (69 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **164**, utilizando 2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-amina en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. Método D:  $t_R$ : 1.91 min.  $m/z$ : 483.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 484.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 186.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-

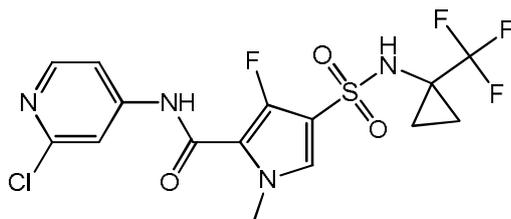
$d_6$ )  $\delta$  ppm 1.78 - 1.92 (m, 2 H), 2.28 - 2.38 (m, 2 H), 2.41 - 2.49 (m, 5 H), 3.83 (s, 3 H), 6.86 (t,  $J=55.0$  Hz, 1 H), 7.57 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.84 (d,  $J=1.5$  Hz, 1 H), 8.73 (s, 1 H), 10.53 (s, 1 H).

**Compuesto 174:** *N*-(2-cloro-4-piridil)-4-[(2,2-difluorociclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



- 5 Una mezcla de 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (360 mg, 1.34 mmol), clorhidrato de 2,2-difluorociclobutan-1-amina (201 mg, 1.40 mmol, comercializada por Enamine EN300-89718),  $\text{NaHCO}_3$  (336.4 mg, 4.00 mmol), acetonitrilo (20 mL, 382.9 mmol) y tamices moleculares de 4Å (300 mg) se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró mientras todavía estaba caliente. El filtrado 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 del producto se concentraron al vacío para proporcionar 4-[(2,2-difluorociclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (424 mg) como un aceite de color amarillo claro, el cual solidificó al dejarlo en reposo. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (2.27 mL, 1 M, 2.27 mmol) a 4-[(2,2-difluorociclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (193 mg, 0.567 mmol) y 4-amino-2-cloropiridina (96.7 mg, 0.74 mmol) en THF (3 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo 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 y, después de secarlas durante toda la noche al vacío a 50 °C, se obtuvo el compuesto **174** (199 mg) como un polvo blanco. Método D:  $t_R$ : 1.76 min.  $m/z$ : 421.1 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 422.0.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.57 - 1.70 (m, 1 H), 1.99 - 2.12 (m, 1 H), 2.18 - 2.31 (m, 2 H), 3.80 (s, 3 H), 4.06 - 4.19 (m, 1 H), 7.54 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 7.61 (dd,  $J=5.6, 1.9$  Hz, 1 H), 7.82 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.30 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 8.61 (d,  $J=8.6$  Hz, 1 H), 10.58 (s, 1 H). El compuesto **174** (183 mg) se separó en sus enantiómeros **174a** y **174b** mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil:  $\text{CO}_2$ , iPrOH con un 0.2% de iPrNH<sub>2</sub>). **174a** es el primero eluido y **174b** es el segundo eluido en Chiralpak Diacel ADH 4.6 x 250 mm, fase móvil:  $\text{CO}_2$ , 30% de iPrOH con un 0.2% de iPrNH<sub>2</sub>, se mantiene durante 4 min hasta un 50% de iPrOH con un 0.2% de iPrNH<sub>2</sub> en minutos y se mantiene durante 2 min a un 50%). **174a**: CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 205.7 °C. **174b**: CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 205.5 °C.

**Compuesto 175:** *N*-(2-cloro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

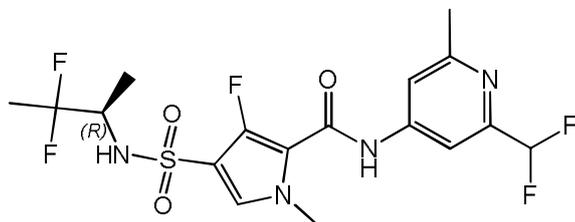


- 30 Se disolvió 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-amina (2041 mg, 16.3 mmol) en acetonitrilo (93 mL) en un tubo resistente a la presión con atmósfera de nitrógeno. Se añadieron tamices moleculares (4Å / 1100 mg) y la suspensión se agitó durante 10 minutos en atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadieron 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (4 g, 14.83 mmol) y bicarbonato de sodio (3738 mg, 44.5 mmol), y el tubo resistente a la presión se cerró y se agitó en un baño de aceite a 85 °C durante 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró en un filtro de vidrio y se concentró al vacío. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100) para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (570 mg), el cual se utilizó como tal.

- 40 El 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (570 mg, 1.59 mmol) y 4-amino-2-cloropiridina (245.4 mg, 1.91 mmol) en THF (5 mL) se trataron con bis(trimetilsilil)amiduro de litio en THF (4.77 mL, 1 M, 4.77 mmol) y esto se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió cloruro de amonio (ac. / sat. / 10 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo una vez utilizando EtOAc (20 mL). Las fases combinadas se concentraron al vacío y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante 18 horas para proporcionar el compuesto **175** (332 mg).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.20 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 7.55 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 7.61 (dd,

J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 9.12 (s. a., 1 H), 10.57 (s. a., 1 H). Método B:  $t_R$ : 0.94 min. m/z: 439.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 440.0.

**Compuesto 178:** N-[2-(difluorometil)-6-metil-4-piridil]-4-[[1(R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



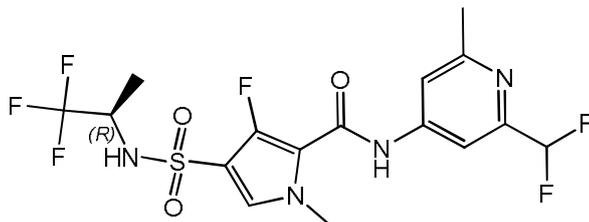
5

Se disolvieron 2-(difluorometil)-6-metilpiridin-4-amina (48.5 mg, 0.31 mmol) y 4-[[1(R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (0.31 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amidiuro de litio (1 M en THF) (0.92 mL, 1 M, 0.92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (ac., sat., 10 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Los productos obtenidos se cristalizaron en una mezcla de MeOH:agua 1:1 para proporcionar el compuesto **178** (53 mg) como un polvo blanco. Método B:  $t_R$ : 0.95 min. m/z: 453.1 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 454.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 187.5 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.3 Hz, 3 H), 2.49 (m, 3H), 3.56 (s. a., 1 H), 3.82 (s, 3 H), 6.87 (t, J=55.2 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=4.2 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.20 (s. a., 1 H), 10.50 (s, 1 H).

10

15

**Compuesto 179:** N-[2-(difluorometil)-6-metil-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

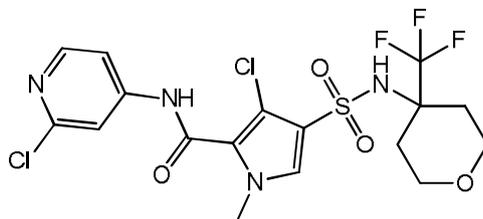


El compuesto **179** (53 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **178**, utilizando 3-fluoro-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo en lugar de 4-[[1(R)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo. Método B:  $t_R$ : 0.96 min. m/z: 457.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 458.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 200.6 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.49 (m, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.91 - 4.07 (m, 1 H), 6.87 (t, J=55.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 8.63 (s. a., 1 H), 10.53 (s, 1 H).

20

25

**Compuesto 180:** 3-cloro-N-(2-cloro-4-piridil)-1-metil-4-[[4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

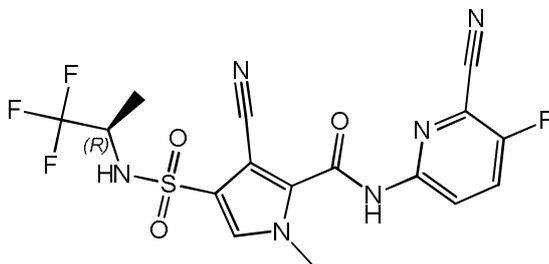


Se dispersaron cloruro de 4-cloro-5-[(2-cloro-4-piridil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (150 mg, 0.41 mmol), clorhidrato de 4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-amina (0.61 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (102.55 mg, 1.22 mmol) y tamices moleculares (4Å, 1 g) en acetonitrilo (5 mL) y se calentaron durante toda la noche a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10  $\mu\text{m}$ , 30x150 mm; fase móvil: solución de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto **178** (11 mg) como un aceite. Método B:  $t_R$ : 0.92 min. m/z: 499.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 500.0.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, METANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 2.09 - 2.19 (m, 2 H), 3.62 - 3.72 (m, 2 H), 3.76 - 3.83 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 7.51 (s, 1 H), 7.63 (dd, J=5.7, 2.0 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=5.7 Hz, 1 H)

