

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 787 704**

51 Int. Cl.:

C07D 207/36 (2006.01)
C07D 207/40 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2014 E 16180180 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3121164**

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

30 Prioridad:

17.05.2013 EP 13168291
04.07.2013 EP 13175181
29.08.2013 EP 13182281
31.10.2013 EP 13191209
18.12.2013 EP 13198160
05.03.2014 EP 14157900

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.10.2020

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UNLIMITED COMPANY (100.0%)
Barnahely, Ringaskiddy
Co Cork , IE

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 787 704 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 hepatitis B y se correlaciona con infección crónica, 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.

25 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). Se desvelan N-(3-clorofenil)-1-metil-4-[[1-metiletil]amino]sulfonil]-1H-pirrol-2-carboxamida y 1-metil-4-[[1-metiletil]amino]sulfonil]-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirrol-2-carboxamida en el registro de bases de datos CAS®.

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.

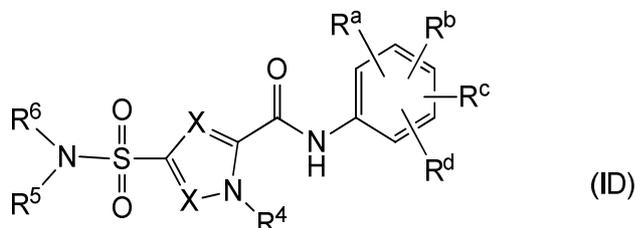
30 Además, el documento WO2014/033170 y WO2014/033176 publicados el 6 de marzo de 2014 también se refieren a compuestos que son activos contra el VHB.

Entre los problemas que los agentes antivíricos directos contra el VHB pueden presentar, se encuentran la toxicidad, mutagenicidad, falta de selectividad, eficacia insatisfactoria, biodisponibilidad insatisfactoria y dificultad de su síntesis.

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.

35 Descripción

La presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (ID)



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

cada X representa independientemente CR⁷;

40 R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₄;

R^d es hidrógeno o flúor;

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

R⁵ es hidrógeno;

5 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, (alquil C₁-C₄)-R⁹ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, y un anillo saturado mono- o policíclico 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo, R⁹, R¹⁰ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

10 R⁷ representa hidrógeno, -CN, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con metoxi, alqueno C₂-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

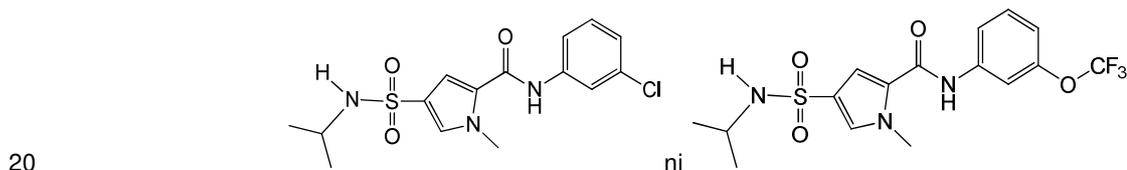
15 R⁸ representa un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁹ representa alquilo C₁-C₄, -SO₂-metilo, -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, donde dicho compuesto no es

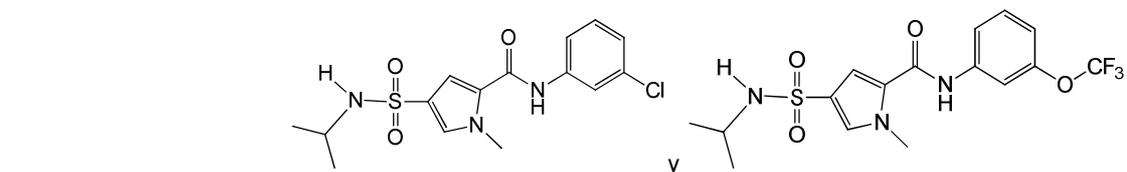


La descripción se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (ID) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La descripción también se refiere a los compuestos de Fórmula (ID) 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.

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

La composición farmacéutica, el uso y la combinación de compuestos de Fórmula (ID) que se proporcionan de acuerdo con la presente invención incluyen la composición farmacéutica, el uso y la combinación de



30 Definiciones

Las expresiones "alquilo C_{1-x}" y "alquilo C_{1-Cx}" se pueden utilizar indistintamente.

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

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

40 El alquilo C₁₋₆ o alquilo C₂₋₆, como un grupo o parte de un grupo, define 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 C₁₋₄, pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

La expresión "alqueno C₂₋₃", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbonado que comprende 2 o 3 átomos de carbono con al menos un doble enlace entre ellos y, por lo tanto, incluye, por ejemplo, etenilo (vinilo), 1-propenilo y 2-propenilo.

- 5 La expresión "alquilo C₁₋₃", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical de Fórmula --OR^c donde R^c es alquilo C₁₋₃. Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo C₁₋₃ adecuados incluyen metilo (conocido también como metoxi), etilo (conocido también como etoxi), propilo e isopropilo.

- 10 La expresión "anillo saturado mono- o policíclico de 3-7 miembros", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un hidrocarburo cíclico saturado con 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono y es genérica para ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo (monocíclicos) y sistemas de anillos espiránicos o fusionados con 2 o más anillos saturados con un máximo de 7 átomos de carbono (policíclicos).

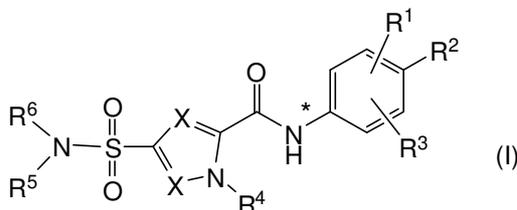
- 15 Un anillo saturado de este tipo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, de modo que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado entre N, O y S, en particular entre N y O. Los ejemplos incluyen oxetano, tetrahydro-2H-pirano, piperidino, tetrahydrofuranilo, morfolino, 1,1-dióxido de tiano y pirrolidino. 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, si no se especifica estructuralmente en función del nombre o estructura química, pirrolilo puede ser 1H-pirrolilo o 2H-pirrolilo.

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

- 25 Las posiciones indicadas en el fenilo (p. ej., *orto*, *meta* y/o *para*) se indican con relación al enlace que conecta el fenilo con la estructura principal. En un ejemplo con relación a la posición de R² en *para*, la ubicación se indica respecto al nitrógeno (*) conectado a la estructura principal:



- 30 Cuando cualquier variable (p. ej., halógeno o alquilo C₁₋₄) aparezca más de una vez en cualquier constituyente, cada definición será independiente.

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

- 40 Las formas salinas de adición farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente tolerables que los compuestos de la presente invención son capaces de formar se pueden preparar adecuadamente utilizando los ácidos adecuados tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como hidrácidos, 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, hidroxiaético, 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.

- 45 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 los 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.

5 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.

15 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.

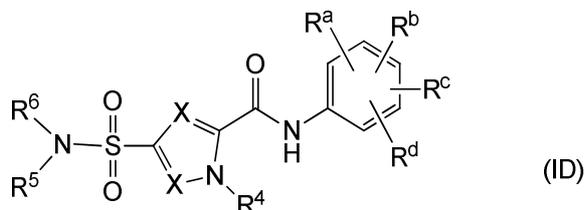
25 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención se pueden obtener mediante la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas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

35 Las formas diastereoméricas de Fórmula (ID) 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.

40 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.

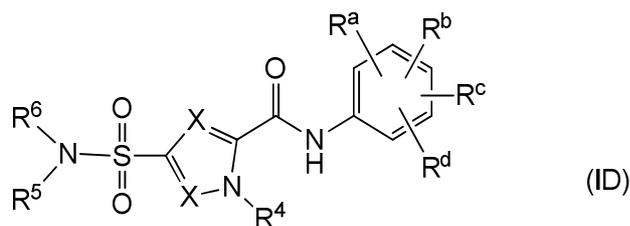
Descripción detallada

Se pretende que las expresiones "compuestos de fórmula (ID)",



45 "compuestos de la presente" o "compuestos de la presente descripción" o expresiones similares, siempre que se utilicen posteriormente en la presente, incluyan los compuestos de fórmula general (ID), (IA), (IB), (IC), (I), (Ia), (II), (III), así como sales, formas estereoisoméricas y mezclas racémicas o cualesquiera subgrupos de estos.

En un primer aspecto, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (ID)



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

cada X representa independientemente CR⁷;

5 R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₄;

R^d es hidrógeno o flúor;

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

R⁵ es hidrógeno;

10 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, (alquil C₁-C₄)-R⁹ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, y un anillo saturado mono- o policíclico 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo, R⁹, R¹⁰ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

15 R⁷ representa hidrógeno, -CN, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con metoxi, alqueno C₂-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

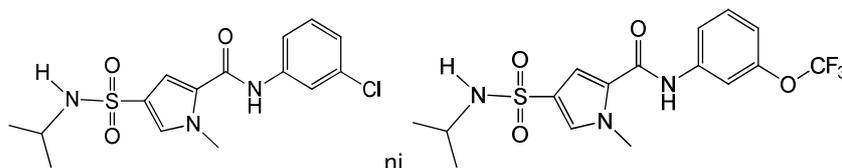
20 R⁸ representa un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁹ representa alquilo C₁-C₄, -SO₂-metilo, -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

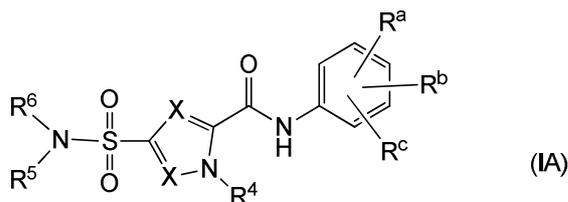
R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, donde dicho compuesto no es



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



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

30 cada X representa independientemente CR⁷;

R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -

CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₄;

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

R⁵ es hidrógeno;

5 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, (alquil C₁-C₄)-R⁹ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, y un anillo saturado mono- o policíclico 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo, R⁹, R¹⁰ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

10 R⁷ representa hidrógeno, -CN, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

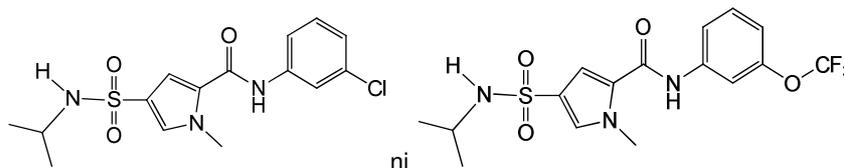
15 R⁸ representa un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁹ representa alquilo C₁-C₄, -SO₂-metilo, -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

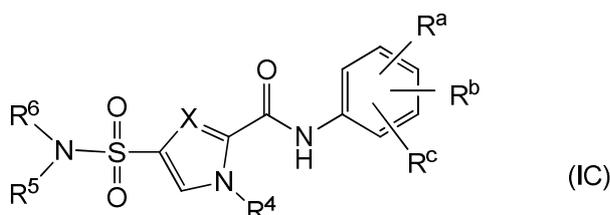
R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, donde dicho compuesto no es



En una realización, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (IC)



o a una forma tautomérica o estereoisomérica de este, donde:

25 X representa CR⁷;

R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₄;

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

R⁵ es hidrógeno;

30 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, (alquil C₁-C₄)-R⁹ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor y un anillo saturado mono- o policíclico 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo, R⁹, R¹⁰ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

35 R⁷ representa hidrógeno, -CN, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

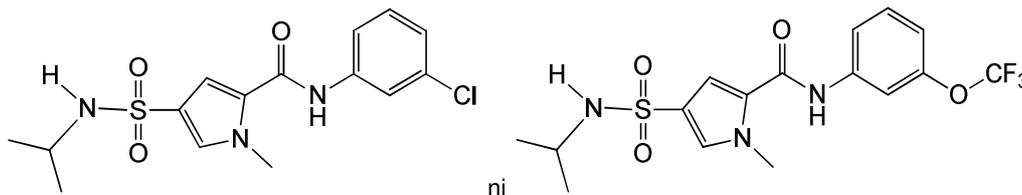
R⁸ representa un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

5 R⁹ representa alquiloxi C₁-C₄, -SO₂-metilo, -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, donde tal compuesto no es



10 Son de interés los compuestos de la presente invención donde:

R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN y alquilo C₁-C₃;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno;

15 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆ y 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo, R⁹, R¹⁰ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

20 R⁷ representa hidrógeno, -CN, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃ o metilo;

R⁹ representa alquiloxi C₁-C₄, -SO₂-metilo, -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

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

(a) R⁴ es alquilo C₁-C₃, preferentemente metilo; R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor; y R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁-C₃, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

30 (b) R^b es hidrógeno o flúor.

(c) R^a y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, -CN y metilo.

(d) R^b es hidrógeno o flúor, y R^a y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro y -CN.

35 (e) R⁶ contiene un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, más concretamente R⁶ es un anillo saturado de 4 o 5 miembros que contiene un oxígeno, tal como un anillo saturado de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰.

(f) R⁶ comprende un alquilo C₃-C₆ ramificado opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, o donde R⁶ comprende un cicloalquilo C₃-C₆ donde dicho cicloalquilo C₃-C₆ está sustituido con uno o más restos flúor o está sustituido con alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más restos flúor, o donde R⁶ comprende un cicloalquilo C₃-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor y/o sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor.

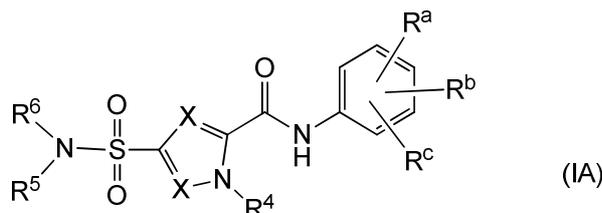
40 (g) R⁶ comprende un alquilo C₃-C₆ ramificado opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, o R⁶

comprende un cicloalquilo C₃-C₆ donde dicho cicloalquilo C₃-C₆ está sustituido con uno o más restos flúor o está sustituido con C₁-C₄ sustituido con uno o más restos flúor. Más concretamente, R⁶ es un alquilo C₃-C₆ ramificado sustituido con uno o más restos flúor.

- 5 (h) R⁴ es alquilo C₁-C₃, preferentemente metilo; R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor; y R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro o alquilo C₁-C₃, preferentemente hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

Dentro de la presente descripción, la invención se refiere a los compuestos que se definen en las reivindicaciones.

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



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

cada X representa independientemente CR⁷;

R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN y metilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

- 15 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, (alquil C₁-C₄)-R⁹ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, y un anillo saturado mono- o policíclico 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo, R⁹, R¹⁰ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

20

R⁷ representa hidrógeno, metilo, CN, flúor o cloro;

25

R⁸ representa 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 opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

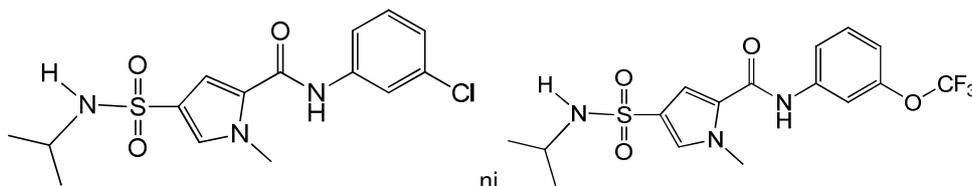
R⁹ representa alquiloxi C₁-C₄, -SO₂-metilo, -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

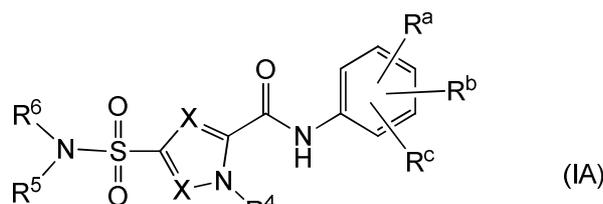
30

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, donde dicho compuesto no es



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:

cada X representa independientemente CR⁷;

5 R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN y metilo;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁵ es hidrógeno;

10 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, (alquil C₁-C₄)-R⁹ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, y un anillo saturado mono- o policíclico 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo, R⁹, R¹⁰ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

15 R⁷ representa hidrógeno, metilo, flúor o cloro;

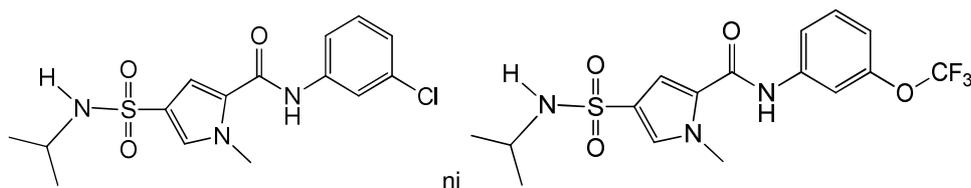
R⁸ representa un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

20 R⁹ representa alquilo C₁-C₄, -SO₂-metilo, -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

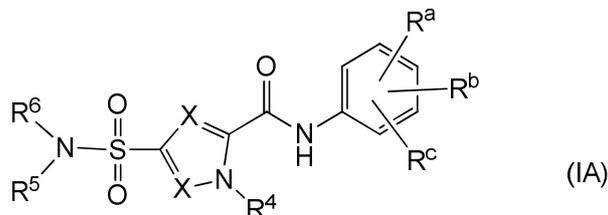
R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

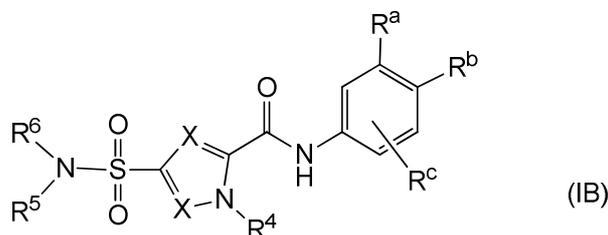
o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, donde dicho compuesto no es



25 En un aspecto adicional, la descripción se refiere a un compuesto de Fórmula



o



o una forma estereoisomérica o tautomérica de este, donde:

cada X representa independientemente CR⁷;

R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN y metilo;

5 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁵ es hidrógeno;

10 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, (alquil C₁-C₄)-R⁹ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, y un anillo saturado mono- o policíclico 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo, R⁹, R¹⁰ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

R⁷ representa hidrógeno, metilo, flúor o cloro;

15 R⁸ representa 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 opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

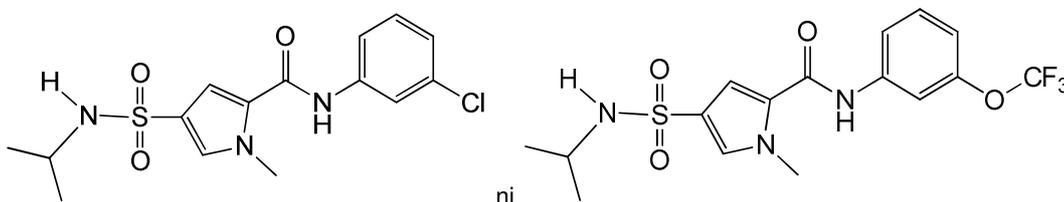
R⁹ representa alquiloxi C₁-C₄, -SO₂-metilo, -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

20 R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este,

donde dicho compuesto no es



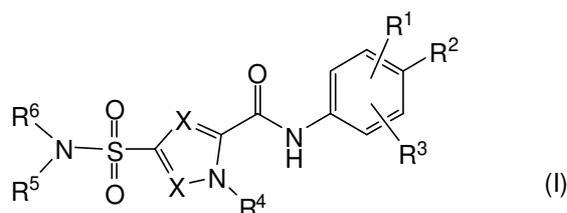
25 En una realización de los compuestos de la presente invención, R⁴ es metilo.