30

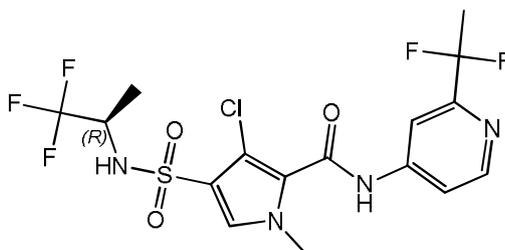
35

Compuesto 181: 3-ciano-*N*-(6-ciano-5-fluoro-2-piridil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



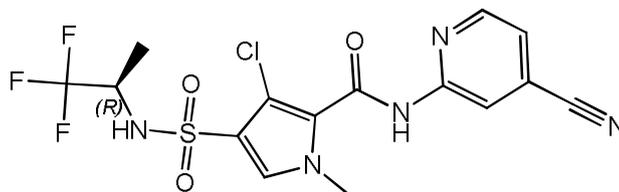
5 El compuesto **76** (100 mg, 0.2 mmol, cianuro de zinc (23.1 mg, 0.2 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio (II) (14.45 mg, 0.02 mmol) se dispersaron en DMF (4 mL) y se calentaron en un microondas durante 20 minutos a 160 °C. La mezcla de reacción se filtró y la mezcla se purificó mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto **181** (11 mg). Método B: t<sub>R</sub>: 0.99 min. m/z: 443.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 444.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 197.2 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.21 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.97 - 4.09 (m, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 8.14 - 8.22 (m, 1 H), 8.45 (dd, J=9.5, 4.0 Hz, 1 H), 8.71 - 8.82 (m, 1 H), 11.96 (s. a., 1 H).

Compuesto 182: 3-cloro-*N*-[2-(1,1-difluoroetil)-4-piridil]-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



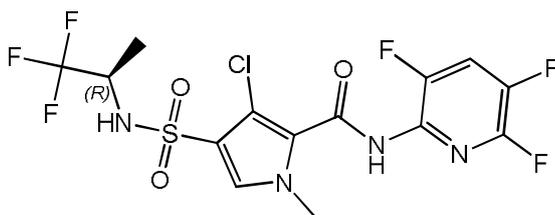
15 El compuesto **16** (50 mg, 0.12 mmol), 1,1-difluoroetanosulfinato de sodio (37.02 mg, 0.24 mmol), TFA (9.31 µL, 0.12 mmol) e hidropéroxido de *tert*-butilo (83.4 µL, 0.94 g/mL, 0.61 mmol) se dispersaron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) y agua (0.4 mL), y se agitaron enérgicamente. Se añadió DMSO (1 mL) y se continuó agitando durante toda la noche. Se añadió más 1,1-difluoroetanosulfinato de sodio (37.02 mg, 0.24 mmol) e hidropéroxido de *tert*-butilo (83.4 µL, 0.94 g/mL, 0.61 mmol) y se continuó agitando durante todo el fin de semana. Se añadió más 1,1-difluoroetanosulfinato de sodio (37.02 mg, 0.24 mmol) e hidropéroxido de *tert*-butilo (83.35 µL, 0.94 g/mL, 0.61 mmol) y se continuó agitando durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, CH<sub>3</sub>CN), para obtener el compuesto **182** (7 mg). Método B: t<sub>R</sub>: 0.98 min. m/z: 473.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 474.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.03 (t, J=18.7 Hz, 3 H), 3.92 - 3.99 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 5.01 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 7.72 (dd, J=5.5, 2.0 Hz, 1 H), 7.79 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.56 (s, 1 H), 8.59 (d, J=5.5 Hz, 1 H).

Compuesto 183: 3-cloro-*N*-(4-ciano-2-piridil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



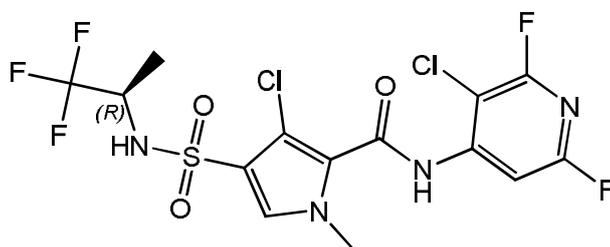
30 El compuesto **183** (20 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 2-amino-4-cianopiridina en lugar de 2-amino-5-fluoro-6-metilpiridina. Método B: t<sub>R</sub>: 0.94 min. m/z: 434.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 435.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 3.90 - 4.01 (m, 1 H), 7.64 (dd, J=5.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.48 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.62 - 8.65 (m, 1 H), 11.09 (s, 1 H).

Compuesto 184: 3-cloro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-*N*-(3,5,6-trifluoro-2-piridil)pirrol-2-carboxamida



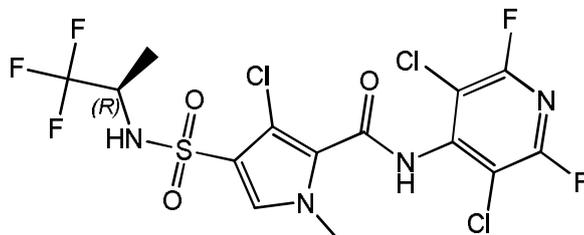
5 El compuesto **184** (65 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **43**, utilizando 2-amino-3,5,6-trifluoropiridina en lugar de 4-amino-2,3,6-trifluoropiridina. Método B:  $t_R$ : 0.94 min.  $m/z$ : 463.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 464.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 184.8 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 3.88 - 4.02 (m, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 8.36 - 8.55 (m, 2 H), 10.87 (s. a., 1 H).

Compuesto **185**: 3-cloro-N-(3-cloro-2,6-difluoro-4-piridil)-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



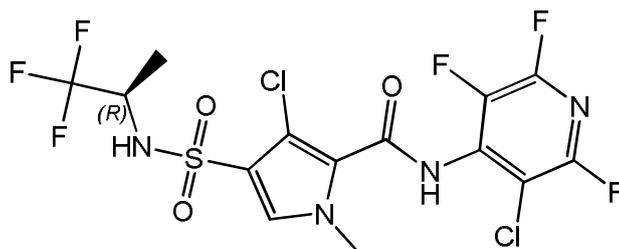
10 El compuesto **185** (169 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **43**, utilizando 4-amino-3-cloro-2,6-difluoropiridina en lugar de 4-amino-2,3,6-trifluoropiridina. Método B:  $t_R$ : 1.16 min.  $m/z$ : 479.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 480.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 225.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 3.93 - 4.06 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.96 (s, 1 H), 8.60 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 10.18 (s, 1 H).

15 Compuesto **186**: 3-cloro-N-(3,5-dicloro-2,6-difluoro-4-piridil)-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

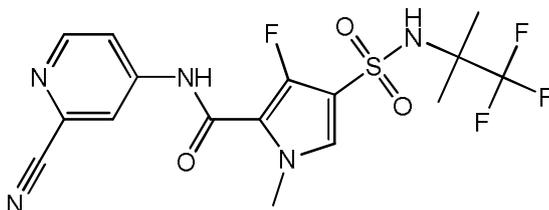


20 El compuesto **186** (mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **43**, utilizando 4-amino-3,5-dicloro-2,6-difluoropiridina en lugar de 4-amino-2,3,6-trifluoropiridina. Método B:  $t_R$ : 1.02 min.  $m/z$ : 512.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 513.9. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 183.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.93 - 4.04 (m, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 8.52 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 11.05 (s, 1 H).

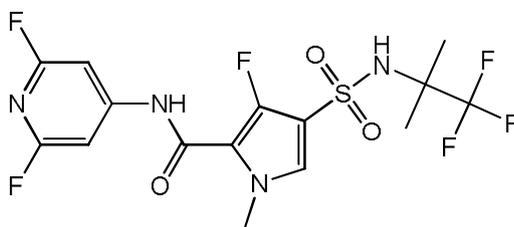
Compuesto **187**: 3-cloro-N-(3-cloro-2,5,6-trifluoro-4-piridil)-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



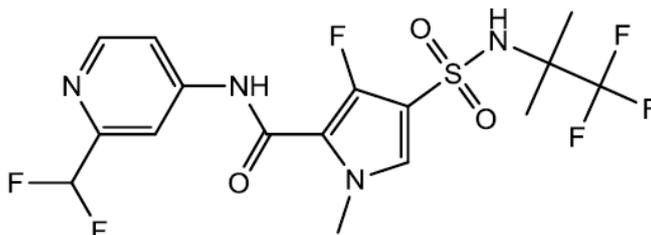
25 El compuesto **187** (100 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **43**, utilizando 4-amino-3-cloro-2,5,6-trifluoropiridina en lugar de 4-amino-2,3,6-trifluoropiridina. Método B:  $t_R$ : 1.03 min.  $m/z$ : 496.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 498.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 162.8 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.92 - 4.05 (m, 1 H), 7.74 (s, 1 H), 8.53 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 11.07 (s, 1 H).