En una realización adicional de los compuestos de la presente invención, R^b es hidrógeno o flúor. Además, se describen compuestos de acuerdo con la invención en los que R^a y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, -CN y metilo. Preferentemente, R^b es hidrógeno o flúor, y R^a y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro y -CN.

30 En una realización de los compuestos de la presente invención, R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, (alquil C₁-C₄)-R⁹ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, y 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo, R⁹, R¹⁰ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰. En una realización adicional, R⁶ contiene un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, más concretamente R⁶ es un anillo saturado de 5 miembros que contiene un oxígeno, tal como un anillo saturado de 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰.

40 En una realización de los compuestos de la presente invención, R⁶ comprende un alquilo C₃-C₆ ramificado opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, o R⁶ comprende un cicloalquilo C₃-C₆ donde dicho cicloalquilo C₃-C₆ está sustituido con uno o más restos flúor o está sustituido con C₁-C₄ sustituido con uno o más restos flúor. Más concretamente, R⁶ es un alquilo C₃-C₆ ramificado sustituido con uno o más restos flúor.

En un aspecto adicional, la descripción proporciona un compuesto de Fórmula (I)



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

cada X representa independientemente CR⁷;

R² es hidrógeno, CN, cloro o flúor;

5 R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN y metilo, donde como máximo uno de los grupos R¹, R² y R³ es hidrógeno si uno de los grupos R¹ y R³ es cloro u -OCF₃;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁵ es hidrógeno;

10 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, (alquil C₁-C₄)-R⁹ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, y 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

R⁷ representa hidrógeno, metilo, flúor o cloro;

20 R⁸ representa 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 opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁹ representa alquiloxi C₁-C₄, -SO₂-metilo, -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

25 En una realización, se describen compuestos de Fórmula (I) donde:

cada X representa independientemente CR⁷;

R² es hidrógeno, CN o flúor;

30 R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN y metilo, donde como máximo uno de los grupos R¹, R² y R³ es hidrógeno si uno de los grupos R¹ y R³ es cloro;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁵ es hidrógeno;

35 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸, (alquil C₁-C₄)-R⁹ y 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

R⁷ representa hidrógeno, metilo, flúor o cloro;

40 R⁸ representa 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 opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos

con R¹⁰;

R⁹ representa -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃; y

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

5 En una realización adicional, se describen compuestos de Fórmula (I) donde:

cada X representa independientemente CR⁷;

R² es hidrógeno o flúor;

R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃ y metilo, donde como máximo uno de los grupos R¹, R² y R³ es hidrógeno;

10 R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno;

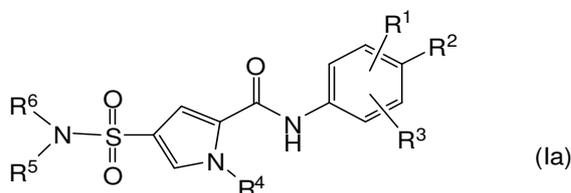
15 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₃)-R⁸ y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, OH, flúor y alquilo C₁-C₄;

R⁷ representa hidrógeno, metilo, flúor o cloro;

R⁸ representa 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.

20 En una realización, para los compuestos de acuerdo con la Fórmula (I), al menos un grupo X representa CH.

En un aspecto adicional, la descripción proporciona compuestos de Fórmula (Ia)



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

R² es hidrógeno, CN o flúor;

25 R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN y metilo, donde como máximo

uno de los grupos R¹, R² y R³ es hidrógeno si uno de los grupos R¹ y R³ es cloro;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R⁵ es hidrógeno;

30 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸, (alquil C₁-C₄)-R⁹ y 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

35 R⁷ representa hidrógeno, metilo, flúor o cloro;

R⁸ representa 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 opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁹ representa -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de estos.

5 En una subrealización, se describen compuestos de Fórmula (I) donde:

R² es hidrógeno o flúor;

R¹ y R³ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃ y metilo, donde como máximo uno de los grupos R¹, R² y R³ es hidrógeno;

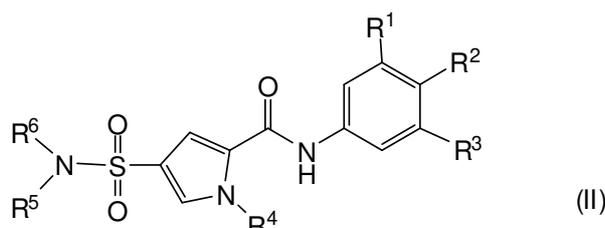
R⁴ es hidrógeno o metilo;

10 R⁵ es hidrógeno;

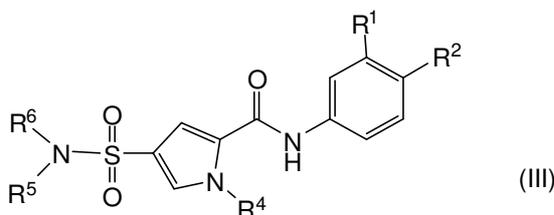
R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆ y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros o dicho alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, OH y alquilo C₁-C₄.

15

En otra realización, los compuestos de la descripción se representan con la Fórmula (II)



En otra realización más, los compuestos de la descripción se representan con la Fórmula (III)



20 Para ambos compuestos de Fórmula (II) y (III):

R² es hidrógeno, CN o flúor;

R¹ se selecciona independientemente del grupo constituido por flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CN y metilo, donde si R¹ es cloro, R² no es hidrógeno;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

25 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸, (alquil C₁-C₄)-R⁹ y 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

30

R⁷ representa hidrógeno, metilo, flúor o cloro;

R⁸ representa 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 opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos

con R¹⁰;

R⁹ representa -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃.

5 En una realización, se describen compuestos de la presente invención donde R¹ se selecciona entre o bien bromo, cloro, flúor o metilo, o flúor o metilo. En otra realización, R¹ se selecciona entre flúor o metilo y al menos uno de los grupos R¹ y R³ es flúor. En una realización adicional más, R¹ se selecciona entre flúor o metilo y al menos uno de los grupos R¹ y R³ es flúor y el otro grupo R¹ o R³ se selecciona entre metilo, flúor, CHF₂, CH₂F, CF₃ y metilo.

10 En otra realización, al menos dos de los grupos R¹, R² y R³ son halógenos, preferentemente bromo, flúor o cloro, aún más preferentemente flúor o cloro. En una realización adicional, cada uno de los grupos R¹, R² y R³ son un halógeno, preferentemente bromo, flúor o cloro, aún más preferentemente flúor o cloro.

En otra realización más, se describen compuestos de la presente invención en los que R⁴ es metilo o etilo, preferentemente metilo.

15 En una realización adicional, se describen compuestos de la presente invención en los que R⁶ contiene un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, preferentemente R⁶ es un anillo saturado de 5 miembros que contiene un oxígeno.

20 En otra realización, se describen compuestos de la presente invención en los que R⁶ comprende un alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más restos flúor. Además, se describen compuestos de la presente invención en los que R⁶ comprende un alquilo C₃-C₆ ramificado sustituido con uno o más restos flúor, o en los que R⁶ comprende un cicloalquilo C₃-C₆ donde dicho cicloalquilo C₃-C₆ está sustituido con uno o más restos flúor o está sustituido con C₁-C₄ sustituido con uno o más restos flúor.

En otra realización más, se describen compuestos de la invención en los que R⁶ comprende un átomo de carbono sin ningún sustituyente de hidrógeno. Preferentemente, el carbono sin ningún sustituyente de hidrógeno está unido directamente al Nitrógeno del resto -N-SO₂-.

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

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.

30 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 (ID) según se especifica en la presente y un vehículo 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 vehículo farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (IA), según se especifica en la presente.

40 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 el principio activo, mezclándolo de forma íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo adoptar dicho vehículo una gran variedad de formas dependiendo de la forma del preparado que se desee para la administración. Es deseable que estas composiciones farmacéuticas adopten una forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para la administración por vía oral, rectal, percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de composiciones en una forma farmacéutica oral, se 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 vehículos 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 vehículos farmacéuticos sólidos. Para las composiciones parenterales, el vehículo 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 vehículo 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 vehículos 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 vehículo 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, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con el vehículo 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 múltiplos segregados de estos.

Los compuestos de Fórmula (IA) son activos como inhibidores del ciclo de replicación del VHB y se pueden utilizar en el tratamiento y la profilaxis de una infección provocada por el VHB o 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 (IA) o cualquier subgrupo de estos son útiles en la inhibición del ciclo de replicación del VHB, en particular en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados por el VHB, y para la profilaxis de infecciones provocadas por el VHB. La presente invención se refiere además a un método de tratamiento 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 (IA).

Por consiguiente, los compuestos de Fórmula (IA), 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 mg/kg 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 (IA) 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 (IA), según se ha especificado anteriormente, y (b) al menos un compuesto diferente capaz de tratar una infección provocada por el VHB (que se denomina en la presente agente anti-VHB), como un preparado combinado para el uso simultáneo, secuencial o por separado en el tratamiento de infecciones provocadas por el VHB. En una realización, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este con al menos un agente anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este con al menos dos agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este con al menos tres agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de Fórmula (IA) o cualquier subgrupo de este con al menos cuatro agentes anti-VHB.

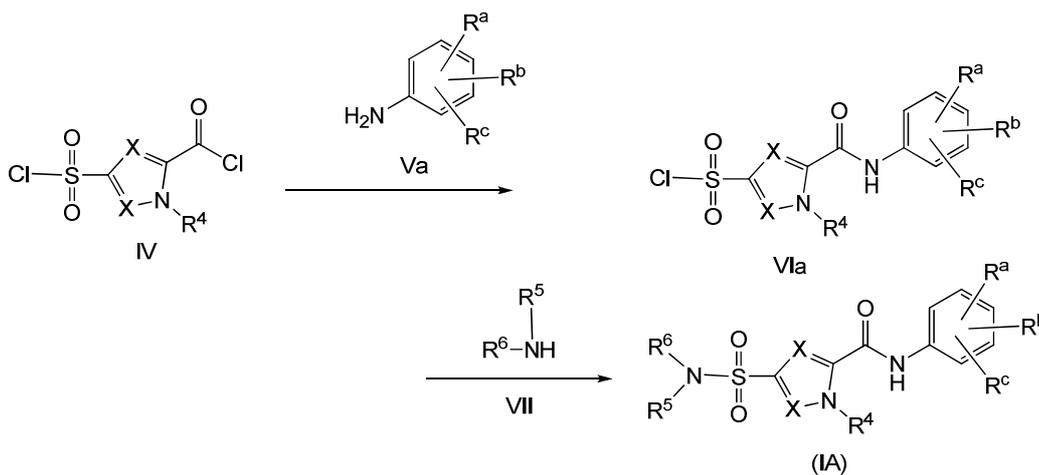
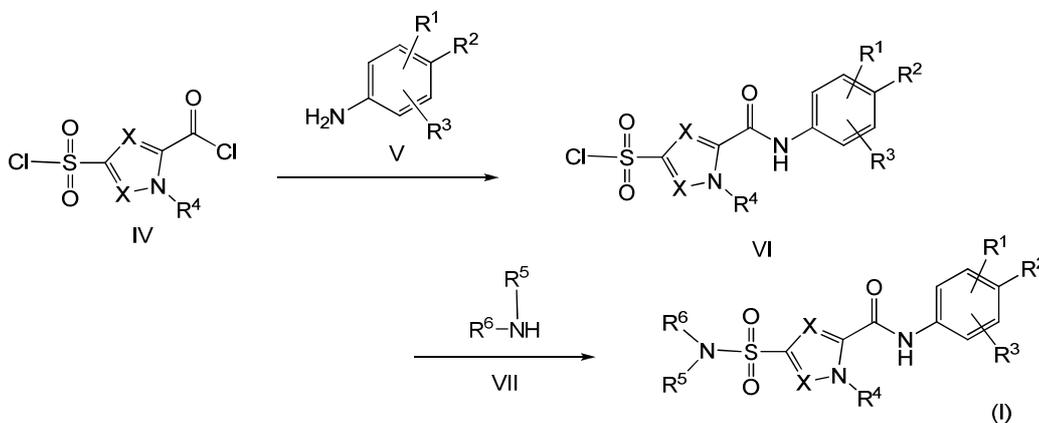
La expresión "agente anti-VHB" también incluye compuestos capaces de tratar una infección provocada por el VHB mediante inmunomodulación. Algunos ejemplos de inmunomoduladores son el interferón α (IFN- α), interferón α pegilado o estimulantes del sistema inmunitario innato tales como el receptor de tipo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

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

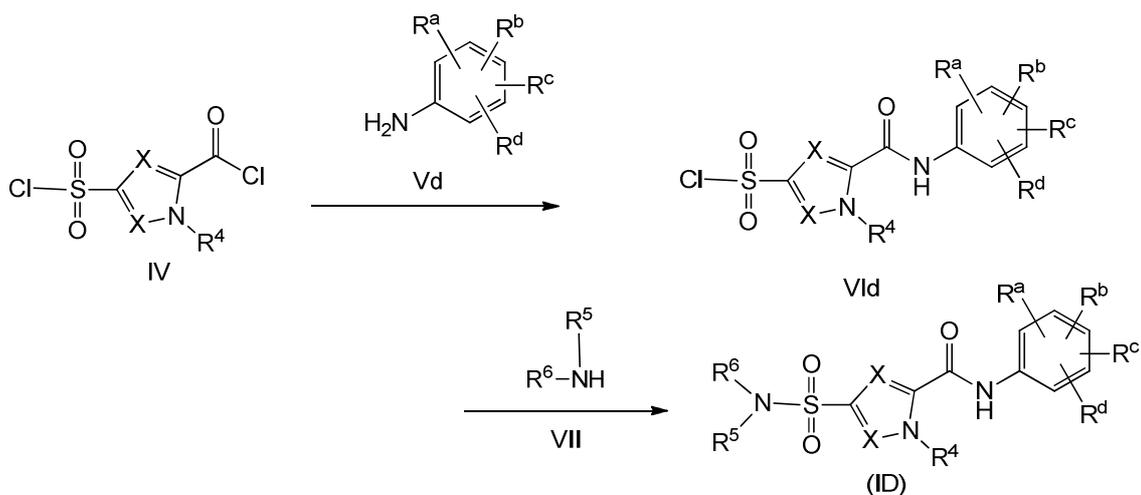
Síntesis genérica:

- 5 Se pretende que los sustituyentes representados en esta sección de síntesis general incluyan cualquier sustituyente o especie reactiva que sea adecuada para la transformación en cualquier sustituyente de acuerdo con la presente invención sin demasiada complicación para el experto en la técnica.

En los esquemas 1 y 2 se describe una posible síntesis del compuesto de fórmula general (I). De forma similar, en los esquemas 1a y 2a se describe la síntesis de los compuestos de fórmula general (IA). También de forma similar, la síntesis de los compuestos de fórmula general ID se describe en el esquema 1b y en el esquema 2b. Se puede hacer reaccionar selectivamente un cloruro de ácido carboxílico de fórmula general (IV) (por ejemplo, preparado de acuerdo con la síntesis descrita para el compuesto 2) con una anilina de fórmula general (V), por ejemplo, mediante la adición lenta de la anilina (V) a una solución en reflujo del compuesto (IV) en tolueno, lo cual da como resultado el compuesto (VI). La funcionalidad remanente de cloruro de ácido sulfónico en el compuesto (VI) se hace reaccionar adicionalmente con una amina de fórmula general (VII), lo cual da como resultado un compuesto de fórmula general (I), por ejemplo, en un disolvente tal como acetonitrilo en presencia de una base inorgánica tal como bicarbonato de sodio o como se ilustra adicionalmente en la descripción sintética experimental de los compuestos.

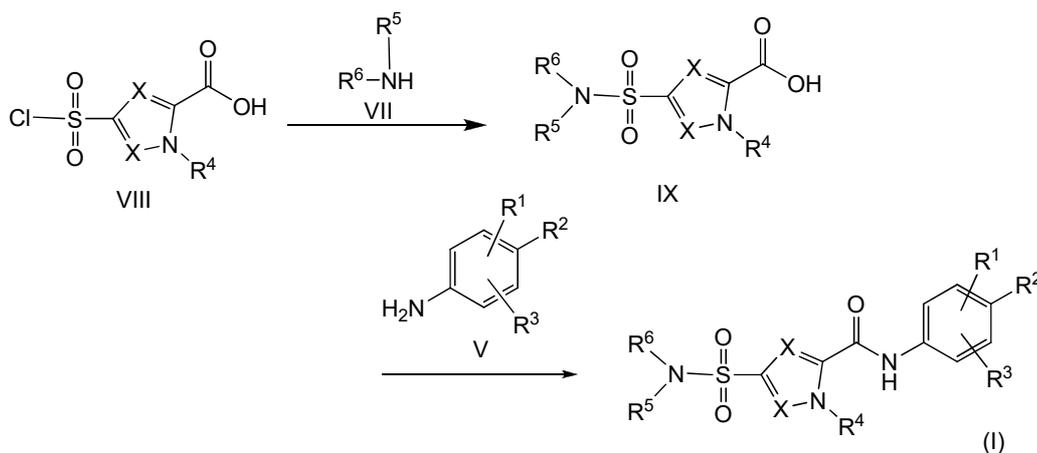


20



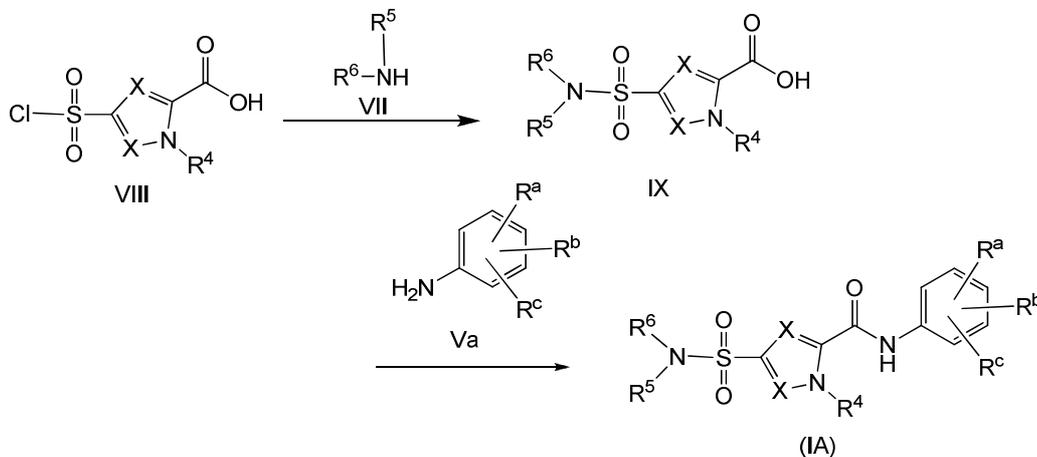
Esquema 1b

5 Como alternativa, un compuesto de fórmula general (I) se podría obtener como se describe en el esquema 2. En este caso, el cloruro de ácido sulfónico (VIII) (por ejemplo, preparado de acuerdo con la síntesis descrita para el compuesto 2) se hace reaccionar con una amina de fórmula general (VII), por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como CH₂Cl₂ en presencia de una base orgánica tal como trietilamina o DIPEA. El compuesto formado (IX) se acopla con una anilina de fórmula general (V) en presencia de un reactivo activante tal como, por ejemplo, HATU y una base orgánica tal como trietilamina o DIPEA.

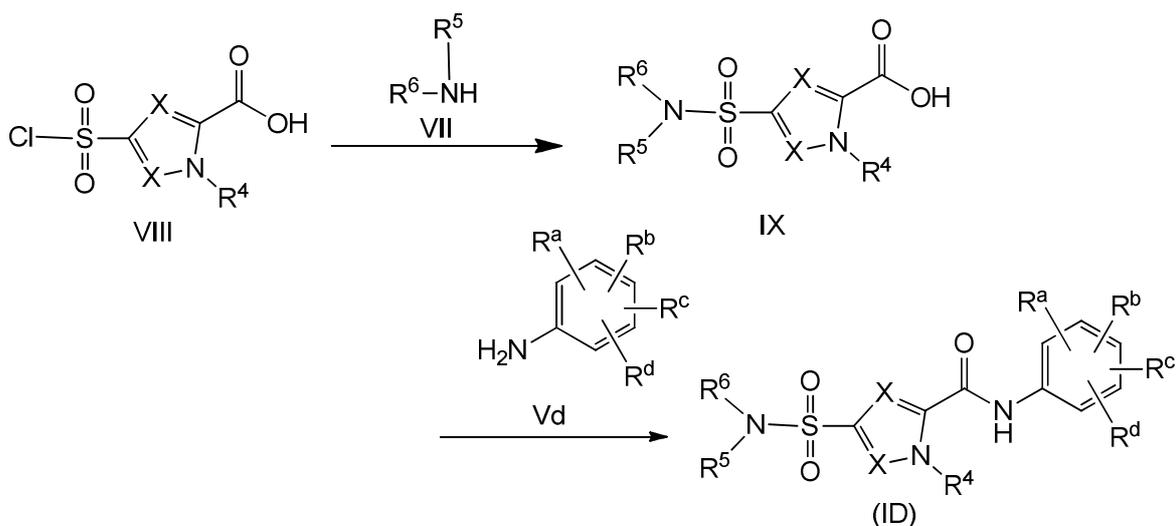


Esquema 2

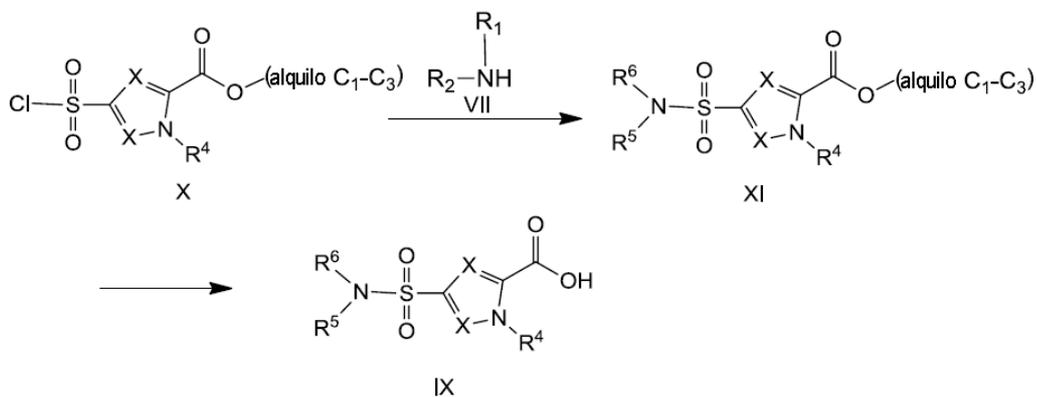
10



Esquema 2a



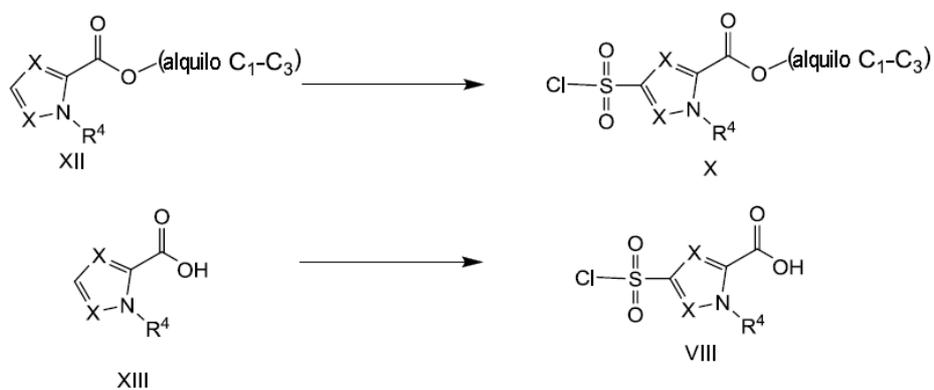
Esquema 2b



Esquema 3

- 5 Un método alternativo para la síntesis de los compuestos de fórmula general IX pasa a través del éster X según se describe en el esquema 3. La reacción de X con la amina VII, por ejemplo, en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo en presencia de una base orgánica tal como, por ejemplo, trietilamina o DIPEA, o una base inorgánica tal como, por ejemplo, bicarbonato de sodio, que da como resultado un compuesto de fórmula general XI, seguida por la hidrólisis del éster, por ejemplo, con LiOH en THF/H₂O, seguida por acidificación, da como resultado un compuesto de fórmula general IX.
- 10

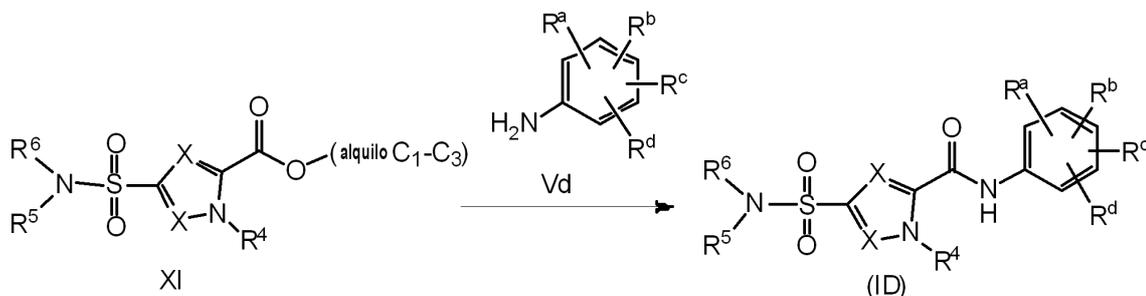
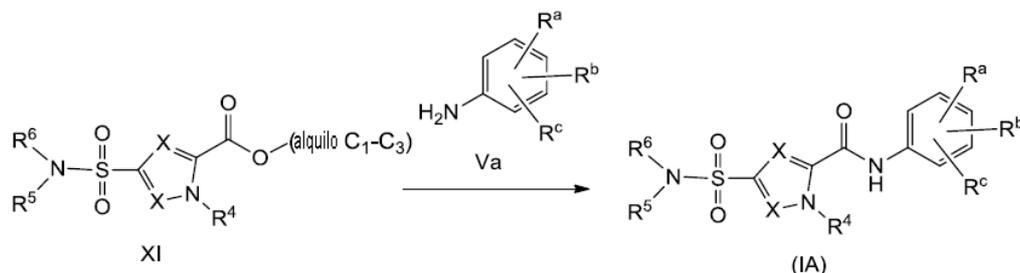
Un compuesto de fórmula general VIII se puede convertir en un compuesto de fórmula general IV, por ejemplo, mediante el tratamiento con cloruro de oxalilo en CH₂Cl₂.



Esquema 4

- 15 En el esquema 4 se describen posibles rutas sintéticas para los compuestos de fórmula general X y VIII, las cuales se

ilustran adicionalmente en la sección experimental. La clorosulfonación del éster carboxílico XII o del ácido carboxílico XIII puede dar como resultado los compuestos de fórmula general X u VIII, respectivamente, por ejemplo, mediante el tratamiento con ácido clorosulfónico, por ejemplo, a 0 °C, si procede, seguido por la desactivación con agua. Como alternativa, el compuesto XII se puede tratar con ácido clorosulfónico para obtener un derivado del ácido sulfónico, por ejemplo, mediante el tratamiento del compuesto XII con 1-1,2 equivalentes de ácido clorosulfónico en CH₂Cl₂ y el derivado del ácido sulfónico resultante se puede convertir en el compuesto X, que es un cloruro de sulfonilo, por ejemplo, mediante el tratamiento con SOCl₂ a 80 °C.



15 Como alternativa, un compuesto de fórmula general (IA) se podría obtener como se describe en el esquema 5. Un compuesto de fórmula general XI se puede acoplar con un compuesto de fórmula general Va en presencia de una base tal como, por ejemplo, bis(trimetilsilil)amidiuro de litio, en un disolvente tal como, por ejemplo, THF, lo cual da como resultado la formación de un compuesto de fórmula general (IA). De forma similar, un compuesto de fórmula general ID se puede preparar como se describe en el esquema 5a.

Procedimiento general de los métodos de LCMS

20 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 y a los métodos a continuación).

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., intervalo 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.

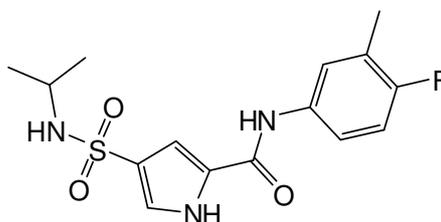
25 Los compuestos se describen según sus tiempos de retención experimentales (t_R) e iones. Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a $[M+H]^+$ (molécula protonada) y/o $[M-H]^-$ (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar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

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

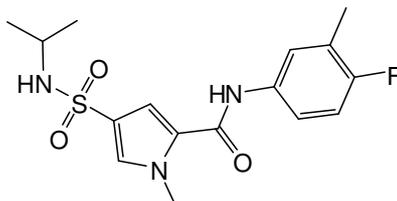
Método de LCMS

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

Código del método	Instrumento	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo ----- T 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 ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2,10 min, hasta un 0% de A en 0,90 min, hasta un 5% de A en 0,5 min	0,8 ----- 55	3,5
B	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: BEH C18 (1,7 µm, 2,1*50 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 1,3 min, se mantiene durante 0,7 min	0,8 ----- 55	2
C	Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD	Waters: HSS T3 (1,8 µm, 2,1*100 mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 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 ₃ COONH ₄ 10 mM en 95% de H ₂ O + 5% de CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2,10 min, hasta un 0% de A en 0,90 min, hasta un 5% de A en 0,5 min	0,7 ----- 55	3,5

Síntesis de los compuestos:5 Compuesto 1: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(isopropilsulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida

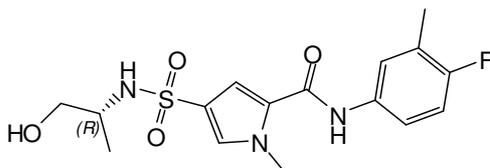
10 Se agitaron el ácido 4-(isopropilsulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxílico (857 mg, 3,69 mmol), 4-fluoro-3-metilaniлина (461,8 mg, 3,69 mmol), COMU (hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilaminomorfolinocarbeno; Número de CAS 1075198-30-9; 1738 mg, 4,06 mmol) y trietilamina (2,0 mL, 4,06 mmol) en diclorometano (43 mL) durante 3 horas. La mezcla de reacción se trató con HCl 1 M (50 mL). El precipitado se separó por filtración y se recristalizó en acetonitrilo caliente (50 mL). El sólido se filtró y se secó durante toda la noche al vacío para proporcionar un polvo beis (58 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,20 - 3,31 (m, 1 H), 7,05 - 7,20 (m, 2 H), 7,31-7,34 (m, 1 H), 7,34 - 7,38 (m, 1 H), 7,54 - 7,60 (m, 1 H), 7,62 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 10,01 (s, 1 H), 12,33 (s a, 1 H). Método A; t_R: 1,51 min. m/z : 338,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 339,1.

Compuesto 2: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida

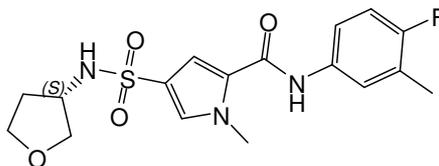
Una mezcla de ácido 4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico (se puede adquirir del proveedor comercial Enamine, EN300-30498, 954 mg, 3,87 mmol), 4-fluoro-3-metilfenilina (485 mg, 3,87 mmol), COMU (1825mg, 4,261 mmol) y trietilamina (2,15 mL, 4,26 mmol) en diclorometano (50 mL) se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (50 mL), agua y una solución de NaHCO₃, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN). Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar un polvo blanco, el cual se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C (30 mg). Método A; t_R: 1,73 min. m/z : 354,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 353,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,09 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,17 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 10,01 (s, 1 H).

Síntesis de cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo y cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo

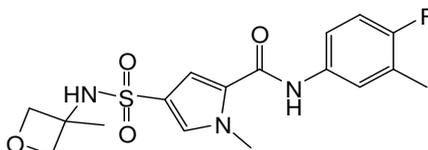
Se disolvió el ácido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (5520 mg, 44,1 mmol) en porciones en ácido clorosulfónico (25 mL) en un baño de hielo. La mezcla se agitó durante 70 minutos. La mezcla se añadió gota a gota a hielo/agua (200 mL) y se agitó durante 5 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C para proporcionar el ácido 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxílico como un polvo (5632 mg). Se añadió cloruro de oxalilo (22,4 g, 176,8 mmol) en porciones al ácido 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxílico (obtenido como se ha descrito anteriormente, 7,9 g, 35,37 mmol) y DMF (0,14 mL) en CH₂Cl₂ (200 mL) y la mezcla se agitó durante todo el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar el cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo como un sólido de color marrón (8,6 g), el cual se utilizó como tal. Se disolvió 4-fluoro-3-metilfenilina (2049 mg, 16,37 mmol) en tolueno (20 mL) y se añadió gota a gota a una solución de cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (3963 mg, 16,37 mmol) en tolueno (200 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente durante toda la noche. El precipitado formado se filtró y se secó al vacío a 50 °C para obtener el cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (3,14 g) como un polvo. Método A; t_R: 1,96 min. m/z : 328,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 330,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,29 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 7,00 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 7,15 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 1 H), 7,42 (dd, J=6,6, 2,6 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (s a, 1 H).

Compuesto 3: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-[(1R)-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida

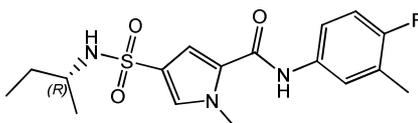
Una mezcla de D-alaninol (696 mg, 9,08 mmol) y DIPEA (1,3 mL, 7,57 mmol) disuelta en diclorometano (25 mL) se añadió a una solución de cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (2250 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió más D-alaninol (1,5 eq) y DIPEA (2 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos más. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (3 x), agua y una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo obtenido se cristalizó en EtOAc caliente (50 mL) añadiendo heptano lentamente. El compuesto 3 se separó por filtración como unos cristales blancos y se secó al vacío a 50 °C (342 mg). Método A; t_R: 1,47 min. m/z : 370,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 369,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,07 - 3,18 (m, 2 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,65 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 7,03 - 7,15 (m, 2 H), 7,30 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

Compuesto 4: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

Una mezcla de la sal *p*-toluenosulfonato de (S)-tetrahidro-3-furilamina (822 mg, 3,17 mmol) y DIPEA (1,09 mL, 6,34 mmol) en diclorometano (25 mL) se añadió a una solución de cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (785 mg) en diclorometano (50 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (3 x), agua y una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar el compuesto **4** como un sólido beis, el cual se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C (696 mg). Método A; t_R: 1,57 min. m/z : 382,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 381,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 3,61 (td, J=8,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,09 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,59 (m, 3 H), 7,64 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

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

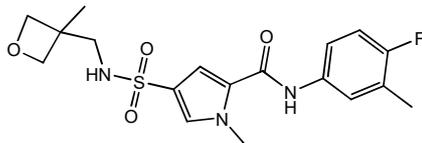
Una mezcla del clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina (1:1) (391,5 mg, 3,17 mmol) y DIPEA (1,09 mL, 6,34 mmol) en diclorometano (25 mL) se añadió a una solución de cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (785 mg) en diclorometano (50 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (3x), agua y una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar el compuesto **5** como un sólido beis, el cual se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C (584 mg). Método A; t_R: 1,57 min. m/z : 399,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 381,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,13 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 7,09 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 1 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

Compuesto 6: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(1R)-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

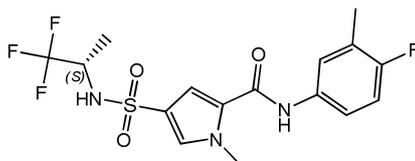
Una mezcla de (R)-(-)-2-aminobutano (231,7 mg, 3,17 mmol) y DIPEA (1,09 mL, 6,34 mmol) en diclorometano (25 mL) se añadió a una solución de cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (785 mg) en diclorometano (50 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (3x), agua y una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar el compuesto **6** como un sólido beis, el cual se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C (540 mg). Método A; t_R: 1,78 min. m/z : 368,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 367,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,77 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,96 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,29-1,41 (m, 2 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,01-3,12 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,04 - 7,16 (m, 2 H), 7,30 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,46 - 7,57 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

Síntesis alternativa del compuesto 2:

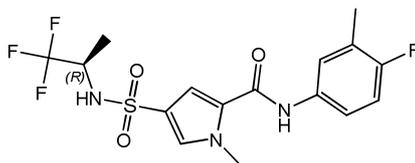
Una solución de isopropilamina (499 mg, 9,08 mmol) en diclorometano (25 mL) se añadió a una solución de cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (785 mg). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (3 x), agua y una solución de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se recrystalizó añadiendo heptanos lentamente a una solución del compuesto **2** en EtOAc caliente (50 mL). El compuesto **2** se separó por filtración como un sólido blanco y se secó al vacío a 50 °C (357 mg).