Compuesto 188: N-(2-ciano-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

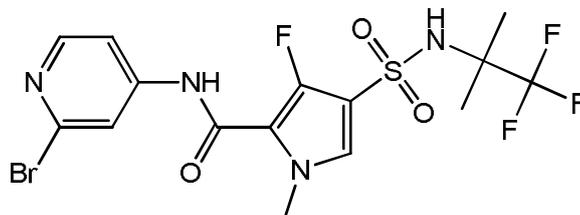
Se disolvió 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1200 mg, 4.45 mmol) en piridina anhidra (21 mL, 0.98 g/mL, 260.17 mmol). Se añadió 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-amina (1131.2 mg, 8.9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100) para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1.15 g) como un polvo de color beige, el cual se utilizó como tal en el siguiente paso. Se disolvieron 3-fluoro-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (0.15 g, 0.42 mmol) y 4-aminopiridin-2-carbonitrilo (54.55 mg, 0.46 mmol) en THF (4.1 mL) en un tubo. El tubo se purgó con nitrógeno, se tapó con un septum y se agitó a temperatura ambiente. A esto, se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1.04 mL, 1 M, 1.04 mmol) de una vez utilizando una jeringa. La solución obtenida se agitó durante 3 horas. A continuación, se añadió cloruro de amonio (ac. / sat. / 10 mL) y se separaron las fases. A continuación, se extrajo una vez utilizando acetato de etilo (10 mL). Los extractos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones obtenidas se concentraron al vacío y se purificaron de nuevo mediante HPLC prep. (RP SunFire Prep C18 OBD - 10 µm, 30x150 mm), fase móvil (solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, se coevaporaron dos veces con metanol (2 X 20 mL) y se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante 18 horas para proporcionar el compuesto **188** (45 mg) como un polvo blanco. Método B: t<sub>R</sub>: 0.94 min. m/z: 432.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 433.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.39 (s, 6 H), 3.83 (s, 3 H), 7.58 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.91 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.47 (s. a., 1 H), 8.63 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.67 (s. a., 1 H)

Compuesto 189: N-(2,6-difluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

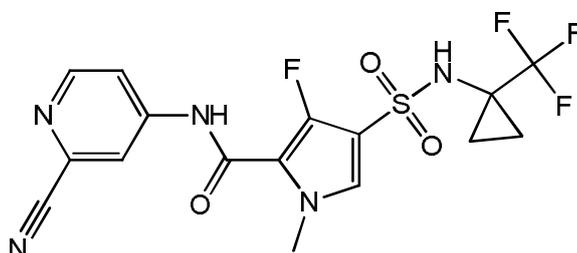
El compuesto **189** (86 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **188**, utilizando 4-amino-2,6-difluoropiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B: t<sub>R</sub>: 1.06 min. m/z: 443.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 444.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.39 (s, 6 H), 3.82 (s, 3 H), 7.34 (s, 2 H), 7.58 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.47 (s. a., 1 H), 10.84 (s. a., 1 H).

Compuesto 190: N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

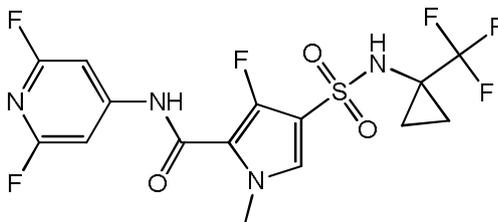
El compuesto **190** (42 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **188**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B: t<sub>R</sub>: 0.96 min. m/z: 457.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 458.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.39 (s, 6 H), 3.77 - 3.88 (m, 3 H), 6.92 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.72 - 7.84 (m, 1 H), 8.03 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.45 (s. a., 1 H), 8.57 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 10.60 (s. a., 1 H).

Compuesto 191: N-(2-bromo-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

5 El compuesto **191** (89 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **188**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B:  $t_R$ : 1.00 min.  $m/z$ : 485.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 486.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.39 (s, 6 H), 3.81 (s, 3 H), 7.55 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.45 (s. a., 1 H), 10.52 (s. a., 1 H).

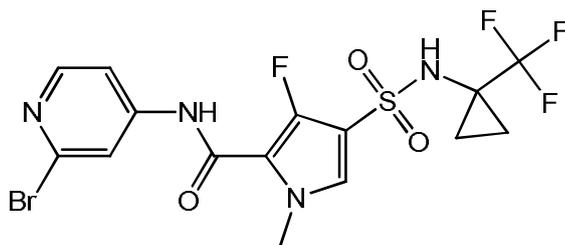
Compuesto 192: N-(2-ciano-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

10 Se disolvió 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1500 mg, 5.56 mmol) en piridina anhidra (26.25 mL, 325.2 mmol). Se añadió 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-amina (1392 mg, 11.1 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100) para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1.21 g) como un polvo beige. Se disolvieron 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (0.15 g, 0.31 mmol) y 4-aminopiridin-2-carbonitrilo (40.05 mg, 0.34 mmol) en THF (3 mL) en un tubo. El tubo se purgó con nitrógeno, se tapó con un septum y se agitó a temperatura ambiente. A esto, se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.76 mL, 1 M, 0.76 mmol) de una vez utilizando una jeringa. La solución obtenida se agitó durante 3 horas. A continuación, se añadió cloruro de amonio (ac. / sat. / 10 mL) y se separaron las fases. A continuación, se extrajo una vez utilizando acetato de etilo (10 mL). Los extractos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones obtenidas se concentraron al vacío y se purificaron de nuevo mediante HPLC prep. (en RP SunFire Prep C18 OBD - 10  $\mu$ m, 30x150 mm). Fase móvil (solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, se coevaporaron dos veces con metanol (2 X 20 mL) y se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante 18 horas para proporcionar el compuesto **192** (51 mg) como un polvo blanco. Método B:  $t_R$ : 0.90 min.  $m/z$ : 430.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 431.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.14 - 1.30 (m, 4 H), 3.75 - 3.89 (m, 3 H), 7.57 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.90 (dd, J=5.6, 2.1 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.63 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 9.15 (s. a., 1 H), 10.67 (s. a., 1 H).

Compuesto 193: N-(2,6-difluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

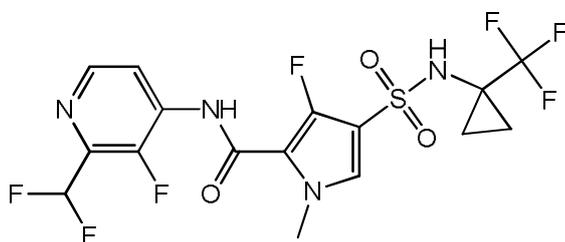
30 El compuesto **193** (87 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **192**, utilizando 4-amino-2,6-difluoropiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B:  $t_R$ : 1.03 min.  $m/z$ : 441.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 442.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.20 (s. a., 4 H), 3.81 (s, 3 H), 7.33 (s, 2 H), 7.58 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 9.16 (s. a., 1 H), 10.85 (s. a., 1 H).

Compuesto 194: N-(2-bromo-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



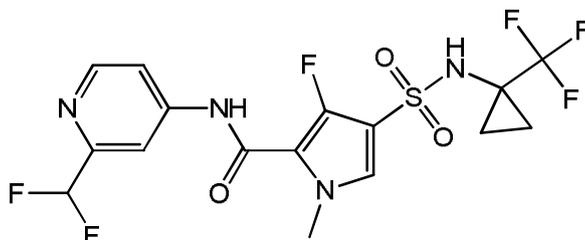
5 El compuesto **194** (80 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **192**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B:  $t_R$ : 0.97 min.  $m/z$ : 484.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 486.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.05 - 1.30 (m, 4 H), 3.72 - 3.88 (m, 3 H), 7.55 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.64 (dd, J=5.6, 1.7 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.13 (s. a., 1 H), 10.53 (s. a., 1 H).

Compuesto **195**: N-[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



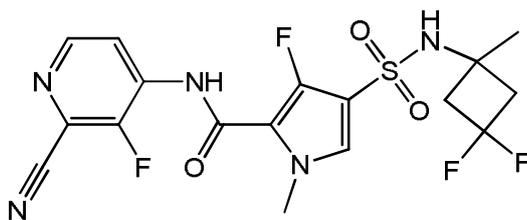
10 El compuesto **195** (53 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **192**, utilizando el clorhidrato de 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B:  $t_R$ : 0.97 min.  $m/z$ : 473.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 474.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.15 - 1.28 (m, 4 H), 3.84 (s, 3 H), 7.15 (t, J=53.3 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.20 (t, J=5.5 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 9.12 (s. a., 1 H), 10.22 (s. a., 1 H)

15 Compuesto **196**: N-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



20 El compuesto **196** (89 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **192**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B:  $t_R$ : 0.92 min.  $m/z$ : 455.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 456.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.15 - 1.25 (m, 4 H), 3.82 (s, 3 H), 6.92 (t, J=54.8 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 1 H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.57 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 9.13 (s. a., 1 H), 10.61 (s. a., 1 H).