Compuesto 7: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)metilsulfamoil]pirrol-2-carboxamida

Una solución de cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (5,05 g, 0,021 mol) en tolueno (225 mL) se agitó a reflujo con un flujo de N₂. Se añadió gota a gota una solución de 4-fluoro-3-metilaniлина (2,56 g, 0,020 mol) en tolueno (25 mL) durante 35 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta ~50 °C y se eliminó el disolvente al vacío para proporcionar el cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo. Parte de este cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo (0,63 g, 1,9 mmol) y 3-metiloxetan-3-il)metanamina (212 mg, 2,1 mmol) se disolvieron en diclorometano (10 mL). A continuación, se añadió diisopropiletilamina (820 µL, 4,8 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante dos horas. Se añadió HCl (5 mL, ac / 1 M) a la mezcla y la fase orgánica se separó, se añadió directamente a 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 se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **7** (586 mg) como un polvo blanco. Método A; t_R: 1,60 min. m/z : 394,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 395,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 - 1,24 (s, 3 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,96 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 4,17 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 4,34 (d, J=5,8 Hz, 2 H), 7,10 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,54 (m, 2 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,64 (dd, J=6,6, 2,2 Hz, 1 H), 10,04 (s, 1 H).

Compuesto 8: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

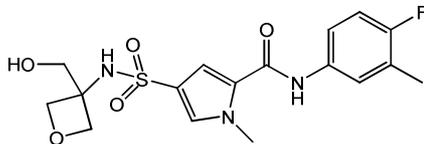
El cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo (obtenido como se ha descrito en la síntesis del compuesto **7**, 0,5 g, 1,51 mmol) y (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (0,38 g, 3,33 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (9 mL). A continuación, se añadió diisopropiletilamina (0,78 mL, 4,53 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante dos horas. Se añadió HCl (5 mL, ac / 1 M) y la mezcla se extrajo utilizando diclorometano (3 x 25 mL). Los extractos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron 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). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **8** (557 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R: 1,03 min. m/z : 406,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 407,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,83 - 4,01 (m, 4 H), 7,10 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,57 - 7,69 (m, 2 H), 8,15 (s a, 1 H), 9,90 - 10,13 (s a, 1 H). Columna: AD-H (250 mm x 4,6 mm), flujo: 5 mL/min, fase móvil: un 25% de MeOH (que contiene un 0,2% de iPrNH₂) se mantiene durante 4,00 min, se incrementa hasta un 50% en 1 min y se mantiene durante 2,00 min a un 50%, temperatura: 40 °C t_R (compuesto **8**): 1,2 min.

Compuesto 9: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

El cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo (obtenido como se ha descrito en la síntesis del compuesto **7**, 0,69 g, 2,09 mmol), (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (472 mg, 4,2 mmol) y DIPEA (0,72 mL, 4,2 mmol) se agitaron en un tubo sellado a 55 °C durante 16 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se mantuvo en estas condiciones durante 4 horas. El sólido se separó por filtración y se lavó con CH₃CN (2x). Se evaporó el disolvente del filtrado y el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂-heptano y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (heptano-EtOAc desde 100/0 hasta 0/100). Se combinaron las fracciones deseadas y se eliminó el disolvente al vacío. El residuo obtenido se agitó en CH₂Cl₂ (5 mL), se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (2x) para proporcionar el compuesto **9** (0,244 g). Método A; t_R: 1,78 min. m/z : 408,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 407,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,87-3,96 (m, 4 H), 7,10 (dd, J=9,2 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 2 H), 8,15 (s a, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

Columna: AD-H (250 mm x 4,6 mm), flujo: 5 mL/min, fase móvil: un 25% de MeOH (que contiene un 0,2% de $i\text{PrNH}_2$) se mantiene durante 4,00 min, se incrementa hasta un 50% en 1 min y se mantiene durante 2,00 min a un 50%, temperatura: 40 °C t_R (compuesto **9**): 1,6 min.

Compuesto **10**: *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



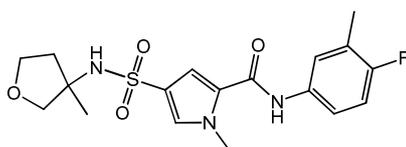
5

Se añadió DIPEA (1,44 mL, 0,008 mol) a una mezcla agitada del cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo (obtenido como se ha descrito en la síntesis del compuesto **7**, 1,38 g, 0,0042 mol) y CH_2Cl_2 (45 mL). Se añadió (3-aminooxetan-3-il)metanol (0,47 g, 0,0046 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se agitó en EtOAc (50 mL) y se lavó con HCl 1 M (25 mL). La fase orgánica separada se secó con Na_2SO_4 , se separó por filtración y se evaporó. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (3 mL) y se añadió heptano (2 mL). La solución resultante se dejó reposar durante toda la noche. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con la cantidad mínima de EtOAc (3x) y se secó al vacío. El sólido obtenido se recristalizó en CH_3CN (20 mL), se separó por filtración, se lavó con CH_3CN (3x) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **10** (767 mg). Método A; t_R : 1,41 min. m/z : 395,9 (M-H)⁺ Masa exacta: 397,1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,23 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 3,61 (d, $J=5,7$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,39 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,56 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 5,08 (t, $J=5,6$ Hz, 1 H), 7,10 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,64 (dd = 7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

10

15

Compuesto **11**: *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(3-metiltetrahidrofuran-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



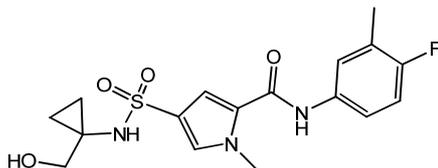
20

25

30

El cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo (obtenido como se ha descrito en la síntesis del compuesto **7**, 690 mg) se agitó en CH_2Cl_2 (25 mL), se añadieron el clorhidrato de 3-metiloxolan-3-amina (316 mg, 2,3 mmol) y DIPEA (0,9 mL, 5,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió acetato de etilo (300 mL) y la mezcla se lavó con HCl 0,5 M (1x100 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice [metanol/diclorometano desde 2/98 hasta 4/96]. Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. La mezcla se volvió a purificar mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando EtOAc/heptano desde 50/50 hasta 100/0. Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se recristalizó en 2-propanol (7 mL). El sólido blanco obtenido se separó por filtración, se lavó con 2-propanol (2x2 mL) y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **11** (211 mg). Método A; t_R : 1,62 min. m/z : 394,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 395,1. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,29 (s, 3 H), 1,73 (dt, $J=12,7, 7,3$ Hz, 1 H), 2,11 - 2,28 (m, 4 H), 3,39 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 3,66 - 3,79 (m, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,09 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 7,64 (dd, $J=7,0, 2,2$ Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

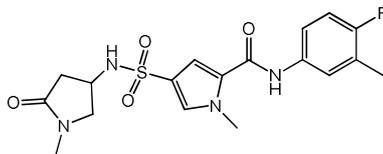
Compuesto **12**: *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-[[1-(hidroximetil)ciclopropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



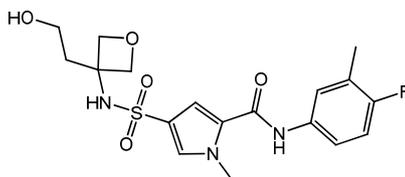
35

40

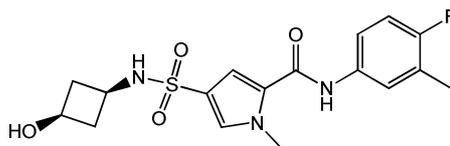
El compuesto **12** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **11**, utilizando 1-aminociclopropanometanol en lugar del clorhidrato de 3-metiloxolan-3-amina. Después del tratamiento, el sólido obtenido se agitó en CH_2Cl_2 hirviendo y se separó por filtración. El sólido blanco obtenido se recristalizó en acetonitrilo para proporcionar el compuesto **12** (1,021 g). Método B; t_R : 0,84 min. m/z : 380,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 381,1. ^1H RMN (360 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,54 - 0,65 (m, 4 H), 2,23 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 3,37 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,59 (t, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,10 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,27 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 2 H), 7,65 (dd, $J=7,1, 2,4$ Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

Compuesto 13: *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

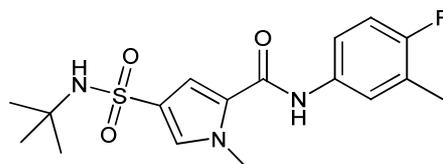
El compuesto **13** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando el clorhidrato de 4-amino-1-metilpirrolidin-2-ona en lugar de 3-metiloxetan-3-il)metanamina. Método B; t_R : 0,81 min. m/z : 409,1 ($M+H$)⁺ Masa exacta: 408,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,07 - 2,15 (m, 1 H), 2,23 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 2,35-2,50 (m, 1 H), 2,67 (s, 3 H), 3,18 (dd, $J=10,1, 4,6$ Hz, 1 H), 3,52 (dd, $J=10,1, 7,3$ Hz, 1 H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,10 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,55 (m, 1 H), 7,58 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J=7,0, 2,6$ Hz, 1 H), 7,72 (s a, 1 H), 10,03 (s, 1 H). El compuesto **13** se separó en sus enantiómeros, el compuesto **13a** y el compuesto **13b**, mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel IC 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, MeOH con un 0,4% de *i*PrNH₂). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **13a** (192 mg) y el compuesto **13b** (200 mg) como polvos blancos. Columna: ID-H (diacel) 250 mm x 4,6 mm, flujo: 5 mL/min. Fase móvil: un 30% de MeOH (que contiene un 0,2% de *i*PrNH₂) se mantiene durante 4,00 min, se incrementa hasta un 50% en 1 min y se mantiene durante 2,00 min a un 50%. Temperatura: 40 °C t_R : **13a**: 2,2 min; **13b**: 2,5 min.

Compuesto 14: *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-[[3-(2-hidroxietyl)oxetan-3-il]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida

El compuesto **14** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **7**, utilizando 2-(3-aminoxetan-3-il)etanol en lugar de 3-metiloxetan-3-il)metanamina, para proporcionar el compuesto **14** (1,09 g) como un polvo blanco. Método B; t_R : 0,80 min. m/z : 410,1 ($M+H$)⁺ Masa exacta: 411,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,14 (t, $J=6,6$ Hz, 2 H), 2,23 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 3,42 - 3,50 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,32 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,45 (s a, 1 H), 4,56 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 7,10 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,33 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,56 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,63 (dd, $J=7,0, 2,4$ Hz, 1 H), 7,84 (s a, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

Compuesto 15: *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-[(3-hidroxiciclobutil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida

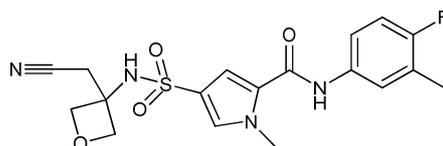
El cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (0,56 g, 1,7 mmol) se agitó en CH₂Cl₂ (15 mL). Se añadieron el clorhidrato de *cis*-3-aminociclobutanol (0,23 g, 1,9 mmol) y DIPEA (1,5 mL, 8,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 60 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/diclorometano desde 2/98 hasta 4/96). Se combinaron las fracciones puras, se evaporó el disolvente y el residuo obtenido se cristalizó en diclorometano, para proporcionar el compuesto **15** (273 mg) como un sólido blanco después de filtrarlo y sacarlo al vacío. Método B; t_R : 0,81 min. m/z : 380,1 ($M+H$)⁺ Masa exacta: 381,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,59 - 1,71 (m, 2 H), 2,22 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 2,28 - 2,38 (m, 2 H), 3,02 - 3,16 (m, 1 H), 3,63 - 3,75 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 5,02 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,10 (dd, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 3 H), 7,65 (dd, $J=7,1, 2,4$ Hz, 1 H), 10,03 (s, 1 H).

Compuesto 16: 4-(*terc*-butilsulfamoil)-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida

El cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (0,60 g, 1,8 mmol) se agitó en CH₂Cl₂ (15 mL). Se añadieron *terc*-butilamina (0,23 g, 1,9 mmol) y DIPEA (0,8 mL, 4,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se evaporó el disolvente y se añadió EtOAc (50 mL). Después de lavar con HCl 1 M (20 mL),

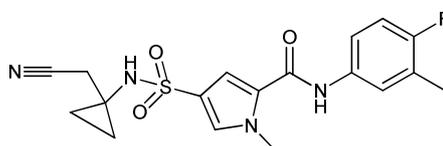
la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El sólido obtenido se disolvió en diclorometano (10 mL) y se evaporó lentamente el disolvente a 50 °C. La evaporación se detuvo cuando se inició la precipitación y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado se separó por filtración, se lavó con diclorometano (1 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **16** (136 mg). Método A; t_R: 1,79 min. m/z : 366,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 367,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,05 - 7,13 (m, 2 H), 7,29 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

Compuesto 17: 4-[[3-(cianometil)oxetan-3-il]sulfamoil]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **10** (0,46 g, 1,2 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (30 mL) y se añadió DIPEA anhidra (0,31 mL, 1,8 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,10 mL, 1,3 mmol) en diclorometano anhidro (10 mL) durante 10 minutos; después de agitar durante 30 minutos más a 0 °C, la mezcla se lavó con HCl 0,5 M (50 mL) y NaHCO₃ acuoso saturado (5 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo obtenido se disolvió en DMSO anhidro. Esta solución se añadió gota a gota a una solución de cianuro de sodio (0,12 g, 2,4 mmol) en DMSO anhidro (25 mL) a 40 °C. La mezcla se agitó durante 2,5 horas a 40 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (50 mL). La mezcla se extrajo con éter dietílico (3x100 mL) y EtOAc (3x150 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente con EtOAc/heptano desde 0/100 hasta 100/0. Se combinaron las fracciones deseadas y se eliminó el disolvente para proporcionar al compuesto **17** (264 mg) como un sólido beis después de secarlo al vacío. Método B; t_R: 0,86 min. m/z : 405,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 406,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,28 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,28 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 4,55 (d, J=7,0 Hz, 2 H), 7,11 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 8,46 - 8,53 (m, 1 H), 10,05 (s, 1 H).

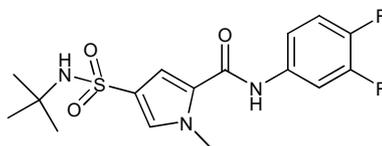
Compuesto 18: 4-[[1-(cianometil)ciclopropil]sulfamoil]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



Se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **17**, partiendo del compuesto **12** en lugar del compuesto **10**. Método C; t_R: 1,69 min. m/z : 389,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 390,1.

¹H RMN (360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,63 - 0,74 (m, 4 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,81 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,07 - 7,15 (m, 1 H), 7,26 - 7,31 (m, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 8,13 - 8,20 (m, 1 H), 10,02 - 10,09 (m, 1 H).

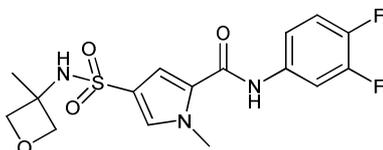
Compuesto 19: 4-(*tert*-butil sulfamoil)-N-(3,4-difluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



Una solución de 3,4-difluoroanilina (1,9 mL, 19,2 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió gota a gota (durante 15 minutos) a una solución en reflujo del cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo en tolueno (250 mL). Después de la adición, se dejó agitar la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno a la vez que se agitaba. La suspensión gris se concentró y el residuo obtenido que contenía el cloruro de 5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo se secó al vacío y se utilizó posteriormente sin purificación adicional. Se añadió *tert*-butilamina (0,3 mL, 2,8 mmol) a una suspensión del cloruro de 5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo (1,2 g, 2,55 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) a temperatura ambiente. A continuación, se añadió NEt₃ (0,9 mL, 6,4 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 mL). Se añadió HCl 0,5 N (30 mL) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó de nuevo con NaOH 0,5 N (30 mL) y a continuación con agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente:

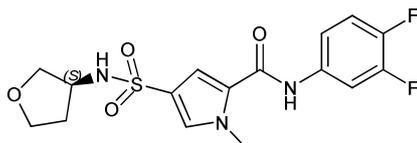
CH₂Cl₂:MeOH 100:0 -> 95:5). El sólido blanco obtenido se lavó disgregándolo en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂. Después de filtrarlo, lavarlo con CH₂Cl₂ y secarlo al vacío, se obtuvo el compuesto **19** (310 mg) como un sólido blanco. Método B; t_R: 1,02 min. m/z : 370,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 371,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (s, 9 H) 3,90 (s, 3 H) 7,16 (s, 1 H) 7,31 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 1 H) 7,45-7,53 (m, 1 H) 7,54 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J=13,5, 7,8, 2,2 Hz, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

Compuesto **20**: N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **20** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **19**, utilizando el clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina en lugar de *tert*-butilamina. Después del tratamiento, el residuo obtenido se lavó disgregándolo en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ y se filtró para proporcionar un polvo blanco. El polvo se lavó disgregándolo en EtOAc (1 mL), se filtró y se enjuagó con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ para obtener el compuesto **20** (421 mg) como un polvo blanco después de secarlo al vacío. Método B; t_R: 0,86 min. m/z : 384,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 385,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 4,13 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 4,59 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,61 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,87 (ddd, J=13,5, 7,4, 2,6 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

Compuesto **21**: N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



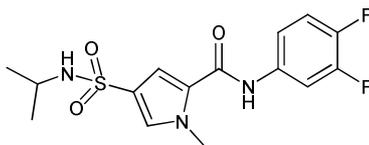
Una solución de 3,4-difluoroanilina en tolueno (50 mL) se añadió lentamente (durante 1 hora) a una solución en reflujo del cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo en tolueno (200 mL). Después de la adición, se dejó agitar la mezcla de reacción a reflujo durante 45 minutos.

Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara hasta temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno a la vez que se agitaba y a continuación se enfrió con un baño de hielo. Se filtró el precipitado y el filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar un residuo que contenía el cloruro de 5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo.

Se añadió tosilato de (S)-3-aminotetrahidrofurano (0,59 g, 2,3 mmol) a una suspensión del cloruro de 5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo (1,0 g del crudo obtenido anteriormente) en diclorometano anhidro (50 mL) a temperatura ambiente. Se añadió NEt₃ (0,72 mL, 5,2 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió HCl 0,5 N (30 mL) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó de nuevo con NaOH 0,5 N (30 mL) y a continuación con agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó.

El residuo obtenido se lavó disgregándolo en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto **21** (408 mg) como un sólido blanco después de secarlo al vacío. Método B; t_R: 0,84 min. m/z : 384,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 385,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,76 (m, 1 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 3,40 - 3,47 (m, 1 H) 3,61 (td, J=8,1, 5,9 Hz, 1 H) 3,65 - 3,75 (m, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 7,33 (d, J=1,83 Hz, 1 H) 7,37 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,88 (ddd, J=13,5, 7,6, 2,4 Hz, 1 H) 10,26 (s, 1 H).