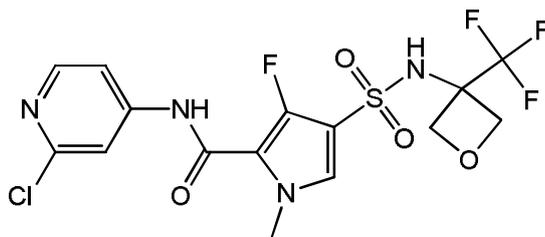
Compuesto **197**: N-(2-ciano-3-fluoro-4-piridil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carbox-amida



25 Una mezcla del compuesto **131** (200 mg, 0.4 mmol) y cianuro de zinc (32.93 mg, 0.28 mmol) en DMF (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. A continuación, se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio (II) (29.4 mg, 0.04 mmol). El vial se purgó con nitrógeno, se tapó y se agitó con irradiación de microondas a 160 °C

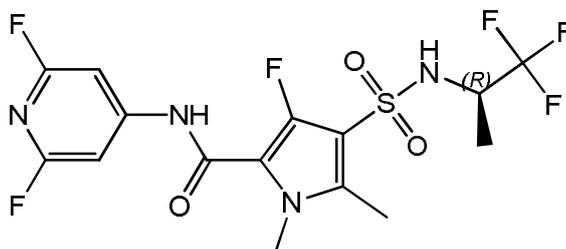
durante 30 minutos. La mezcla se inyectó directamente en un lecho de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y el crudo obtenido se purificó adicionalmente mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH con un 0.4% de iPrNH<sub>2</sub>), para proporcionar el compuesto **197** (84 mg). Método D: t<sub>R</sub>: 1.83 min. m/z: 444.1 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 445.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.42 (s, 3 H), 2.53 - 2.62 (m, 2 H), 2.79 - 2.97 (m, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 7.61 (d, J=4.8 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.33 (t, J=5.9 Hz, 1 H), 8.51 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 10.41 (s, 1 H).

**Compuesto 198:** *N*-(2-cloro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



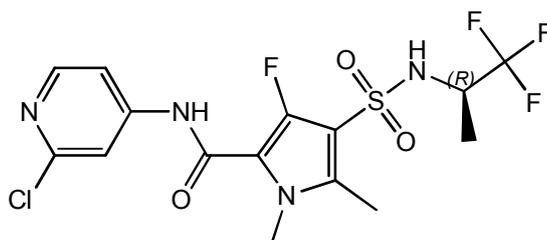
Se disolvió 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (750 mg, 2.78 mmol) en piridina anhidra (15 mL, 185.84 mmol). Se añadió el clorhidrato de 3-(trifluorometil)-3-oxetanamina (740.7 mg, 4.17 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío y se coevaporó utilizando tolueno (2 x 50 mL). El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100) para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (780 mg) como un polvo beige. Se disolvieron 3-fluoro-1-metil-4-[[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (102 mg, 0.27 mmol) y 4-amino-2-cloropiridina (39.3 mg, 0.3 mmol) en THF (3 mL) en un tubo. El tubo se purgó con nitrógeno, se tapó con un septum y se agitó a temperatura ambiente. A esto, se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio en THF (0.68 mL, 1 M, 0.68 mmol) de una vez utilizando una jeringa. La solución obtenida se agitó durante 3 horas. A continuación, se añadió cloruro de amonio (ac. / sat. / 10 mL) y se separaron las fases. A continuación, se extrajo una vez utilizando acetato de etilo (10 mL). Los extractos combinados se concentraron al vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones obtenidas se concentraron al vacío y se purificaron de nuevo mediante HPLC prep. (en RP SunFire Prep C18 OBD - 10 μm, 30x150 mm). Fase móvil (solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, se coevaporaron dos veces con metanol (2 X 20 mL) y se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante 18 horas para proporcionar el compuesto **198** (83 mg) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.83 (s, 3 H), 4.66 (d, J=7.9 Hz, 2 H), 4.84 (d, J=7.7 Hz, 2 H), 7.57 - 7.70 (m, 2 H), 7.82 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 9.28 (s. a., 1 H), 10.64 (s, 1 H). Método B: t<sub>R</sub>: 0.86 min. m/z: 455.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 456.0.

**Compuesto 199:** *N*-(2,6-difluoro-4-piridil)-3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



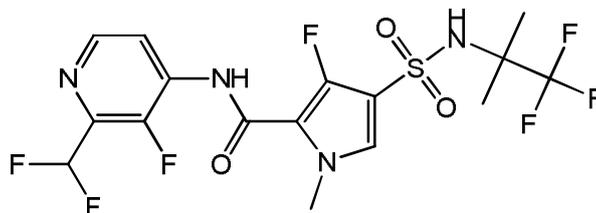
El compuesto **199** (101 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **200**, utilizando 4-amino-2,6-difluoropiridina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina. Método B: t<sub>R</sub>: 1.05 min. m/z: 443.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 444.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 196.6 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.92 (s. a., 1 H), 7.33 (s, 2 H), 8.60 (s. a., 1 H), 10.84 (s. a., 1 H).

**Compuesto 200:** *N*-(2-cloro-4-piridil)-3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



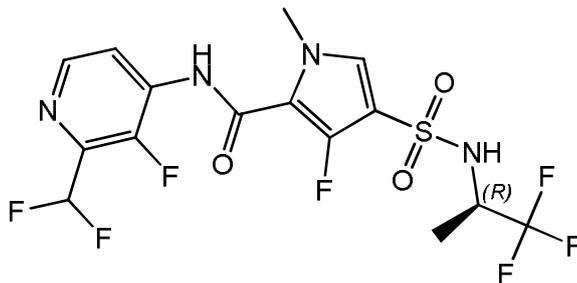
Se añadió 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (2500 mg, 7.22 mmol) a una solución de Br<sub>2</sub> (1731 mg, 10.8 mmol) en ácido acético (50 mL) y se hizo refluir suavemente. La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas, se permitió que se enfriara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac., sat.), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo como un polvo de color amarillo claro, el cual se utilizó como tal en el siguiente paso. El 5-bromo-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo obtenido y tetrametilestaño (2718 mg, 14.4 mmol) en DMF (20 mL) se purgaron con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (834.2 mg, 0.72 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 30 minutos en un microondas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y 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, para proporcionar 3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (2.44 g) como un polvo blanquecino. El 3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (250 mg, 0.69 mmol) y 4-amino-2-cloropiridina (0.76 mmol) se disolvieron en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (2.08 mL, 1 M, 2.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl (ac., sat., 10 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. El compuesto **200** (107 mg) se cristalizó en una mezcla de MeOH:agua 1:1, para proporcionar un polvo blanco. Método B: t<sub>R</sub>: 0.97 min. m/z: 441.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 442.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 229.3 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.16 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.92 (s. a., 1 H), 7.60 (dd, J=5.6, 1.9 Hz, 1 H), 7.82 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.29 (d, J=5.5 Hz, 1 H), 8.58 (s. a., 1 H), 10.56 (s, 1 H).

**Compuesto 201:** N-[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **201** (91 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **188**, utilizando el clorhidrato de 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B: t<sub>R</sub>: 1.03 min. m/z: 475.0 (M-H)<sup>+</sup> Masa exacta: 476.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.40 (s, 6 H), 3.85 (s, 3 H), 7.15 (t, J=53.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.22 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 8.36 - 8.54 (m, 2 H), 10.19 (s. a., 1 H).

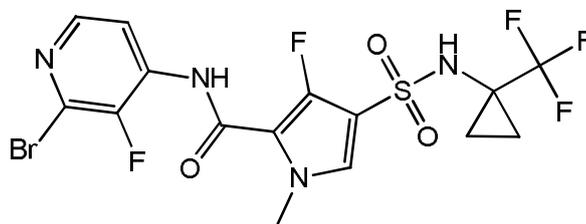
**Compuesto 202:** N-[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **202** (118 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **152**, utilizando 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina (77.24 mg, 0.48 mmol) en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina. <sup>1</sup>H RMN

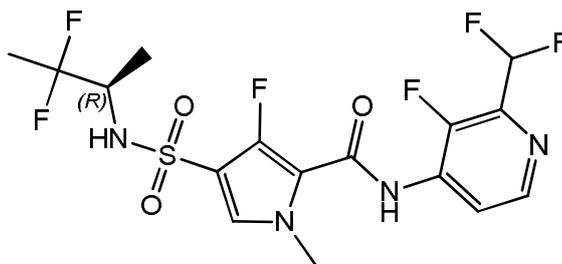
(400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.19 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.91 - 4.07 (m, 1 H), 7.15 (t, J=52.6 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.21 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.65 (s. a., 1 H), 10.23 (s. a., 1 H). Método B:  $t_R$ : 0.99 min. m/z: 461.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 462.06

5 Compuesto 203: *N*-(2-bromo-3-fluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



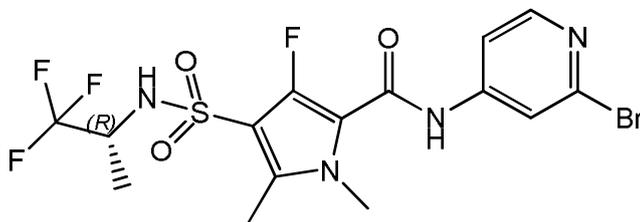
10 El compuesto **203** (43 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **192**, utilizando 2-bromo-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-aminopiridin-2-carbonitrilo. Método B:  $t_R$ : 1.04 min. m/z: 500.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 502.0. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.10-1.30 (m, 4 H), 3.83 (s, 3 H), 7.56 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.03 (t, J=5.4 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 9.14 (s. a., 1 H), 10.20 (s. a., 1 H).