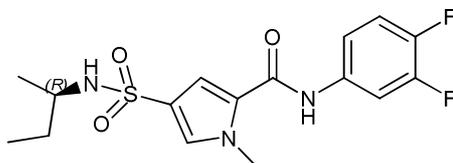
Compuesto **22**: N-(3,4-difluorofenil)-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **22** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **21**, utilizando isopropilamina en lugar de tosilato de (S)-3-aminotetrahidrofurano. Después del tratamiento (se utilizó solo HCl 0,5 N para el lavado), el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂:MeOH 100:0 -> 95:5) para proporcionar el compuesto **22** (534 mg) como un sólido blanco después de secarlo al vacío. Método B; t_R: 0,94 min. m/z : 356,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 357,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, J=6,2 Hz, 6 H) 3,18-3,28 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 7,23 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,56 (d, J=1,8

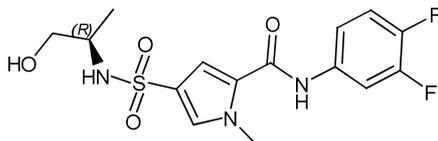
Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J=13,4, 7,5, 2,6 Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

Compuesto 23: *N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-[[*(1R)*-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



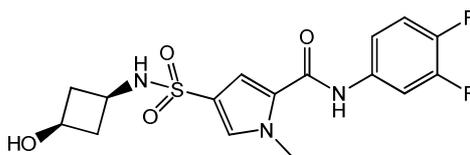
5 El compuesto **23** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **22**, utilizando (*R*)-(-)-2-aminobutano en lugar de isopropilamina. Después del tratamiento, el residuo obtenido se lavó disgregándolo en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂. El sólido obtenido se lavó disgregándolo con NaOH 0,5 N y se filtró. El sólido blanco se lavó con agua para proporcionar el compuesto **23** (499 mg) como un sólido blanco después de secarlo al vacío. Método B; t_R: 1,00 min. m/z : 370,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 371,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 0,95 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,28 - 1,41 (m, 2 H) 3,00-3,13 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 7,18 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J=13,4, 7,7, 2,4 Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

Compuesto 24: *N*-(3,4-difluorofenil)-4-[[*(1R)*-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **24** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **19**, utilizando D-alaninol en lugar de *tert*-butilamina, empleando 5 equivalentes de NEt₃ y 1,5 horas de agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (250 mL), se añadió HCl 0,5 N (30 mL) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó de nuevo con NaOH 0,5 N (30 mL) y a continuación con agua. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo obtenido se lavó disgregándolo en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ para proporcionar el compuesto **24** (717 mg) como un polvo blanco después de secarlo al vacío. Método B; t_R: 0,81 min. m/z : 372,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 373,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, J=5,9 Hz, 3 H) 3,06 - 3,17 (m, 2 H) 3,32 - 3,39 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,69 (t, J=5,3 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,53 (m, 1 H) 7,57 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J=13,5, 7,6, 2,4 Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

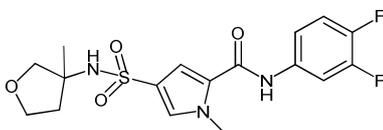
Compuesto 25: *N*-(3,4-difluorofenil)-4-[(3-hidroxibutil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



25 El compuesto **25** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **19**, utilizando el clorhidrato de *cis*-3-aminociclobutanol en lugar de *tert*-butilamina y añadiendo 2,5 equivalentes más de NEt₃ antes de calentar a 50 °C.

30 El residuo obtenido después del tratamiento se lavó disgregándolo en una pequeña cantidad de CH₂Cl₂, se filtró y se lavó con una pequeña cantidad de CH₂Cl₂ para proporcionar un polvo blanco, el cual se lavó adicionalmente disgregándolo en MeOH/CH₂Cl₂ 5/95. Después de filtrarlo, lavarlo y secarlo al vacío, se obtuvo el compuesto **25** (150 mg) como un polvo blanco. Método A; t_R: 0,80 min. m/z : 384,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 385,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,59 - 1,71 (m, 2 H) 2,27 - 2,39 (m, 2 H) 3,03 - 3,15 (m, 1 H) 3,64 - 3,76 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 5,02 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 2 H) 7,88 (ddd, J=13,5, 7,6, 2,0 Hz, 1 H) 10,24 (s, 1 H).

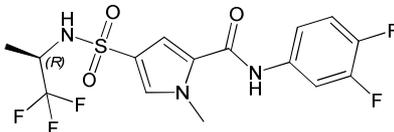
35 **Compuesto 91:** *N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-[[*(3R)*-3-metiloxolan-3-il]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **91** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **19**, utilizando el clorhidrato de 3-metiloxolan-3-amina en lugar de *tert*-butilamina. El compuesto **91** (206 mg) se obtuvo como un sólido blanco. Método

B; t_R : 0,91 min. m/z : 398,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 399,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) ppm 1,28 (s, 3 H) 1,72 (dt, J=12,5, 7,5 Hz, 1 H) 2,12 - 2,21 (m, 1 H) 3,38 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 3,69 - 3,75 (m, 3 H) 3,91 (s, 3 H) 7,33 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 7,36 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,55 - 7,59 (m, 2 H) 7,88 (ddd, J=13,4, 7,6, 2,4 Hz, 1 H) 10,25 (s, 1 H).

Compuesto 92: N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



5

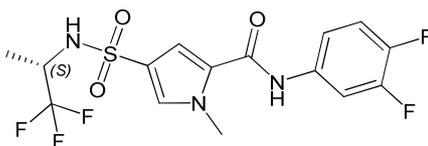
El compuesto **92** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **19** utilizando (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de *tert*-butilamina. El compuesto **92** precipitó en la fase acuosa básica de NaOH 0,5 N después de la neutralización. El compuesto **92** se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: Uptisphere C₁₈ ODB - 10 μm, 200 g, 5 cm; fase móvil: solución de NH₄OAc al 0,5% en agua + un 10% de CH₃CN, CH₃CN). Las fracciones recogidas se concentraron (para obtener la fase acuosa). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto **92** (49 mg) como un sólido blanco después de secarlo al vacío a 50 °C. Método B; t_R : 1,03 min. m/z : 410,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 411,1.

10

¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 3,92 (s, 3 H) 3,87 - 4,00 (m, 1 H) 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,37 - 7,52 (m, 2 H) 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 7,88 (ddd, J=13,4, 7,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,18 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 10,27 (s, 1 H).

15

Compuesto 93: N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



20

El compuesto **93** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **92** utilizando (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. Método B; t_R : 1,03 min. m/z : 410,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 411,1.

Síntesis alternativa del compuesto 92:

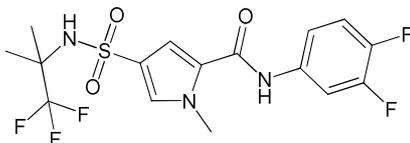
25

El 1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (6,61 g, 21,0 mmol) y 3,4-difluoroanilina (3,26 g, 25,24 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (150 mL) y esto se agitó y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio en tolueno (63,1 mL, 1 M, 63,1 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a la vez que se siguió enfriando. Se añadieron dos equivalentes más de bis(trimetilsilil)amido de litio en tolueno (42,06 mL, 1 M, 42,06 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desactivó utilizando cloruro de amonio (sat. / 200 mL). La mezcla resultante se extrajo utilizando EtOAc (3 x 250 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un polvo de color marrón. Este se cristalizó dos veces en metanol/agua. El precipitado se recolectó en un filtro de vidrio. El polvo 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 mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde diclorometano hasta MeOH (desde 100:0 hasta 99:1). Las fracciones deseadas se concentraron al vacío para proporcionar un polvo. El residuo obtenido se cristalizó en metanol/agua. Los cristales blancos se recolectaron en un filtro de vidrio y se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante 24 horas para proporcionar el compuesto **92** (4,32 g) como unas agujas blancas. $[\alpha]_D^{20}$ 365 = -11,6° (c 0,85% p/v, MeOH). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 219,6 °C.

30

35

Compuesto 95: N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

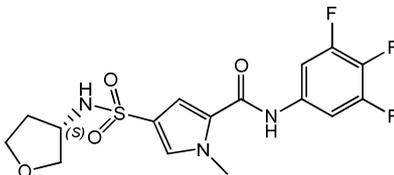


40

El cloruro de 5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (648 mg, 1,374 mmol), 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina (262 mg) y DIPEA (0,296 mL, 1,72 mmol) en acetonitrilo (65 mL) se calentaron a reflujo durante toda la noche. Se añadió 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina (349 mg) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con HCl 1 M, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna

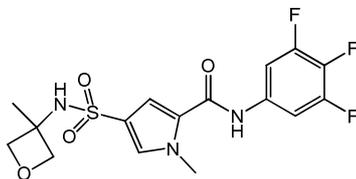
de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se recolectaron, se concentraron y se secaron al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **95** como un polvo blanco (162 mg). Método A; t_R : 1,78 min. m/z : 424,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 425,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 6 H), 3,92 (s, 3 H), 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,36 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,58 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,4, 7,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 10,25 (s, 1 H).

Compuesto 26: 1-metil-4-[[[(3S)-tetrahydrofuran-3-il]sulfamoil]-N-(3,4,5-trifluorofenil)pirrol-2-carboxamida



Una solución de 3,4,5-trifluoroanilina (0,99 g, 6,7 mmol) en tolueno (20 mL) se añadió gota a gota a una solución en reflujo del cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo en tolueno (80 mL). Después de la adición, se dejó agitar la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El crudo obtenido que contenía el cloruro de 1-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]pirrol-3-sulfonilo se utilizó como tal. Una solución de *p*-toluenosulfonato de (S)-(-)-3-aminotetrahydrofurano (647 mg, 2,5 mmol) y DIPEA (0,98 mL, 5,7 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió al cloruro de 1-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]pirrol-3-sulfonilo crudo (800 mg) en CH₂Cl₂ (150 mL) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano (400 mL) y se lavó con HCl 1 M (2x), agua y una solución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en MeOH caliente (100 mL) y se añadió agua. El precipitado blanco formado se separó por filtración, se secó al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 20 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **26** (286 mg) como un polvo blanco. Método A; t_R : 1,67 min. m/z : 401,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 403,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,76 (m, 1 H), 1,91 - 2,03 (m, 1 H), 3,39 - 3,47 (m, 1 H), 3,55-3,65 (m, 1 H), 3,65 - 3,75 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,63 - 7,71 (m, 2 H), 10,33 (s, 1 H).

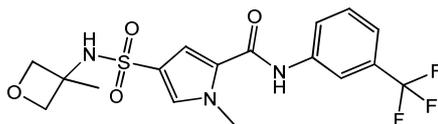
Compuesto 27: 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-N-(3,4,5-trifluorofenil)pirrol-2-carboxamida



El clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina (526 mg, 4,3 mmol) y DIPEA (1,8 mL) se disolvieron en CH₂Cl₂ (5 mL). Se añadió el cloruro de 1-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]pirrol-3-sulfonilo crudo (1,2 g, obtenido como se ha descrito para el compuesto **26**) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se introdujo directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante una elución con gradiente desde heptano hasta EtOAc, para proporcionar el compuesto **27** (758 mg) como un polvo blanco después de lavarlo disgregándolo en CH₂Cl₂ y secarlo al vacío. Método A; t_R : 1,68 min. m/z : 401,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 403,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J=10,3, 6,7 Hz, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H).

CDB: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min, máximo: 218 °C.

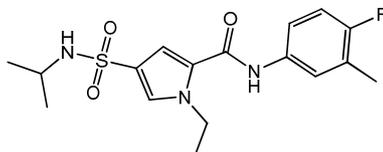
Compuesto 28: 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-carboxamida



Se añadió 3-(trifluorometil)anilina (0,41 mL, 3,3 mmol) gota a gota a una solución en reflujo del cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo en tolueno (25 mL). Después de la adición, se dejó agitar la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución del clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina (408 mg, 3,3 mmol) y DIPEA (0,57 mL) en CH₂Cl₂ (2 mL). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió más clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina (0,5 eq) y DIPEA (0,5 eq) en CH₂Cl₂ (2 mL) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y durante 2 horas más a 50 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y el precipitado formado se separó por filtración, se lavó disgregándolo en MeOH (12 mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **28** como un polvo blanco.

Método B; t_R : 0,99 min. m/z : 416,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 417,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,39 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,43 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,58 (t, $J=8,0$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H).

Compuesto 29: 1-etil-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-(isopropilsulfamoil)pirrol-2-carboxamida



5

Al ácido 4-clorosulfonil-1-etilpirrol-2-carboxílico (1 g, se puede adquirir del proveedor comercial Enamine, EN300-43738, 4,2 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 , se añadió DMF (1 gota) y a continuación se añadió gota a gota una solución de cloruro de oxalilo (1,44 mL, 0,0168 mol) en CH_2Cl_2 (5 mL) durante 10 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Los componentes volátiles se evaporaron y se coevaporaron con tolueno anhidro (2 x). El residuo obtenido que contenía el cloruro de 4-clorosulfonil-1-etilpirrol-2-carbonilo se utilizó como tal en el siguiente paso.

10

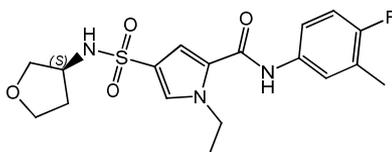
Una solución de 4-fluoro-3-metilaniolina (527 mg, 4,2 mmol) en tolueno se añadió gota a gota a una solución del cloruro de 4-clorosulfonil-1-etilpirrol-2-carbonilo crudo obtenido anteriormente en tolueno a reflujo durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos y a continuación se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, los componentes volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar un residuo que contenía el cloruro de 1-etil-5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]pirrol-3-sulfonilo, el cual se utilizó como tal en el siguiente paso. Parte del cloruro de 1-etil-5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]pirrol-3-sulfonilo crudo obtenido como tal (708 mg) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL), se añadieron isopropilamina (0,13 mL, 1,6 mmol) y DIPEA (0,72 mL, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con HCl 1 M (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un residuo, el cual se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 10 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto 29 (270 mg). Método B; t_R : 1,02 min. m/z : 366,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 367,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 1,31 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,23 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 3,20 - 3,33 (m, 1 H), 4,38 (c, $J=7,0$ Hz, 2 H), 7,09 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,16 (d, $J=7,0$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,54 (m, 1 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J=7,0, 2,4$ Hz, 1 H), 10,03 (s a, 1 H).

15

20

25

Compuesto 30: 1-etil-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-4-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



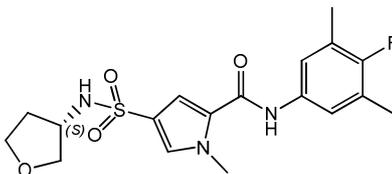
30

35

El cloruro de 1-etil-5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]pirrol-3-sulfonilo crudo (obtenido como se ha descrito para el compuesto 29) se disolvió en CH_2Cl_2 (5 mL), se añadieron *p*-toluenosulfonato de (*S*)-(-)-3-aminotetrahidrofurano (410 mg, 1,6 mmol) y DIPEA (0,7 mL, 4,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con HCl 1 M (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo, el cual se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 10 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto 30 (282 mg) como un polvo blanco después de secarlo al vacío. Método B; t_R : 0,92 min. m/z : 394,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 395,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 1,64 - 1,75 (m, 1 H), 1,90 - 2,02 (m, 1 H), 2,23 (d, $J=1,5$ Hz, 3 H), 3,36 - 3,45 (m, 1 H), 3,61 (td, $J=8,0, 5,9$ Hz, 1 H), 3,66 - 3,78 (m, 3 H), 4,39 (c, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,09 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,30 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 7,61 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J=7,0, 2,4$ Hz, 1 H), 10,04 (s a, 1 H).

40

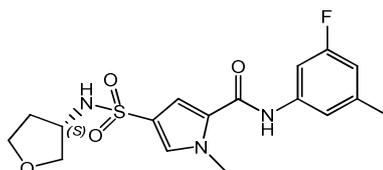
Compuesto 31: *N*-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-1-metil-4-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Se añadió 4-fluoro-3,5-dimetilbencenammina (995 mg, 7,1 mmol) disuelta en tolueno (20 mL) gota a gota a una solución del cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (1,7 g) en tolueno (100 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se

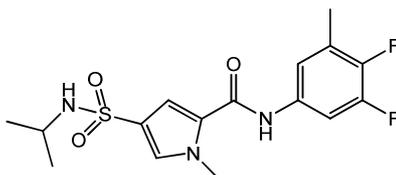
calentó a reflujo durante 1 hora y a continuación se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. Se añadieron *p*-toluenosulfonato de (*S*)-(-)-3-aminotetrahidrofurano (2,0 g, 7,9 mmol) y DIPEA (3,1 mL, 17,9 mmol) disueltos en CH₂Cl₂ (50 mL), la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (300 mL), se lavó con HCl 1 M (2x), agua y NaHCO₃ saturado. La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente desde un 20 hasta un 100% de EtOAc en heptanos). Las fracciones del producto se concentraron y el residuo obtenido se recrystalizó en EtOAc caliente (100 mL) al añadir heptano. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **31** (1,7 g) como un polvo blanco. Método A; t_R: 1,68 min. m/z : 393,9 (M-H)⁺ Masa exacta: 395,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 2,21 (d, J=2,0 Hz, 6 H), 3,40 - 3,47 (m, 1 H), 3,61 (td, J=8,1, 5,9 Hz, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=6,8 Hz, 2 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 9,94 (s, 1 H)

Compuesto **32**: *N*-(3-fluoro-5-metilfenil)-1-metil-4-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



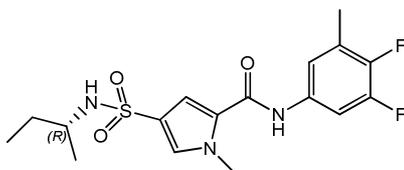
El compuesto **32** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **31**, utilizando 3-fluoro-5-metilfenilamina en lugar de 4-fluoro-3,5-dimetilbenzenamina. Después de una cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc en heptanos desde un 20% hasta un 100%), se obtuvo el compuesto **32** (2,2 g) como un polvo blanco. Método A; t_R: 1,62 min. m/z : 379,9 (M-H)⁺ Masa exacta: 381,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,92 - 2,03 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 3,40 - 3,47 (m, 1 H), 3,61 (td, J=8,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 6,75 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 7,47 (d, J=11,7 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=5,5 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H).

Compuesto **33**: *N*-(3,4-difluoro-5-metilfenil)-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



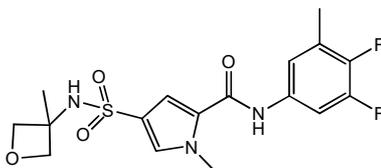
Se disolvió el ácido 3,4-difluoro-5-metilbenzoico (Alfa Aesar, H32313-03, 4,8 g, 26,9 mmol) en *t*-BuOH (100 mL). Se añadió NEt₃ (4,1 mL, 29,6 mmol), a continuación se añadió la azida difenilfosforílica (7,5 g, 27,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 30 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para proporcionar *N*-(3,4-difluoro-5-metilfenil)carbamato de *tert*-butilo (4,15 g) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 (s, 9 H), 2,22 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 7,11 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 7,26 - 7,38 (m, 1 H), 9,47 (s, 1 H). Al *N*-(3,4-difluoro-5-metilfenil)carbamato de *tert*-butilo (4,15 g) en CH₂Cl₂ (100 mL), se añadió HCl (6 M en *i*PrOH, 13,7 mL) y la mezcla se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo sólido blanco se disolvió en agua (100 mL), se alcalinizó con NaOH 1 M y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 3,4-difluoro-5-metilfenilamina como un aceite incoloro, el cual se conservó en atmósfera de nitrógeno en la oscuridad y se utilizó como tal. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,13 (d, J=2,2 Hz, 3 H), 5,11 (s, 2 H), 6,16 - 6,23 (m, 1 H), 6,31 (ddd, J=12,9, 6,5, 2,8 Hz, 1 H). Se añadió 3,4-difluoro-5-metilfenilamina (209 mg, 1,5 mmol) disuelta en tolueno (20 mL) gota a gota a una solución del cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (353 mg) en tolueno (30 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió isopropilamina (216 mg, 3,7 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ (50 mL), la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y a continuación se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en metanol caliente (100 mL) y se añadió H₂O. El precipitado formado se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **33** (385 mg). Método A; t_R: 1,83 min. m/z : 370,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 371,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 2,28 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,19 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=12,9, 7,1, 2,4 Hz, 1 H), 10,13 (s, 1 H).