Compuesto 204: *N*-[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]-4-[[1*R*]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



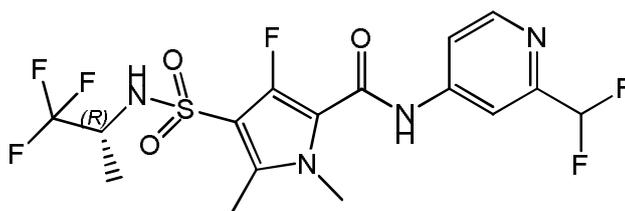
15 El compuesto **204** (130 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **157**, utilizando 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina (85.2 mg, 0.53 mmol) en lugar de 2-bromo-6-metilpiridin-4-amina. En lugar de una cristalización en *i*-PrOH, se llevó a cabo una purificación adicional mediante HPLC prep. (en RP SunFire Prep C18 OBD - 10  $\mu$ m, 30x150 mm). Fase móvil (solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, se coevaporaron dos veces con metanol (2 X 20 mL) y se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante 18 horas para proporcionar el compuesto **204** (130 mg) como un polvo blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.08 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.58 (t, J=19.1 Hz, 3 H), 3.55 (dc, J=14.6, 7.3 Hz, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 7.15 (t, J=53.3 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.13 - 8.29 (m, 2 H), 8.45 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 10.20 (s, 1 H). Método B:  $t_R$ : 0.99 min. m/z: 457.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 458.08.

Compuesto 205: *N*-(2-bromo-4-piridil)-3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



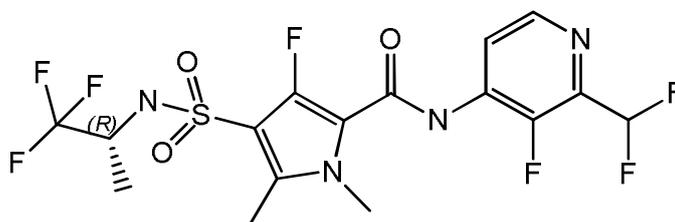
25 El compuesto **205** (60 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **200**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina. Método B:  $t_R$ : 1.01 min. m/z: 486.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 488.0. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo a 222.7 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 3.84 - 4.02 (m, 1 H), 7.63 (dd, J=5.7, 1.8 Hz, 1 H), 7.97 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=7.9 Hz, 1 H), 10.54 (s, 1 H).

Compuesto 206: *N*-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



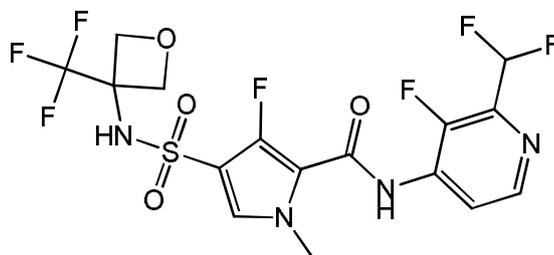
5 El compuesto **206** (101 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **200**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina. Método B:  $t_R$ : 0.97 min.  $m/z$ : 457.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 458.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.16 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.85 - 3.99 (m, 1 H), 6.92 (t, J=55.0 Hz, 1 H), 7.73 - 7.81 (m, 1 H), 8.03 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.51 - 8.59 (m, 2 H), 10.60 (s, 1 H).

Compuesto **207**: N-[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]-3-fluoro-1,5-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



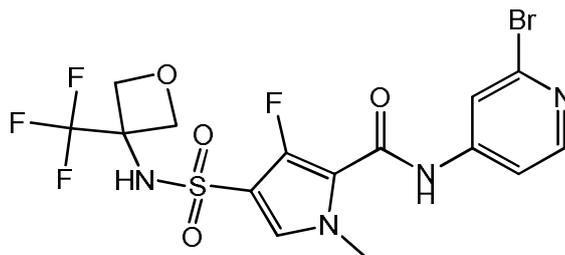
10 El compuesto **207** (54 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **200**, utilizando 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina. Método B:  $t_R$ : 1.02 min.  $m/z$ : 475.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 476.1. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 201.9 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.17 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.45 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.88 - 3.98 (m, 1 H), 7.15 (t, J=53.1 Hz, 1 H), 8.22 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 8.59 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 10.21 (s. a., 1 H).

15 Compuesto **208**: N-[2-(difluorometil)-3-fluoro-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



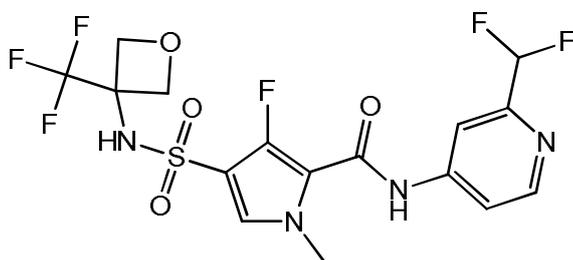
20 El compuesto **208** (70 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **198**, utilizando 2-(difluorometil)-3-fluoropiridin-4-amina (61.9 mg, 0.38 mmol) en lugar de 4-amino-2-cloropiridina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.86 (s, 3 H), 4.66 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 4.84 (d, J=7.7 Hz, 2 H), 7.13 (t, J=52.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 8.21 (t, J=5.6 Hz, 1 H), 8.46 (d, J=5.3 Hz, 1 H), 9.29 (s. a., 1 H), 10.30 (s. a., 1 H) Método B:  $t_R$  0.91 min.  $m/z$ : 489.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 490.05.

Compuesto **209**: N-(2-bromo-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



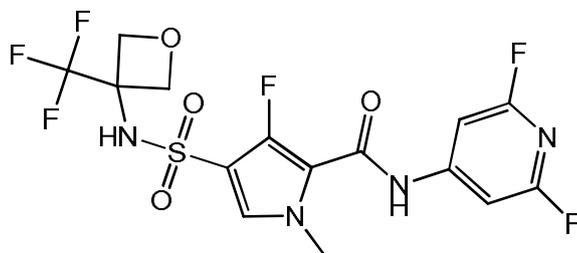
25 El compuesto **209** (70 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **198**, utilizando 4-amino-2-bromopiridina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.83 (s, 3 H), 4.66 (d, J=8.1 Hz, 2 H), 4.84 (d, J=7.7 Hz, 2 H), 7.58 - 7.70 (m, 2 H), 7.97 (d, J=1.8 Hz, 1 H), 8.28 (d, J=5.7 Hz, 1 H), 9.27 (s. a., 1 H), 10.61 (s, 1 H) Método B:  $t_R$ : 0.9 min.  $m/z$ : 498.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 499.98.

Compuesto **210**: *N*-[2-(difluorometil)-4-piridil]-3-fluoro-1-metil-4-[[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



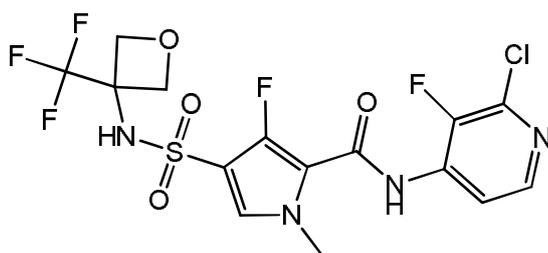
- 5 El compuesto **210** (77 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **198**, utilizando 2-(difluorometil)piridin-4-amina (55.1 mg, 0.38 mmol) en lugar de 4-amino-2-cloropiridina.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.84 (s, 3 H), 4.66 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 4.84 (d,  $J=7.7$  Hz, 2 H), 6.93 (t,  $J=55.0$  Hz, 1 H), 7.64 (d,  $J=4.4$  Hz, 1 H), 7.78 (m,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 8.04 (d,  $J=1.8$  Hz, 1 H), 8.57 (d,  $J=5.5$  Hz, 1 H), 9.27 (s. a., 1 H), 10.68 (s, 1 H) Método B:  $t_R$ : 0.86 min.  $m/z$ : 471.0 (M-H) $^-$  Masa exacta: 472.06.