Compuesto **34**: *N*-(3,4-difluoro-5-metilfenil)-1-metil-4-[(1*R*)-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



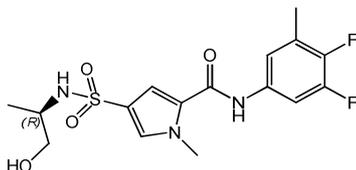
5 El compuesto **34** (1,18 g) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **33**, utilizando (*R*)-(-)-2-aminobutano en lugar de *i*PrNH₂. Método A; *t_R*: 1,87 min. *m/z* : 384,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 385,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,76 (t, *J*=7,4 Hz, 3 H), 0,96 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,29 - 1,42 (m, 2 H), 2,28 (d, *J*=1,8 Hz, 3 H), 3,00-3,12 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,15 (d, *J*=7,7 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J*=5,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,67 (ddd, *J*=13,0, 7,0, 2,4 Hz, 1 H), 10,11 (s, 1 H).

Compuesto **35**: *N*-(3,4-difluoro-5-metilfenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



10 Se añadió 3,4-difluoro-5-metilaniolina (600 mg, 4,2 mmol) disuelta en tolueno (20 mL) gota a gota a una solución del cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (1,0 g) en tolueno (50 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió una mezcla del clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina (570 mg, 4,6 mmol) y DIPEA (1,8 mL, 10,5 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ (100 mL), la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y a continuación se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en metanol caliente (200 mL) y se añadió H₂O. El precipitado formado se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **36** (1,1 g) como un polvo blanco. Método A; *t_R*: 1,66 min. *m/z* : 398,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 399,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 2,28 (d, *J*=2,0 Hz, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,14 (d, *J*=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, *J*=5,9 Hz, 2 H), 7,33 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, *J*=12,9, 7,0, 2,5 Hz, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 10,13 (s, 1 H).

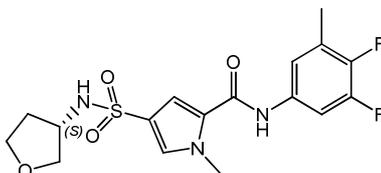
Compuesto **36**: *N*-(3,4-difluoro-5-metilfenil)-4-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil-1-metilpirrol-2-carboxamida



20 Se añadió 3,4-difluoro-5-metilaniolina (600 mg, 4,2 mmol) disuelta en tolueno (20 mL) gota a gota a una solución del cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (353 mg) en tolueno (100 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió D-alaninol (787 mg, 10,5 mmol) en CH₂Cl₂ (100 mL) seguido de CH₃CN (50 mL), la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y a continuación se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en metanol caliente (50 mL) y se añadió H₂O. El precipitado formado se separó por filtración y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **36** (1,16 g).

30 Método A; *t_R*: 1,57 min. *m/z* : 386,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 387,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,98 (d, *J*=6,2 Hz, 3 H), 2,28 (d, *J*=2,0 Hz, 3 H), 3,07 - 3,20 (m, 2 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 4,65 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H), 7,10 (d, *J*=6,8 Hz, 1 H), 7,32 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, *J*=5,9 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, *J*=12,9, 7,0, 2,5 Hz, 1 H), 10,13 (s, 1 H).

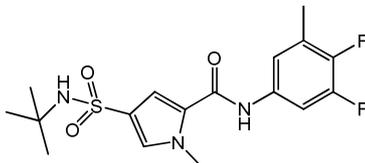
Compuesto **37**: *N*-(3,4-difluoro-5-metilfenil)-1-metil-4-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



35 El compuesto **37** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **35**, utilizando *p*-toluenosulfonato de (*S*)-(-)-3-aminotetrahidrofurano en lugar del clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina. Después de la reacción, el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (300 mL), se lavó con HCl 1 M (2x), agua y NaHCO₃ saturado. La solución se secó con

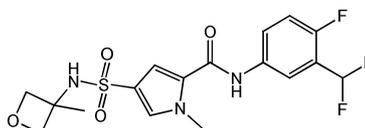
sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se recristalizó en metanol caliente (50 mL) al añadir agua. El compuesto **37** (464 mg) se obtuvo como unos cristales blancos esponjosos después de secarlo al vacío. Método A; t_R : 1,65 min. m/z : 398,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 399,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 - 1,77 (m, 1 H), 1,90-2,03 (m, 1 H), 2,28 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 3,40 - 3,47 (m, 1 H), 3,61 (td, $J=8,0, 5,9$ Hz, 1 H), 3,66 - 3,76 (m, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,33 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,41 (d, $J=5,9$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,58 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,66 (ddd, $J=12,9, 7,0, 2,5$ Hz, 1 H), 10,14 (s, 1 H).

Compuesto 38: 4-(*terc*-butilsulfamoil)-*N*-(3,4-difluoro-5-metilfenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **38** (399 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **33**, utilizando *terc*-butilamina en lugar de *i*PrNH₂. Método A; t_R : 1,86 min. m/z : 384,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 385,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 2,28 (d, $J=2,0$ Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,11 (s, 1 H), 7,31 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,52 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,66 (ddd, $J=1,0$ Hz, 1 H), 10,11 (s, 1 H).

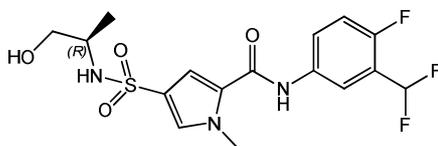
Compuesto 39: *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Al cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (1,6 g) en tolueno (100 mL) a reflujo, se añadió gota a gota 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina (1 eq) (0,1 mL/min). Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo adicionalmente durante 15 minutos. Se dejó que la mezcla de reacción, que contenía el cloruro de 5-[[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo, alcanzara la temperatura ambiente y se utilizó como tal en el siguiente paso. A la mitad de la solución obtenida anteriormente, que contenía el cloruro de 5-[[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo, se añadieron el clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina (449 mg, 3,6 mmol) y DIPEA (1,14 mL, 6,6 mmol) disueltos en CH₂Cl₂ (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió más DIPEA (1,14 mL, 6,6 mmol) y la mezcla se agitó durante todo el fin de semana. 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 **39** (681 mg) como un polvo blanco.

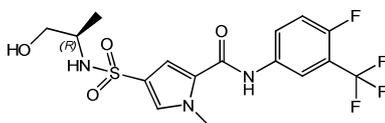
Método C; t_R : 1,60 min. m/z : 416,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 417,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,60 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,22 (t, $J=54,4$ Hz, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 2 H), 7,59 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,84 - 7,93 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,05 (dd, $J=6,3, 2,5$ Hz, 1 H), 10,25 (s, 1 H).

Compuesto 40: *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-4-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **40** (670 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **39**, utilizando D-alaninol en lugar del clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina. Método C; t_R : 1,50 min. m/z : 404,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 405,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H), 3,05 - 3,21 (m, 2 H), 3,33 - 3,38 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,66 (t, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,10 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,22 (t, $J=54,4$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,36 (t, $J=9,5$ Hz, 1 H), 7,56 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,89 (dd, $J=8,8, 3,3$ Hz, 1 H), 8,06 (dd, $J=6,3, 2,5$ Hz, 1 H), 10,26 (s, 1 H).

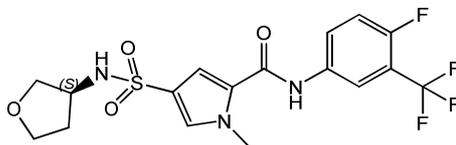
Compuesto 41: *N*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metiletil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **41** (376 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **40**, utilizando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina en lugar de 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina.

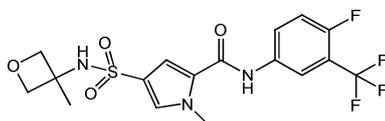
Método B; t_R : 0,93 min. m/z : (M-H)⁻ Masa exacta: 423,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,98 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 3,07 - 3,20 (m, 2 H), 3,34 - 3,39 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,66 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 7,11 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=9,9 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,08 (m, 1 H), 8,20 (dd, J=6,6, 2,6 Hz, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

5 Compuesto 42: N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



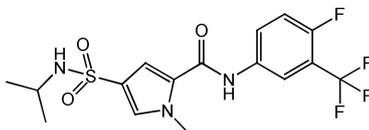
10 El compuesto **42** (569 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **41**, utilizando (S)-(-)-3-aminotetrahidrofuran-4-toluenosulfonato en lugar de D-alaninol. Método C; t_R : 1,77 min. m/z : 434,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 435,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 - 1,77 (m, 1 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 3,40 - 3,48 (m, 1 H), 3,61 (td, J=8,0, 5,9 Hz, 1 H), 3,66 - 3,77 (m, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=9,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=5,7 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H), 8,20 (dd, J=6,4, 2,6 Hz, 1 H), 10,35 (s, 1 H).

Compuesto 43: N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



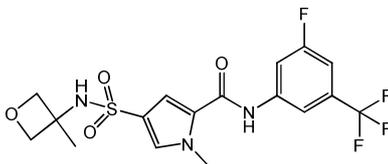
15 El compuesto **43** (164 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **41**, utilizando el clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina en lugar de D-alaninol. Después de una cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto se recrystalizó en MeOH. Método A; t_R : 1,73 min. m/z : 434,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 435,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=9,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H), 8,20 (dd, J=6,5, 2,5 Hz, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

20 Compuesto 44: N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



25 El compuesto **44** (146 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **41**, utilizando isopropilamina en lugar de D-alaninol. Después de una cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto lavado disgregándolo con MeOH y éter diisopropílico proporcionó el compuesto **44** como un sólido blanco. Método B; t_R : 1,06 min. m/z : 406,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 407,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,22 - 3,29 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,20 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,50 (t, J=9,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 1 H), 8,20 (dd, J=6,4, 2,6 Hz, 1 H), 10,33 (s, 1 H).

Compuesto 45: N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



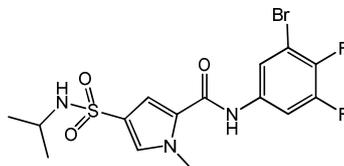
30 El cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (800 mg) se disolvió en tolueno (25 mL) y se calentó a reflujo. Se añadió 3-amino-5-fluorobenzotrifluoruro (592 mg, 3,3 mmol) gota a gota. Después de la adición, la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se añadieron el clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina (408 mg, 3,3 mmol) y DIPEA (1,4 mL, 8,3 mmol) disueltos en CH₂Cl₂ (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se añadió más clorhidrato de 3-metil-3-oxetanamina (0,5 eq) y DIPEA (0,5 eq) en CH₂Cl₂ (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C y se agitó durante 2 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se volvió a disolver en EtOAc (30 mL). El precipitado formado se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se lavó disgregándolo en MeOH (15 mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **45** (704 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 1,05 min. m/z : 434,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 435,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,37 (d,

35

40

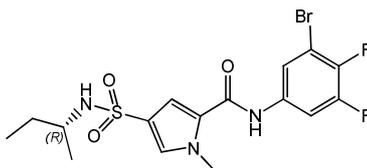
J=8,6 Hz, 1 H), 7,40 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,91 - 8,02 (m, 3 H), 10,46 (s, 1 H).

Compuesto 46: *N*-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



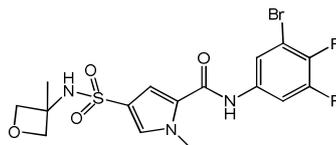
- 5 Se añadió 3-bromo-4,5-difluoroanilina (2,6 g, 12,8 mmol) en tolueno (20 mL) gota a gota a una solución del cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (3100 mg, 12,8 mmol) en tolueno (160 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y a continuación se dejó que se enfriara hasta temperatura ambiente. A un tercio de la mezcla anterior, que contenía el cloruro de 5-[(3-bromo-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo, se añadieron isopropilamina (7,3 mL, 85,4 mmol) y DIPEA (2,2 mL, 12,8 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de unos segundos, la mezcla homogénea se convirtió en una suspensión.
- 10 El sólido se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (4 mL) y se secó durante toda la noche al vacío para proporcionar el compuesto **46** (1,02 g) como un polvo blanquecino. Método B; t_R: 1,10 min. m/z : 436,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 437,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,14 - 3,30 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,22 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,74 - 7,95 (m, 2 H), 10,27 (s, 1 H).

Compuesto 47: *N*-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(1*R*)-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



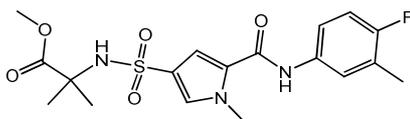
- 15 El compuesto **47** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **46**, utilizando (*R*)-(-)-2-aminobutano (4 eq) en lugar de isopropilamina. Después de la adición de (*R*)-(-)-2-aminobutano, la mezcla se agitó durante toda la noche. El sólido se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **47** (1,17 g) como un sólido blanquecino. Método B; t_R: 1,15 min. m/z : 448,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 449,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,24 - 1,46 (m, 2 H), 3,07 (septuplete, J=6,7 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,78 - 7,95 (m, 2 H), 10,26 (s, 1 H).
- 20

Compuesto 48: *N*-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



- 25 El compuesto **48** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **46**, utilizando 3-metil-3-oxetanamina (4 eq) en lugar de isopropilamina. Después de la adición de 3-metil-3-oxetanamina, la mezcla se agitó durante 5 días. El precipitado formado se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **48** (707 mg) como un polvo blanquecino. Método B; t_R: 1,00 min. m/z : 464,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 465,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,59 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,84 (td, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 7,89 (ddd, J=7,7, 5,1, 2,4 Hz, 1 H), 7,98 (s a, 1 H), 10,28 (s a, 1 H).

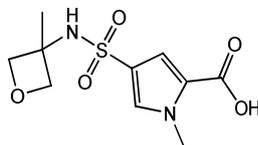
30 **Compuesto 49:** 2-[[5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]sulfonilamino]-2-metilpropanoato de metilo



- 35 El cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (1,96 g) se agitó en CH₂Cl₂ (90 mL). Se añadieron DIPEA (1,0 mL, 5,9 mmol) y el clorhidrato del éster metílico del ácido alfa-aminoisobutírico (1 g, 6,5 mmol) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Se añadió más DIPEA (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 80 horas. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con HCl 1 M (100 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Después de evaporar el disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano desde 0/100 hasta 100/0). Se combinaron las fracciones

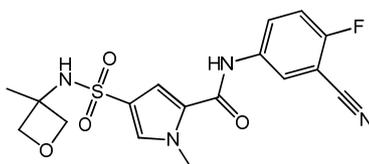
deseadas, se evaporó el disolvente y el sólido obtenido se secó al vacío. El compuesto **49** (1,6 g) se obtuvo como un sólido blanco. Método A; t_R : 1,70 min. m/z : 410,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 411,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H), 2,23 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 3,54 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,10 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,29 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,48-7,56 (m, 2 H), 7,65 (dd, J=7,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H).

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



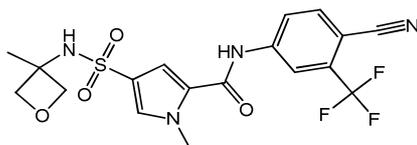
Se enfrió el ácido clorosulfónico (80 mL) hasta 0 °C y se añadió 1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (20 g, 143,73 mmol) gota a gota. Después de la adición, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una hora más. La mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla 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-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (29,4 g) como un polvo blanco, el cual se utilizó como tal. El 4-(clorosulfonil)-1-metil-1*H*-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]-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,07 g) como un polvo beis, el cual se utilizó como tal. Método B; t_R : 0,63 min. m/z : 287,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 288,1. El 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-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]-1*H*-pirrol-2-carboxílico (5,77 g) como un polvo de color blanco intenso, el cual se utilizó como tal. Método B; t_R : 0,26 min. m/z : 273,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 274,1

Compuesto 50: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



30 En un tubo, se introdujeron el ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico (0,25 g, 0,91 mmol) y HATU (0,36 g, 0,96 mmol). Se añadieron *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y diisopropiletamina (0,47 mL, 2,73 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, se añadió 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (0,26 g, 1,82 mmol) de una vez y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante se añadió a agua destilada (10 mL) con agitación y se dejó que la mezcla se agitara durante 1 hora. Se formó un precipitado, el cual se recolectó en un filtro y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto **50** (0,25 g) como un polvo blanco. Método B; t_R : 0,83 min. m/z : 391,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 392,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,35 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,93 - 8,07 (m, 2 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

Compuesto 51: *N*-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

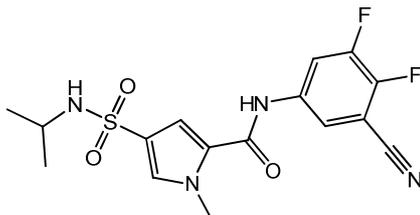


40 En un tubo, se introdujeron el ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico (0,2 g, 0,73 mmol) y HATU (0,29 g, 0,77 mmol). Se añadieron *N,N*-dimetilformamida (1 mL) y diisopropiletamina (0,38 mL, 2,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A esto, se añadió 4-amino-2-(trifluorometil)benzonitrilo (0,27 g, 1,46 mmol) de una vez y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla resultante 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. Esto 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 al vacío, para proporcionar el compuesto **51** (18,1 mg) como un polvo de color blanco intenso. Método A; t_R : 1,67 min. m/z : 440,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 442,1

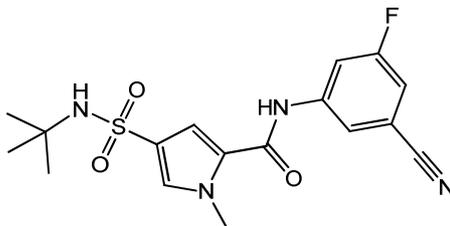
1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,41-7,46 (m, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 8,00 (s a, 1 H), 8,07 - 8,14 (m, 1 H), 8,16 - 8,23 (m, 1 H), 8,34 - 8,45 (m, 1 H), 10,69 (s a, 1 H).