10 Compuesto **211**: *N*-(2,6-difluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



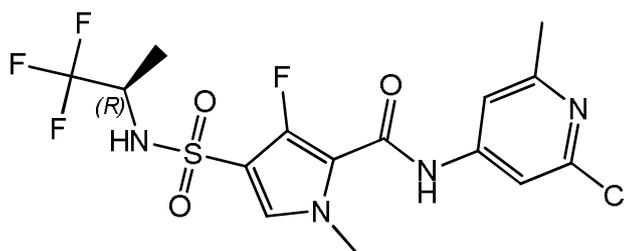
- 15 El compuesto **211** (40 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **198**, utilizando 4-amino-2,6-difluoropiridina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina.  
 $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.84 (s, 3 H), 4.66 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 4.83 (d,  $J=7.7$  Hz, 2 H), 7.34 (s, 2 H), 7.67 (d,  $J=4.2$  Hz, 1 H), 9.29 (s. a., 1 H), 10.92 (s, 1 H) Método B:  $t_R$ : 0.97 min.  $m/z$ : 457.0 (M-H) $^-$  Masa exacta: 458.05.

Compuesto **212**: *N*-(2-cloro-3-fluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[3-(trifluorometil)oxetan-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



- 20 El compuesto **212** (43 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **198**, utilizando 2-cloro-3-fluoropiridin-4-amina en lugar de 4-amino-2-cloropiridina.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3.85 (s, 3 H), 4.66 (d,  $J=8.1$  Hz, 2 H), 4.84 (d,  $J=7.7$  Hz, 2 H), 7.67 (d,  $J=4.6$  Hz, 1 H), 8.03 (t,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 8.21 (d,  $J=5.3$  Hz, 1 H), 9.29 (s. a., 1 H), 10.31 (s. a., 1 H) Método B:  $t_R$ : 0.95 min.  $m/z$ : 473.0 (M-H) $^-$  Masa exacta: 474.02.

25 Compuesto **213**: *N*-(2-cloro-6-metil-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[3-(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



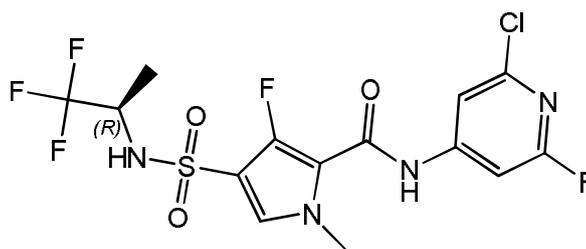
El compuesto **213** (212 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **152**, utilizando 2-cloro-6-metilpiridin-4-amina (142 mg, 0.79 mmol) en lugar de 2-fluoro-6-metilpiridin-4-amina.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 2.42 (s, 3 H), 3.73 - 3.87 (m, 3 H), 3.98 (dt, J=14.3, 7.2 Hz, 1 H), 7.48 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.1 Hz, 1 H), 8.63 (s. a., 1 H), 10.48 (s. a., 1 H) Método B:  $t_R$ : 1.00 min. m/z: 441.0 (M-H) $^+$  Masa exacta: 442.05.

#### Síntesis de 2-cloro-6-fluoropiridin-4-amina

Una mezcla de ácido 2,6-dicloroisonicotínico (7 g, 36.46 mmol) y 2,4-dimetoxibencilamina (5 g, 182.29 mmol) en un tubo sellado se calentó a 150 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se enfrió y se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250\*50 mm, 10  $\mu\text{m}$ ; condiciones: 0.225% de HCOOH-ACN, tasa de flujo (mL/min): 80). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar el ácido 2-cloro-6-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]piridin-4-carboxílico como un sólido de color amarillo claro (6.5 g).  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 7.56 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.98 (s., 1H), 6.79 (s, 1H), 6.56 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.47 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

Se añadió trimetilsilil) diazometano (8.7 mL, 17.5 mmol) gota a gota a una solución del ácido 2-cloro-6-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]piridin-4-carboxílico (4.7 g, 14.56 mmol) en metanol (5 mL) y diclorometano (15 mL) a 0 °C y se agitó durante 25 minutos a 25 °C. La solución se concentró para proporcionar 2-cloro-6-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]piridin-4-carboxilato de metilo (5.0 g) como un sólido amarillo, el cual se utilizó como tal. Se añadió TFA (5 mL) a una solución de 2-cloro-6-[(2,4-dimetoxifenil)metilamino]piridin-4-carboxilato de metilo (5.0 g, 14.9 mmol) en diclorometano (20 mL) y se agitó durante 30 minutos a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró. El sólido resultante se lavó disgregándolo durante 30 minutos en éter *tert*-butil metílico (40 mL). El sólido se separó por filtración y se lavó con éter *tert*-butil metílico (10 mL) para proporcionar 2-amino-6-cloropiridin-4-carboxilato de metilo (3.0 g) como un sólido de color amarillo claro. Se añadió hidróxido de sodio (3.0 g, 75.0 mmol) a una solución de 2-amino-6-cloropiridin-4-carboxilato de metilo (2.8 g, 15 mmol) en agua (10 mL) y THF (40 mL) a 0 °C y se agitó durante 3 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con HCl (7 mL). El sólido de color marrón se separó por filtración, se lavó con agua (30 mL) y THF (10 mL) y se liofilizó, para proporcionar el ácido 2-amino-6-cloropiridin-4-carboxílico (2.2 g).  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 6.87 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (s. a., 2H). El ácido 2-amino-6-cloropiridin-4-carboxílico (1.2 g, 6.95 mmol) se disolvió en tolueno (10 mL). A continuación, se añadieron trietilamina (2.97 g, 8.35 mmol), alcohol bencílico (3.01 g, 27.82 mmol) y azida difenilfosforilica (2.97 g, 8.35 mmol) y se calentaron a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió. Se añadió EtOAc (100 mL) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (sat. ac. 60 mL). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (30 mL), la fase orgánica se separó del filtrado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite de color marrón. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , éter de petróleo/acetato de etilo = desde 0 hasta 50% para proporcionar *N*-(2-amino-6-cloro-4-piridil)carbamato bencílico como un aceite incoloro. Se añadió nitrito de sodio (894 mg, 12.96 mmol) a una solución de *N*-(2-amino-6-cloro-4-piridil)carbamato bencílico (360 mg, 1.30 mmol) en hidrófluoruro de piridina (1 mL) a 0 °C y se agitó durante 2 horas a 25 °C. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL sat. ac.). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , acetato de etilo/éter de petróleo = desde 0 hasta 30%, TLC en pentano:EtOAc = 3:1,  $R_f$  = 0.8) para proporcionar *N*-(2-cloro-6-fluoro-4-piridil)carbamato bencílico (200 mg) como un aceite incoloro. Se añadió dióxido de platino (10 mg) en atmósfera de nitrógeno a una solución de *N*-(2-cloro-6-fluoro-4-piridil)carbamato bencílico en metanol (20 mL) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas a 25 °C. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Gemini 150\*25 mm, 10  $\mu\text{m}$ ; condiciones: 0.05% de amoniaco-ACN). El sólido obtenido se secó para proporcionar 2-cloro-6-fluoropiridin-4-amina (33 mg) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  = 6.83 (s. a., 2H), 6.46 (t, J=1.6 Hz, 1H), 6.06 (d, J=1.6 Hz, 1H).

Compuesto 215: *N*-(2-cloro-6-fluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

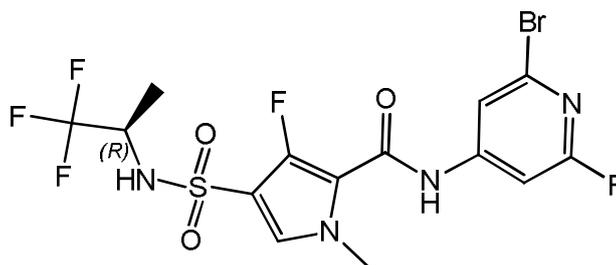


Se disolvieron 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (78 mg , 0.23 mmol) y 2-cloro-6-fluoropiridin-4-amina (33 mg, 0.23 mmol) en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.68 mL, 1 M, 0.68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se añadió más bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0.68 mL, 1 M, 0.68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con NH<sub>4</sub>Cl sat. (1 mL) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 3 mL) y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad. El residuo se disolvió en DMF (0.5 mL) y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice empleando acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100% para proporcionar un sólido blanco, el cual se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD, 10 µm, 30x150 mm, fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, CH<sub>3</sub>CN), para obtener el compuesto **215** (42 mg). Método B: t<sub>R</sub>: 1.19 min. m/z: 445.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 446.02. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.91 - 4.06 (m, 1 H), 7.43 (d, J=1.5 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=4.6 Hz, 1 H), 7.69 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 8.69 (s. a., 1 H), 10.76 (s. a., 1 H).

#### 15 Síntesis de 2-bromo-6-fluoropiridin-4-amina

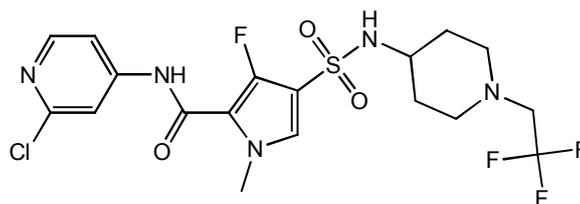
Se agitó 2,6-difluoropiridin-4-amina (250 mg, 1.92 mmol) en anhídrido acético (20 mL, 212 mmol) a 100 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta 20 °C, se añadió agua (30 mL) y se agitó durante 30 min más. La fase acuosa se basificó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso hasta obtener un pH = 10 y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo, desde 100/0 hasta 30/70). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar un sólido amarillo (240 mg, 1.36 mmol). A una solución de *N*-(2,6-difluoropiridin-4-il)acetamida (180 mg, 1.05 mmol) en AcOH (4 mL), se añadió HBr/AcOH (al 35%, 6.5 g, 16.1 mmol) en un tubo sellado, el cual se agitó a 120 °C con irradiación de microondas durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida de alta resolución preparativa en Phenomenex Gemini 150\*25 mm, 10 µm (eluyente: HCOOH-ACN/H<sub>2</sub>O desde un 3% hasta un 33%, v/v, tasa de flujo: 30 mL/min). Las fracciones puras se recogieron y los componentes volátiles se eliminaron al vacío. La fase acuosa se liofilizó a sequedad para proporcionar 2-bromo-6-fluoropiridin-4-amina (9.9 mg). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ = 6.62 (dd, J = 1.0, 1.8 Hz, 1H), 6.05 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.52 (s. a., 2H).

30 Compuesto 216: *N*-(2-bromo-6-fluoro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **216** (9 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **215**, partiendo de 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (16 mg), utilizando 2-bromo-6-fluoropiridin-4-amina (9 mg) en lugar de 2-cloro-6-fluoropiridin-4-amina. Método B: t<sub>R</sub>: 1.20 min. m/z: 488.9 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 489.97. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.18 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 3.82 (s, 3 H), 3.92 - 4.02 (m, 1 H), 7.41 - 7.47 (m, 1 H), 7.56 - 7.63 (m, 1 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 8.65 (s. a., 1 H), 10.75 (s. a., 1 H).

Compuesto 217: *N*-(2-cloro-4-piridil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoroetil]-4-piperidil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Se disolvieron 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1 g, 3.71 mmol), tamices moleculares (4A) y 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidi-4-amina (1.35 g, 7.42 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (19 mL) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (935 mg, 11.1 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, la solución se calentó hasta 80 °C durante 1 hora. La solución se separó por filtración, se concentró al vacío, se extrajo con EtOAc y se lavó con agua. La fase de EtOAc se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1.47 g) como un sólido de color amarillo claro. A 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-piperidil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (393 mg, 0.946 mmol) y 2-cloropiridin-4-amina (158 mg, 1.23 mmol) en THF anhidro (17 mL) en atmósfera de nitrógeno, se añadió LiHMDS (1 M en hexano) (3.78 mL, 1 M, 3.78 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de 16 horas, se añadió NH<sub>4</sub>Cl y la solución se diluyó con EtOAc (200 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se separaron por filtración y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando una elución en gradiente de heptano/EtOAc desde 100/0 hasta 50/50 seguida de una precipitación en éter diisopropílico y finalmente una cristalización en MeOH/agua, para proporcionar el compuesto **217** (300 mg) como un sólido. CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 191.8 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 1.63 - 1.71 (m, 2 H) 2.28 - 2.36 (m, 2 H) 2.79 - 2.85 (m, 2 H) 2.99 - 3.16 (m, 3 H) 3.80 (s, 3 H) 7.51 (d, J=4.8 Hz, 1 H) 7.60 (dd, J=5.7, 2.0 Hz, 1 H) 7.76 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=1.5 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=6.8 Hz, 1 H) 10.53 (s, 1 H). Método B: t<sub>R</sub>: 1.06 min. m/z: 496.0 (M-H)<sup>-</sup> Masa exacta: 497.09.

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

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.

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.

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.

Como alternativa, la citotoxicidad se determinó mediante un ensayo de ATP: se utilizó el kit ATPlite de Perkin Elmer para evaluar la citotoxicidad de los compuestos en la línea celular HepG2 mediante la determinación de los niveles de ATP (trifosfato de adenosina). El ATP es un marcador para la integridad funcional y la viabilidad celular, ya que está presente en todas las células metabólicamente activas y cualquier tipo de lesión celular provocará una reducción rápida de la concentración de ATP celular. Después de la incubación del compuesto, se añade 1 volumen de solución de ATPlite a las células y se mide la señal de luminiscencia. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 1: actividad anti-VHB y citotoxicidad

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15	117	4 días
	CE <sub>50</sub> (µM)	CE <sub>50</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
<b>1</b>	0.86	0.65	>25

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15	117	4 días
	CE <sub>50</sub> (µM)	CE <sub>50</sub> (µM)	CC <sub>50</sub> (µM)
<b>2</b>	>1	10.4	>25

ES 2 705 401 T3

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE <sub>50</sub> (µM)	117 CE <sub>50</sub> (µM)	4 días CC <sub>50</sub> (µM)
3	>1	0.75	>25
4	>1	2.34	>25
5	0.92	3.11	>25
6	0.59	0.65	>25
7	0.09	0.25	>25
8	0.09	0.17	>25
9	0.02	0.04	>25
10	0.07	0.16	>25
11	0.02	0.06	>25
12	0.01	0.02	>25
13	0.11	0.18	>25
14	0.06	0.12	>25
15	>1	>1	>25
16	0.40	0.28	>25
17	0.75	0.53	>25
18	0.03	0.03	>25
19	0.16	0.10	>25
20	0.03	0.02	>25
21	0.04	0.03	>25
22	0.44	0.72	>25
23	0.01	0.01	>25
24	0.04	0.04	>25
25	0.19	>1	>25
26	0.11	>1	>25
27		0.10	>25
28	0.36	0.70	>25
29	0.04	0.06	>25
30	<0.1	0.01	>25
31	0.03	0.04	>25
32	0.02	0.02	>25
33	0.008	0.01	>25
34	0.05	0.10	>25

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE <sub>50</sub> (µM)	117 CE <sub>50</sub> (µM)	4 días CC <sub>50</sub> (µM)
35	0.005	0.01	>25
36		0.15	>25
37	0.15	0.20	>25
38	0.04	0.05	>25
39	0.09	0.09	>25
40	0.02	0.02	>25
41	0.07	0.10	>25
42	0.05	0.08	>25
43		0.08	>25
44		0.64	>25
45	0.05	0.04	>25
46	0.01	0.02	>25
47	0.06	0.04	>25
48	0.06	0.04	>25
49	0.11	0.11	>25
50		0.20	>25
51		0.60	>25
52		0.08	>25
53		0.04	>25
54		0.02	>25
55		0.07	>25
56		0.05	>25
57		0.06	>25
58		0.14	>25
59		0.07	>25
60	0.24	0.04	>25
61	0.01	0.02	>25
62		0.19	>25
63	0.01	0.03	>25
64	0.02	0.03	23
65	0.02	0.03	>25
66		0.09	>25

ES 2 705 401 T3

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE <sub>50</sub> (µM)	117 CE <sub>50</sub> (µM)	4 días CC <sub>50</sub> (µM)
67		0.03	>25
68		0.05	>25
69		0.03	>25
70		0.15	>25
71		0.02	>25
72		0.10	>25
73		0.09	21.6
74	0.02	0.02	>25
75		0.06	>25
76		0.05	>25
77		0.30	>25
78		0.26	>25
79		0.15	>25
80	0.01	0.02	>25
81	0.01	0.008	24.3
82	0.07	0.10	>25
83		0.01	>25
84		0.11	>25
85	0.02	0.04	24
86		0.04	21.6
87	0.02	0.03	>25
88	0.007	0.01	>25
89		0.36	>25
90		0.45	>25
91		0.20	>25
92		0.44	>25
93		0.33	>25
94		0.03	>25
95	0.06	0.04	21.6
96	0.04	0.04	>25
97	0.02	0.02	>25
98	0.04	0.03	>25