10 Compuesto **52**: *N*-(3-ciano-4,5-difluorofenil)-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



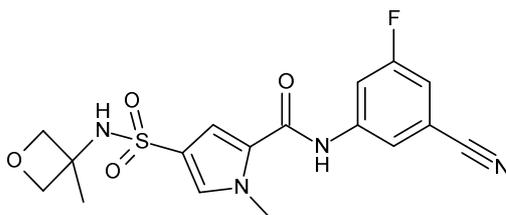
Una suspensión desgasificada del compuesto **46** (400 mg, 0,917 mmol), $Zn(CN)_2$ (93,0 mg, 0,79 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (57,3 mg, 0,050 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 75 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se separó por filtración y se lavó con DMF (2 mL). A continuación, el filtrado se vertió sobre agua (50 mL). El precipitado se filtró y se lavó con agua para proporcionar un polvo blanquecino. Este sólido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 50%) para proporcionar un polvo blanco (310 mg). Este polvo blanco se purificó utilizando LCMS prep. (Hypersyl C18 BDS-3 μm , 100 x 4,6 mm; fase móvil: NH_4HCO_3 al 0,2% en agua, metanol). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad, se disolvieron de nuevo en metanol, se evaporaron a sequedad y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **52** (27,8 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 1,01 min. m/z : 381,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 382,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,23 (s a, 1 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,98 (dt, J=4,6, 2,2 Hz, 1 H), 8,14 (ddd, J=12,9, 7,5, 2,5 Hz, 1 H), 10,47 (s a, 1 H).

20 Compuesto **53**: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-*N*-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



Se añadió 5-amino-3-fluorobenzonitrilo (1034 mg, 7,6 mmol) disuelto en tolueno (10 mL) gota a gota durante 5 minutos a una solución de cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (1839 mg, 7,6 mmol) en tolueno (190 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas y se concentró al vacío para proporcionar el cloruro de 5-[(3-ciano-5-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo como un polvo de color marrón, el cual se utilizó como tal (2,74 g). 1H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ ppm 3,97 (s, 3 H), 7,24 - 7,29 (m, 1 H), 7,42 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 2 H), 8,93 (s a, 1 H). Una solución del cloruro de 5-[(3-ciano-5-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (892 mg, 2,48 mmol) y *tert*-butilamina (544 mg, 7,44 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se agitó durante toda la noche. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales se separaron por filtración y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C, para obtener el compuesto **53** (631 mg). Método A, t_R : 1,74 min. m/z : 377,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 378,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,92 (s, 3 H), 7,15 (s, 1 H), 7,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,56 (m, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,96 (d, J=11,2 Hz, 1 H), 7,99 - 8,01 (m, 1 H), 10,44 (s, 1 H).

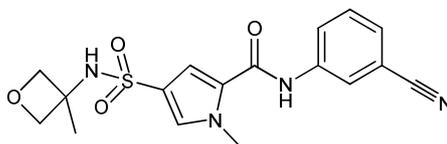
25 Compuesto **54**: *N*-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Una solución de cloruro de 5-[(3-ciano-5-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (924 mg, 2,57 mmol) y 3-metil-3-oxetanamina (559 mg, 6,4 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se agitó durante toda la noche. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales se separaron por filtración y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C, para obtener el compuesto **54** (630 mg). Método A, t_R : 1,52 min. m/z : 391,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 392,1

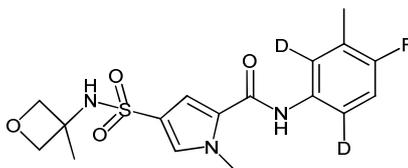
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,64 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,93 - 7,98 (m, 1 H), 7,98 - 8,01 (m, 2 H), 10,46 (s, 1 H).

Compuesto 55: N-(3-cianofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Se añadió 3-aminobenzonitrilo (360 mg, 3,0 mmol) disuelto en tolueno (10 mL) gota a gota a una solución de cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (752 mg, 3,1 mmol) en tolueno (90 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas, se decantó en caliente y se concentró al vacío para proporcionar el cloruro de 5-[(3-cianofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo. Una solución de 3-metiloxetan-3-amina (0,271 g, 3,11 mmol) en CH₃CN (10 mL, p.a. anhidrizado con tamices moleculares) se añadió a una solución agitada de cloruro de 5-[(3-cianofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (1,00 g, 3,11 mmol) en CH₃CN (40 mL, p.a. anhidrizado con tamices moleculares). Se añadió DIPEA (1,07 mL, 6,21 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se evaporaron los componentes volátiles. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando EtOAc-heptano desde 0/100 hasta 100/0 como eluyente. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron. El residuo se agitó en CH₂Cl₂ (4 mL), se separó por filtración, se lavó con CH₂Cl₂ (3x) y se secó al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **55** (0,43 g). Método A; t_R : 1,42 min. m/z : 373,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 374,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,85-8,10 (m, 2 H), 8,16 - 8,24 (m, 1 H), 10,00 - 10,67 (m, 1 H).

Compuesto 56: N-(2,6-dideuterio-4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

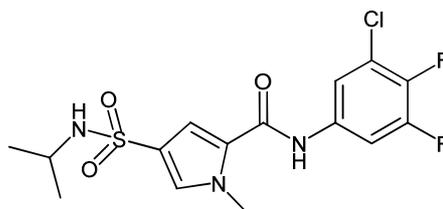


Se calentaron 4-fluoro-3-metilaniлина (1386 mg, 11,075 mmol) y DCI 1 M (2075 mg, 11,075 mmol) en 11 mL de D₂O en un microondas a 180 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua destilada (50 mL), se alcalinizó con NaOH 1 M, se diluyó con salmuera hasta que el producto se separó como un aceite y se extrajo con Et₂O. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar 2,6-dideuterio-4-fluoro-3-metilaniлина (1068 mg) como un aceite de color marrón claro, que se utilizó como tal.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,09 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 4,79 (s a, 2 H), 6,75 (d, J=9,9 Hz, 1 H). Se añadió 2,6-dideuterio-4-fluoro-3-metilaniлина (1068 mg, 8,40 mmol) disuelta en tolueno (10 mL) gota a gota durante 5 minutos a una solución de cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (2033 mg, 8,40 mmol) en tolueno (210 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos y se concentró al vacío para proporcionar el cloruro de 5-[(2,6-dideuterio-4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo como un polvo de color gris, el cual se utilizó como tal (2810 mg). Método A; t_R : 1,91 min. m/z : 331,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 332,0. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,30 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 4,05 (s, 3 H), 7,01 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,14 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,57 (s a, 1 H). Se añadieron 3-metil-3-oxetanamina (491 mg, 5,63 mmol) y DIPEA (0,97 mL, 5,63 mmol) a una solución de cloruro de 5-[(2,6-dideuterio-4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (750 mg, 2,25 mmol) en diclorometano (100 mL), se agitó durante toda la noche y se concentró al vacío a 50 °C. El residuo se

disolvió en EtOAc (150 mL), se lavó dos veces con HCl 1 M, agua y una solución saturada de NaHCO₃. La solución se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc caliente (75 mL) y el producto cristalizó al añadir heptano (350 mL). Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **56** (532 mg). Método A; t_R: 1,56 min. m/z : 382,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 383,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,23 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 4,13 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,09 (d, J=9,5 Hz, 1 H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

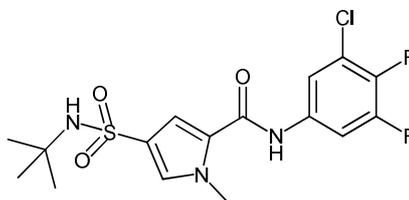
Compuesto 57: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



Se disolvió ácido 3-cloro-4,5-difluorobenzoico (1011 mg, 52,5 mmol) en alcohol *terc*-butilico (200 mL). Se añadió trietilamina (8 mL, 57,8 mmol), a continuación se añadió la azida difenilfosforílica (14,74 g, 53,6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano y de nuevo desde un 10% de CH₂Cl₂ en heptano hasta un 100% de CH₂Cl₂. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para proporcionar *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamato de *terc*-butilo como un polvo blanco (10,68 g). Método A; t_R: 2,09 min. m/z : 262,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 263,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 (s, 9 H), 7,37 - 7,57 (m, 2 H), 9,74 (s, 1 H). Se añadió HCl (6 M en *i*PrOH) (20 mL, 120 mmol) al *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamato de *terc*-butilo (10,68 g, 40,5 mmol) disuelto en diclorometano (200 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo sólido blanco se disolvió en agua (100 mL), se alcalinizó con NaOH 1 M y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar 3-cloro-4,5-difluoroanilina (6,53 g) como un aceite incoloro, el cual se conservó en atmósfera de nitrógeno en la oscuridad. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5,53 (s, 2 H), 6,34 - 6,61 (m, 2 H).

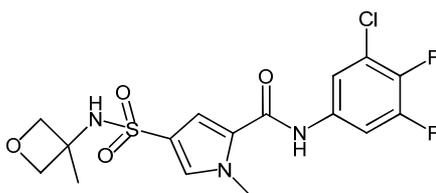
Se añadió 3-cloro-4,5-difluoroanilina (3,43 g, 20,95 mmol) disuelta en tolueno (10 mL) gota a gota durante 5 minutos a una solución de cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (5,07 g, 20,95 mmol) en tolueno (525 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos y a continuación se concentró al vacío para proporcionar el cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (7,83 g) crudo como un polvo de color marrón, el cual se utilizó como tal. Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (1002 mg, 2,58 mmol) e isopropilamina (457 mg, 7,73 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se agitó durante 60 minutos. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales de color beis se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **57** (706 mg). Método A; t_R: 1,88 min. m/z : 390,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 391,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,22 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 10,29 (s, 1 H).

Compuesto 58: 4-(*terc*-butilsulfamoil)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



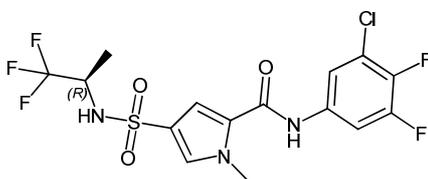
Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (1008 mg, 2,59 mmol) y *terc*-butilamina (569 mg, 7,78 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se agitó durante 60 minutos. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales de color beis se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **58** (773 mg). Método A; t_R: 1,95 min. m/z : 404,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 405,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,14 (s, 1 H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 10,28 (s, 1 H).

Compuesto 59: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



5 Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (1,0 g, 2,57 mmol), 3-metil-3-oxetanamina (560 mg, 6,43 mmol) y acetonitrilo (100 mL) se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se diluyó con agua (350 mL). El producto se cristalizó, se separó por filtración y se secó al vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto **59** como un polvo de color beis (677 mg). Método A; t_R : 1,77 min. m/z : 418,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 419,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,74 - 7,87 (m, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

Compuesto 60: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

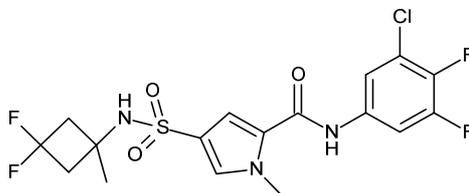


10 Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (1008 mg, 2,59 mmol) y (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (1026 mg, 9,07 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales de color beis se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **60** (673 mg). Método A; t_R : 1,92 min. m/z : 444,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 445,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,83 - 4,01 (m, 4 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 8,19 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H).

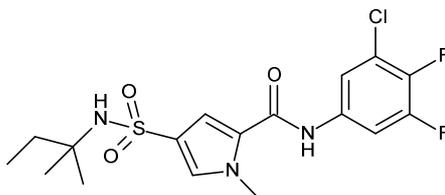
Síntesis alternativa del compuesto 60:

20 El ácido 1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (8,0 g, 26,7 mmol), HATU (12,7 g, 33,3 mmol), Et₃N (9,3 mL, 66,6 mmol) y 3-cloro-4,5-difluoroanilina (5,44 g, 33,3 mmol) en DMF (30 mL) se agitaron durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución se sometió directamente a cromatografía en columna en un cartucho Reveleris de 330 g en un sistema de Biotage utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y se purificaron de nuevo del mismo modo. Las fracciones del producto se concentraron, se disolvieron en EtOAc caliente y el producto cristalizó al añadir heptano. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron durante todo el fin de semana al vacío a 50 °C. Los cristales (7,97 g) se disolvieron en metanol caliente (150 mL) y el producto cristalizó al añadir agua. El producto se separó por filtración y se secó al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **60** (7,44 g). $[\alpha]_{20}^{365} = -9,5^\circ$ (c 1,30% p/v, MeOH). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 204,6 °C.

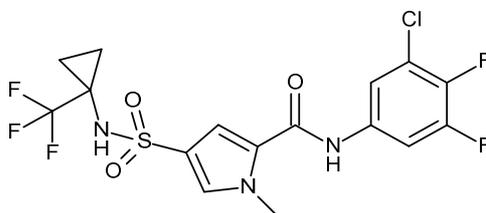
Compuesto 65: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



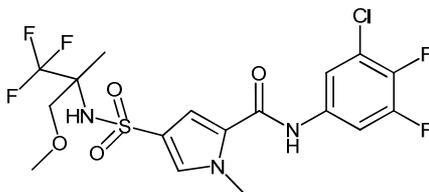
30 Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (622 mg, 1,69 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina (306 mg, 2,527 mmol), DIPEA (0,87 mL, 5,06 mmol) y acetonitrilo (100 mL) se calentó a reflujo durante 60 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con HCl 1 M, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (50 mL). Se añadió agua hasta que se observó precipitación. Se permitió que la mezcla se lavara disgregándola adicionalmente durante toda la noche. Los cristales de color beis se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **65** (473 mg). Método A; t_R : 1,89 min. m/z : 452,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 453,0. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo- d_3) δ ppm 1,46 (s, 3 H), 2,44 - 2,59 (m, 2 H), 2,78 - 2,94 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 5,89 (s, 1 H), 7,14 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,59 (dt, J=5,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,65 (ddd, J=12,4, 6,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,64 (s a, 1 H).

Compuesto 66: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-(1,1-dimetilpropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida

5 Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (572 mg, 1,472 mmol) y *terc*-amilamina (327 mg, 3,68 mmol) en acetonitrilo (75 mL) se agitó durante 48 horas. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **66** (356 mg). Método A; t_R : 2,09 min. m/z : 418,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 419,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,78 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,12 (s, 6 H), 1,49 (c, J=1,0 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,01 (s, 1 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 10,28 (s, 1 H).

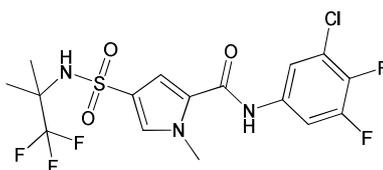
Compuesto 72: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

10 Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (1274 mg, 3,28 mmol), 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (1000 mg, 7,99 mmol) y trietilamina (0,57 mL, 4,1 mmol) en acetonitrilo (100 mL) se calentó a reflujo durante toda la noche. Se añadió una cantidad equivalente de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina y la mezcla de reacción se calentó a reflujo adicionalmente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con HCl 1 M, 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 un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones puras se concentraron para proporcionar el compuesto **72** (42,4 mg) como un polvo. Método A; t_R : 1,95 min. m/z : 456,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 457,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 - 1,22 (m, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,74 - 7,86 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

Compuesto 73: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[[2,2,2-trifluoro-1-(metoximetil)-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

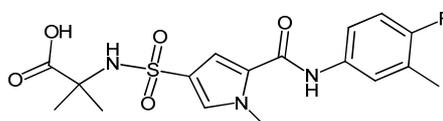
25 Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (318 mg, 0,817 mmol), clorhidrato de 1,1,1-trifluoro-3-metoxi-2-metilpropan-2-amina (237 mg, 1,23 mmol) y trietilamina (0,34 mL, 1,45 mmol) en acetonitrilo (7 mL) se calentó en un horno de microondas a 150 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en agua (50 mL) y se lavó con HCl 1 M. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se cristalizó disolviéndolo en metanol (5 mL) y añadiendo agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **73** (17,8 mg). Método A; t_R : 1,97 min. m/z : 488,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 489,0. ¹H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 3,23 (s, 3 H), 3,46 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,74 - 7,89 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

Compuesto 96: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



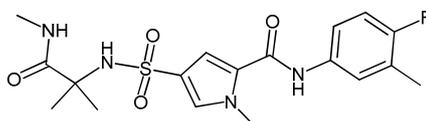
5 Se disolvió 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina (0,344 g, 2,71 mmol) en piridina (10 mL, anhidrizada con tamices moleculares) en atmósfera de N₂. Se añadió cloruro de 5-[[3-(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoyl]-1-metilpirrol-3-sulfonyl] (0,5 g, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se trató con HCl 1 M (100 mL) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica combinada se lavó con agua y después con NaHCO₃ saturado, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y el precipitado formado se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (2x5 mL). El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano desde 0/100 hasta 100/0) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de fase inversa, para proporcionar el compuesto **96** (45 mg) como un sólido blanco. Método A; t_R: 2,03 min. m/z : 457,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 459,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,75 - 7,89 (m, 2 H), 8,08 (s a, 1 H), 10,33 (s a, 1 H).

Compuesto **61**: Ácido 2-[[5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoyl]-1-metilpirrol-3-il]sulfonylamino]-2-metilpropanoico



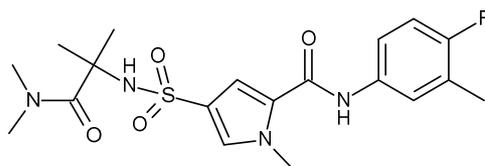
15 Se disolvió LiOH (0,567 g, 13,5 mmol) en agua (20 mL) y se añadió gota a gota a una mezcla del compuesto **49** (1,39 g, 3,38 mmol) en MeOH (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 7 horas. A continuación, se añadió HCl 1 N (15 mL, 15,2 mmol) gota a gota. Después de 16 horas sin agitación, el precipitado blanco se separó por filtración y se lavó con metanol/agua (2:1; 2 x 60 mL). El sólido blanco se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **61** (1,09 g). Método A; t_R: 1,19 min. m/z : 396,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 397,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,32 (s, 6 H), 2,22 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 7,05 - 7,13 (m, 1 H), 7,30 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,45-7,55 (m, 2 H), 7,57 - 7,68 (m, 2 H), 10,01 (s, 1 H), 12,42 - 12,58 (m, 1 H).

Compuesto **62**: 4-[[1,1-dimetil-2-(metilamino)-2-oxoetil]sulfamoyl]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



25 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 0,326 g, 2,013 mmol) a una solución agitada del compuesto **61** (0,32 g, 0,805 mmol) en acetonitrilo anhidrizado con tamices moleculares (10 mL). La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió metilamina (2 M en metanol, 4,0 mL, 8,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente y el exceso de metilamina se eliminaron y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano desde 0/100 hasta 100/0). Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se evaporó y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **62** (221 mg) como un sólido blanco. Método A; t_R: 1,49 min. m/z : 409,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 410,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,30 (s, 6 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,53 (d, J=4,6 Hz, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 7,06 - 7,13 (m, 1 H), 7,27 - 7,30 (m, 1 H), 7,32 - 7,36 (m, 1 H), 7,43 - 7,48 (m, 1 H), 7,50 - 7,54 (m, 2 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 9,97 - 10,04 (m, 1 H).