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE <sub>50</sub> (µM)	117 CE <sub>50</sub> (µM)	4 días CC <sub>50</sub> (µM)
99	0.01	0.02	>25
100		0.08	>25
101		0.43	>25
102		0.18	>25
103		0.14	>25
104	<0.1	0.01	>25
105	<0.1	0.02	>25
106		0.02	>25
107		0.02	>25
108		0.02	>25
109		0.01	>25
110		0.02	>25
111		0.03	>25
112		0.02	>25
113		0.01	>25
114		0.01	>25
115		0.006	>25
116	0.21	0.02	>25
117		0.01	>25
118	0.1	0.01	>25
119		0.005	>25
120		0.005	>25
121		0.04	>25
122		0.01	>25
123		0.01	>25
124	<0.1	0.01	>25
125	<0.1	0.008	>25
126	0.02	0.02	>25
127		0.05	>25
127a		0.03	>25
127b		0.16	>25
128		0.04	>25

ES 2 705 401 T3

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE <sub>50</sub> (µM)	117 CE <sub>50</sub> (µM)	4 días CC <sub>50</sub> (µM)
129	0.81	0.40	>25
130		0.06	>25
131		0.02	>25
132		0.01	>25
133		0.05	>25
134		0.01	>25
135		0.18	13
136		0.02	
137	<0.1	0.02	>25
138		0.09	>25
139		0.02	>25
140		0.20	>25
141		0.04	>25
142		0.02	>25
143	0.18	0.02	>25
144		0.30	>25
145		0.08	
146		0.03	>25
147		0.02	>25
148		0.02	>25
149		0.06	>25
150		0.09	>25
151		0.03	>25
152	<0.1	0.01	>25
153		0.02	>25
154		0.08	>25
155		0.02	>25
156		0.14	>25
157		0.09	>25
158		0.05	>25
159	<0.1	0.009	>25
160		0.01	>25

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE <sub>50</sub> (µM)	117 CE <sub>50</sub> (µM)	4 días CC <sub>50</sub> (µM)
161		0.01	>25
162		0.02	
163		0.02	>25
164		0.04	>25
165		0.003	>25
166		0.003	>25
167		0.005	>25
168		0.006	>25
169		0.03	>25
170		0.04	>25
171		0.10	>25
172		0.01	>25
173		0.02	>25
174		0.11	
174a		0.20	
174b		0.04	
175	0.12	0.02	
176	<0.1	0.003	
177	0.26	0.10	
178	0.24	0.05	
179	0.21	0.07	
180		0.63	>25
181		1.0	>25
182		1.3	>25
183		1.4	>25
184		1.2	>25
185		0.74	>25
186		10.5	>25
187		0.71	>25
188		0.10	
189		0.06	
190		0.05	

ES 2 705 401 T3

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE <sub>50</sub> (µM)	117 CE <sub>50</sub> (µM)	4 días CC <sub>50</sub> (µM)
191		0.06	
192		0.02	
193		0.009	
194		0.02	
195		0.02	
196		0.02	
197		0.01	
198		0.09	
199	<0.1	0.006	
200	0.11	0.02	
201		0.03	
202		0.008	
203		0.008	
204		0.01	

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE <sub>50</sub> (µM)	117 CE <sub>50</sub> (µM)	4 días CC <sub>50</sub> (µM)
205		0.02	
206		0.02	
207		0.01	
208		0.04	
209		0.09	
210		0.07	
211		0.05	
212		0.06	
213		0.05	
214		0.08	
215		0.006	
216		0.01	
217		0.46	

Tabla 2: resultados de ATP basados en el ensayo de toxicidad

Comp. N.º	HepG2
	4 días ATPlite CC <sub>50</sub> (µM)
7	>25
9	>25
12	>25
18	>25
20	>25
23	>25
24	>25
32	>25
40	>25
46	>25
53	>25
61	>25

Comp. N.º	HepG2
	4 días ATPlite CC <sub>50</sub> (µM)
63	>25
74	>25
80	>25
81	>25
83	>25
88	>25
95	>25
97	>25
98	>25
99	>25
100	>25
104	>25

Comp. N.º	HepG2
	4 días ATPlite CC <sub>50</sub> (µM)
105	23.3
106	>25
108	>25
113	23.7
115	>25
127a	>25
127b	>25
132	>25
134	>25
136	9.5
139	>25
145	>25

ES 2 705 401 T3

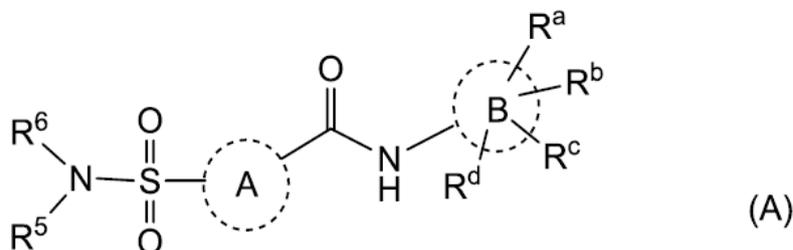
Comp. N.º	HepG2 4 días ATPlite CC <sub>50</sub> (µM)
146	>25
152	>25
154	>25
158	>25
159	>25
160	>25
162	>25
172	>25
174	>25
174a	>25
174b	>25
175	>25
176	>25
177	>25
178	>25
179	>25
185	>25

Comp. N.º	HepG2 4 días ATPlite CC <sub>50</sub> (µM)
188	>25
189	>25
190	>25
191	>25
192	>25
193	>25
194	>25
195	>25
196	>25
197	>25
198	>25
199	>25
200	>25
201	>25
202	>25
203	>25
204	>25

Comp. N.º	HepG2 4 días ATPlite CC <sub>50</sub> (µM)
205	>25
206	>25
207	>25
208	>25
209	>25
210	>25
211	>25
212	>25
213	>25
214	>25
215	>25
216	>25
217	>25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (A)



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

5



representa un heteroarilo de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

X representa CR<sup>7</sup>;

Y representa CR<sup>8</sup>;

10

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por Hidrógeno, Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

15

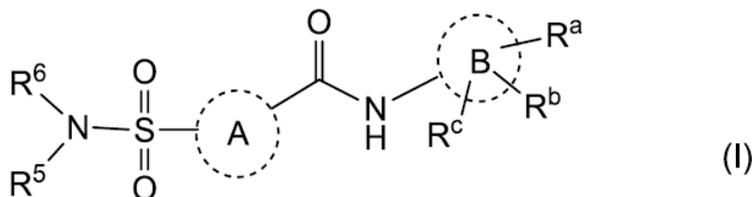
R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro y/u -OH;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro, Bromo o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (I)



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





representa un heteroarilo de 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno;

X representa CR<sup>7</sup>;

Y representa CR<sup>8</sup>;

5 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente del grupo constituido por Hidrógeno, Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

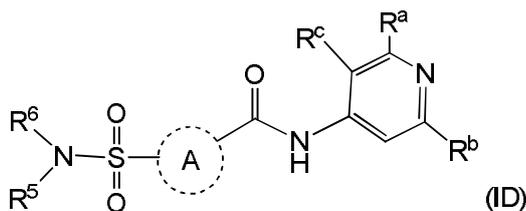
R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

10 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro y/u -OH;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro, Bromo o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 que tiene la Fórmula (ID)



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



X representa CR<sup>7</sup>;

20 Y representa CR<sup>8</sup>;

R<sup>a</sup> se selecciona del grupo constituido por Fluoro, Bromo, Cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>2</sub>-metilo, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -CN, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> y -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>);

R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre Hidrógeno o Fluoro;

R<sup>4</sup> es Hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>;

25 R<sup>5</sup> es Hidrógeno;

30 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por -OH, Fluoro, oxo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro y/u -OH;

R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> representan independientemente Hidrógeno, metilo, -CN, Fluoro o Cloro;

o un solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R<sup>4</sup> es metilo.

35 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R<sup>6</sup> contiene un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde  $R^6$  es un anillo saturado de 4 miembros que contiene un oxígeno, tal como un anillo saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo  $C_1-C_4$ .
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde  $R^6$  comprende un alquilo  $C_3-C_6$  ramificado opcionalmente sustituido con uno o más restos Fluoro, o donde  $R^6$  comprende un cicloalquilo  $C_3-C_6$  donde dicho cicloalquilo  $C_3-C_6$  está sustituido con uno o más restos Fluoro o está sustituido con  $C_1-C_4$  sustituido con uno o más restos Fluoro.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, donde  $R^6$  es un alquilo  $C_3-C_6$  ramificado sustituido con uno o más restos Fluoro.
- 10 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde  $R^8$  es Fluoro o Cloro.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde  $R^b$  y/o  $R^c$  es Hidrógeno.
11. 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.
- 15 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un portador farmacéuticamente aceptable.
13. Un producto que contiene (a) un compuesto de Fórmula (A) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o la composición farmacéutica de la reivindicación 12 y (b) otro inhibidor del VHB, como un preparado combinado para el uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento de infecciones provocadas por el VHB.