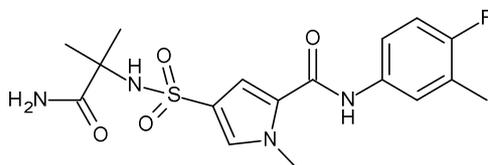
Compuesto **63**: 4-[[2-(dimetilamino)-1,1-dimetil-2-oxoetil]sulfamoyl]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



35 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 0,149 g, 0,921 mmol) a una mezcla agitada del compuesto **61** (0,366 g, 0,921 mmol) en acetonitrilo en un tubo sellado con atmósfera de N₂. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A continuación, se añadió más CDI (0,224 g, 1,381 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. Se añadió un exceso de dimetilamina (10 gotas de una botella resistente a la presión). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con AcCN

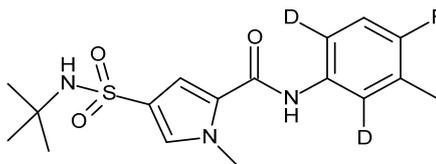
(1x2 mL) y el sólido se secó a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto **63** (323 mg) como un polvo blanco. Método A; t_R : 1,51 min. m/z : 423,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 424,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 100 °C) δ ppm 1,39 (s, 6 H), 2,22 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,97 (s, 6 H), 3,91 (s, 3 H), 7,02 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,25 (d, J=1,8 Hz, 2 H), 7,37 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,58 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 9,74 (s a, 1 H).

5 Compuesto 64: 4-[(2-amino-1,1-dimetil-2-oxoetil)sulfamoil]-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



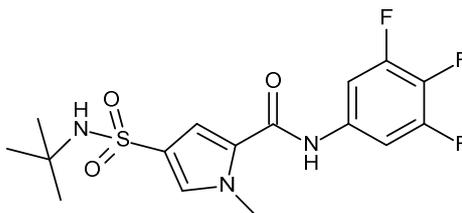
10 Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (CDI, 0,295 g, 1,820 mmol) a una mezcla agitada del compuesto **61** (0,289 g, 0,727 mmol) en acetonitrilo en un tubo sellado con atmósfera de N₂ y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a NH₃ 7 M en metanol (25 mL). Se evaporó el disolvente para obtener un aceite amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/heptano desde 0/100 hasta 100/0). Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se evaporó y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **64** (123 mg) como un sólido. Método A; t_R : 1,44 min. m/z : 395,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 396,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 60 °C) δ ppm 1,35 (s, 6 H), 2,22 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 6,91 (s a, 2 H), 7,02 - 7,08 (m, 1 H), 7,11 (s a, 1 H), 7,30 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 2 H), 7,61 (dd, J=7,4, 2,3 Hz, 1 H), 9,86 (s a, 1 H).

15 Compuesto 67: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-N-(2,6-dideuterio-4-fluoro-3-metilfenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



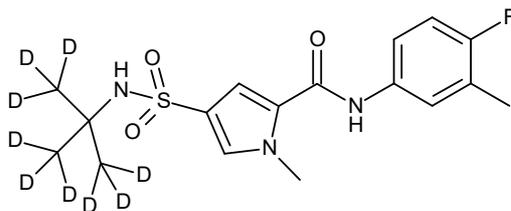
20 Se añadió *t*-butilamina (245 mg, 3,35 mmol) a una solución de cloruro de 5-[(2,6-dideuterio-4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (372 mg, 1,116 mmol) en acetonitrilo (25 mL) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **67** (260 mg). Método A; t_R : 1,76 min. m/z : 368,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 369,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 2,22 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,06 - 7,11 (m, 2 H), 7,29 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

Compuesto 68: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-1-metil-N-(3,4,5-trifluorofenil)pirrol-2-carboxamida



25 Se añadió *t*-butilamina (498 mg, 6,806 mmol) a una solución de cloruro de 1-metil-5-[(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]pirrol-3-sulfonilo (800 mg, 2,269 mmol) en acetonitrilo (50 mL) y se agitó durante 3 horas. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C. Método A; t_R : 1,91 min. m/z : 388,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 389,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,14 (s, 1 H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J=10,6, 6,6 Hz, 2 H), 10,30 (s, 1 H).

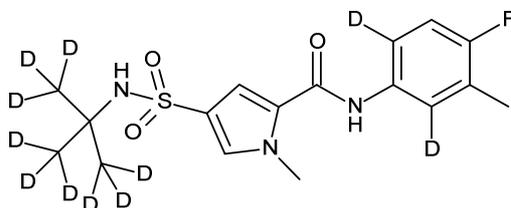
30 Compuesto 69: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[[2,2,2-trideuterio-1,1-bis(trideuteriometil)etil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



5

Se añadió 1,1,1,3,3,3-hexadeuterio-2-(trideuteriometil)propan-2-amina (473 mg, 5,76 mmol) a una solución de cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (635 mg, 1,92 mmol) en acetonitrilo (43 mL) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C. Método A; t_R : 1,74 min. m/z : 375,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 376,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 7,29 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 2 H), 7,64 (dd, J=7,2, 2,5 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

Compuesto 70: N-(2,6-dideuterio-4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[[2,2,2-trideuterio-1,1-bis(trideuteriometil)etil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

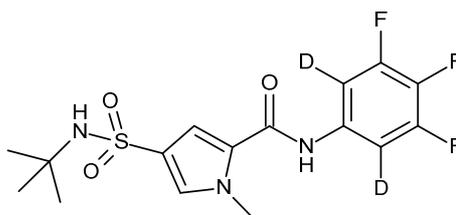


10

Se añadió 1,1,1,3,3,3-hexadeuterio-2-(trideuteriometil)propan-2-amina (377 mg, 4,59 mmol) a una solución de cloruro de 5-[(2,6-dideuterio-4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (611 mg, 1,84 mmol) en acetonitrilo (41 mL) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El precipitado se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C. Método A; t_R : 1,82 min. m/z : 377,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 378,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,23 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,05 - 7,12 (m, 2 H), 7,29 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 10,00 (s, 1 H).

15

Compuesto 71: 4-(terc-butilsulfamoil)-N-(2,6-dideuterio-3,4,5-trifluorofenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



20

Se añadió *t*-butilamina (331 mg, 4,53 mmol) a una solución de cloruro de 5-[(2,6-dideuterio-3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (666 mg, 1,51 mmol) (obtenido de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto 56, partiendo de 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 4-fluoro-3-metilfenilamina, pasando por 2,6-dideuterio-3,4,5-trifluoroanilina) en acetonitrilo (30 mL) y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El precipitado se separó por filtración y se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C. Método A; t_R : 1,89 min. m/z : 389,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 391,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,14 (s, 1 H), 7,32 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

25

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

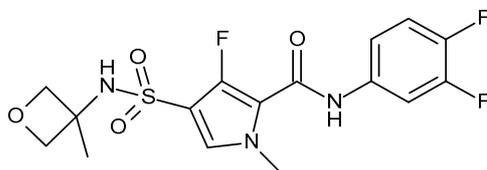
30

Se añadió hidruro de sodio (914 mg, 23,87 mmol) a una solución de 3-fluoro-1-*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (2885 mg, 18,36 mmol) y yodometano (3888 mg, 23,9 mmol) en DMF anhidra (43 mL) y la mezcla se agitó durante 17 horas. 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 sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (50 mL), se lavó con heptano y se concentró para proporcionar un líquido de color marrón de 3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo, el cual se utilizó como tal. Se disolvió ácido clorosulfónico (1344 mg, 11,53 mmol) en diclorometano (50 mL) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió el 3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (1880 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el polvo residual de color marrón se secó durante 17 horas al vacío a 50 °C (ácido 5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico, 2477 mg). Método A; t_R : 0,76 min. m/z : 250,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 251,0. Una mezcla del ácido 5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico

35

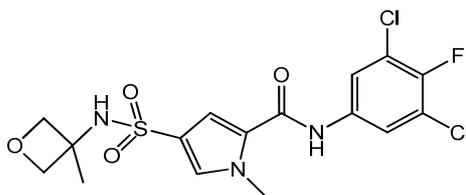
crudo (2318 mg) en cloruro de tionilo (20 mL) se calentó a 80 °C durante 30 minutos. La solución se concentró y el residuo (que contenía 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo) se disolvió en acetonitrilo (25 mL). Se añadió 3-metiloxetan-3-amina (3035 mg, 34,84 mmol) disuelta en acetonitrilo (20 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (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 sílice utilizando un gradiente desde un 5 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1900 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 1,52 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,15 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,27 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,57 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H). Una mezcla de 3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1900 mg, 5,93 mmol), hidróxido de litio (426 mg, 17,8 mmol), THF (20 mL) y agua destilada (5 mL) se agitó durante 210 minutos a temperatura ambiente. El THF se separó por destilación y la mezcla se neutralizó con HCl 1 M (5,9 mL, 5,9 mmol). La mezcla se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El polvo blanco resultante se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C (ácido 3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico, 1710 mg). Método A; t_R: 0,68 min. m/z : 290,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 292,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,52 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,15 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,52 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 13,11 (s a, 1 H).

Compuesto 74: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



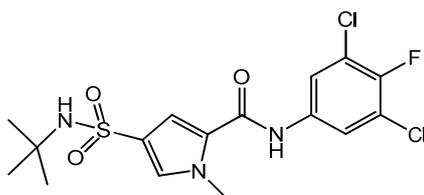
Se añadió trietilamina (0,19 mL, 1,36 mmol) a una solución del ácido 3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (133 mg, 0,57 mmol) en DMF (1 mL) y a continuación se añadió HATU (216 mg, 0,57 mmol) y se agitó durante 20 minutos. Posteriormente, se añadió 3,4-difluoroanilina (117 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se mezcló con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron, el polvo blanco remanente se disolvió en EtOAc caliente (10 mL) y el compuesto cristalizó al añadir heptano. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto **74** (102 mg). Método A; t_R: 1,62 min. m/z : 401,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 403,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,35 - 7,47 (m, 2 H), 7,51 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,24 (s, 1 H).

Compuesto 75: *N*-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



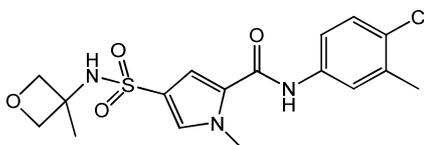
Se añadió 3,5-dicloro-4-fluoroanilina (1534 mg, 8,5 mmol) disuelta en tolueno (10 mL) al cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (2063 mg, 8,52 mmol) en tolueno (115 mL) a reflujo y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró cuando todavía estaba caliente y el filtrado se concentró para proporcionar el cloruro de 5-[(3,5-dicloro-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo como un polvo de color beis crudo, el cual se utilizó como tal. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 7,39 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 3 H), 8,78 (s a, 1 H). Se añadió 3-metil-3-oxetanamina (407,3 mg, 4,68 mmol) al cloruro de 5-[(3,5-dicloro-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo (601 mg) en acetonitrilo (57 mL) y se agitó durante toda la noche. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales blancos formados se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C durante 4 horas. El compuesto **75** se recrystalizó en EtOAc al añadir heptano. Los cristales blancos (346 mg) se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C durante todo el fin de semana. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (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), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 10,27 (s, 1 H). Método A; t_R: 1,77 min. m/z : 434,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 435,0.

Compuesto 76: 4-(*terc*-butil sulfamoil)-*N*-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



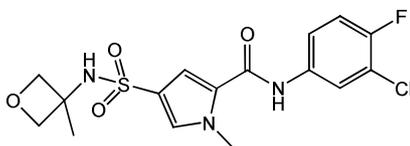
- 5 Se añadió *tert*-butilamina (450,6 mg, 6,16 mmol) al cloruro de 5-[(3,5-dicloro-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo (792 mg) en acetonitrilo (75 mL) y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **76** (517 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,14 (s, 1 H), 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 10,26 (s, 1 H). Método A; τ_R: 1,99 min. m/z : 420,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 421,0.

Compuesto **77**: *N*-(4-cloro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



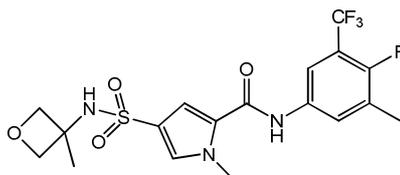
- 10 Se añadió DIPEA (0,471 mL, 2,73 mol) a una mezcla agitada del ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (0,25 g, 0,000911 mol) y CH₃CN (5 mL) en atmósfera de N₂. A la solución resultante, se añadió 4-cloro-3-metilfenilamina (0,142 g, 1 mmol) y a continuación HATU (364 mg, 0,957 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se dejó reposar durante 2 horas. El producto se separó por filtración, se lavó con CH₃CN (5x) y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto **77** (190 mg). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,13 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 2 H), 7,54 - 6 7,62 (m, 2 H), 7,73 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 10,08 (s, 1 H). Método A; τ_R: 1,70 min. m/z : 396,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 397,1.

Compuesto **78**: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

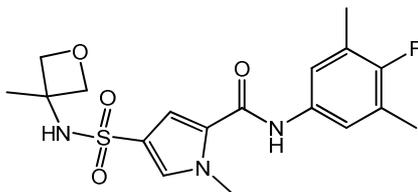


- 20 El ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (250 mg, 0,911 mmol) y HATU (433 mg, 1,14 mmol) se disolvieron en DMF (5 mL) y se agitaron durante 10 minutos. Se añadieron 3-cloro-4-fluoroanilina (265 mg, 1,8 mmol) y DIPEA (0,471 mL, 2,73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **78** como un polvo blanco después de lavarlo disgregándolo en MeOH. Método B; τ_R: 0,93 min. m/z : 400,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 401,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,13 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,40 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 7,96 (s a, 1 H), 8,01 (dd, J=6,9, 2,5 Hz, 1 H), 10,21 (s, 1 H).

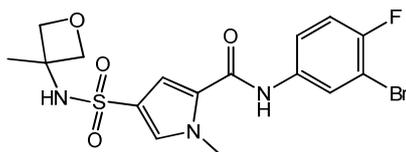
- 30 Compuesto **79**: *N*-[4-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



- El compuesto **79** (1,9 g) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **75**, utilizando 4-fluoro-3-metil-5-(trifluorometil)anilina en lugar de 3,5-dicloro-4-fluoroanilina.
- 35 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,31 (d, J=2,0 Hz, 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=2,0 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,92 - 8,03 (m, 3 H), 10,25 (s a, 1 H). Método B; τ_R: 1,04 min. m/z : 448,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 449,1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 192,0 °C.

Compuesto 80: N-(4-fluoro-3,5-dimetilfenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

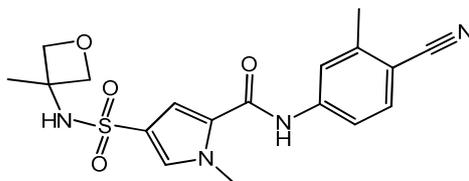
- El ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (200 mg, 0,73 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 mL). Se añadió HATU (0,35 g, 0,91 mmol) y después diisopropilamina (0,38 mL, 2,19 mmol).
 5 La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió 4-fluoro-3,5-dimetilanilina (0,2 g, 1,46 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas y después se vertió sobre 10 mL de hielo. La mezcla se extrajo utilizando 2-Me-THF (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron 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).
 10 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 **80** (130 mg). Método B; tr: 0,93 min. m/z : 394,2 (M-H)⁺ Masa exacta: 395,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,21 (d, J=1,8 Hz, 6 H), 3,91 (s, 3 H), 4,13 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,31 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,94 (s a, 1 H), 9,94 (s a, 1 H).

Compuesto 81: N-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

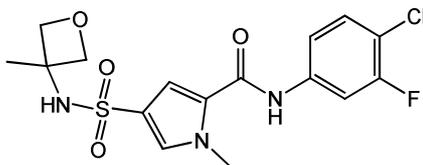
- 15 El compuesto **81** (129 mg) se preparó como se ha descrito para el compuesto **80**, utilizando 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 4-fluoro-3,5-dimetilanilina. Método B; tr: 0,93 min. m/z : 444,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 445,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 - 1,60 (m, 3 H), 3,83 - 3,99 (m, 3 H), 4,13 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,28 - 7,44 (m, 2 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,4 Hz, 1 H), 7,97 (s a, 1 H), 8,13 (dd, J=6,5, 2,5 Hz, 1 H), 10,20 (s a, 1 H).
- 20

Compuesto 82: 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-N-[3-metil-5-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-2-carboxamida

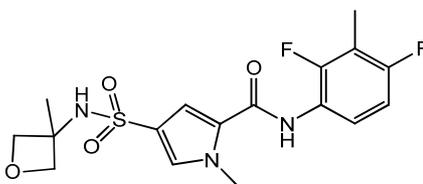
- 25 El compuesto **82** (167 mg) se preparó como se ha descrito para el compuesto **80**, utilizando 3-metil-5-trifluorometilanilina en lugar de 4-fluoro-3,5-dimetilanilina. Método B; tr: 1,01 min. m/z : 430,2 (M-H)⁺ Masa exacta: 431,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,26 (s, 1 H), 7,39 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,90 - 8,08 (m, 2 H), 10,24 (s a, 1 H).

Compuesto 83: N-(4-ciano-3-metilfenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

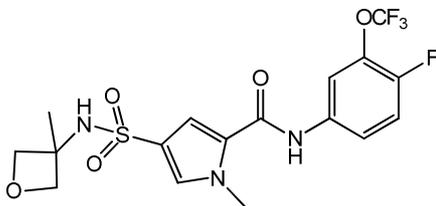
- 30 El compuesto **83** (76 mg) se preparó como se ha descrito para el compuesto **80**, utilizando 4-amino-2-metilbenzoanilina en lugar de 4-fluoro-3,5-dimetilanilina. Método B; tr: 0,81 min. m/z : 387,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 388,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 - 1,59 (m, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,40 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,98 (s a, 1 H), 10,32 (s a, 1 H).

Compuesto 84: N-(4-cloro-3-fluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

- El ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (200 mg, 0,729 mmol) se disolvió en DMF (5 mL) y se añadieron trietilamina (0,405 mL, 2,92 mmol) y HATU (360 mg, 0,95 mmol). Después de 10 minutos, se añadió 4-cloro-3-fluoroanilina (212 mg, 1,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó a 50 °C durante 1 hora. Se añadió más 4-cloro-3-fluoroanilina (424 mg, 2,92 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre agua (50 mL) y se filtró. El precipitado formado se filtró y el sólido se lavó con agua. El filtrado se guardó durante 42 horas y el precipitado formado se filtró y se lavó con agua. Los sólidos se combinaron y se purificaron adicionalmente utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto **84** como un sólido blanco. El sólido blanco se lavó disgregándolo en metanol (5 mL), se filtró y se secó en un horno de vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto **84** (119 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (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), 7,45 - 7,67 (m, 3 H), 7,68 - 8,56 (m, 2 H), 10,30 (s a, 1 H).
- Método B; t_R: 0,96 min. m/z : 400,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 401,1.

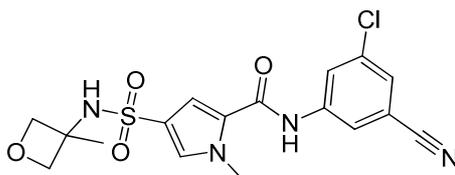
Compuesto 85: N-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

- Se disolvió 2,4-difluoro-3-metilfenilamina (0,306 g, 2,14 mol) en acetonitrilo (50 mL, 0,957 mol) y se añadieron el ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (0,645 g, 2,35 mmol) y Et₃N (0,891 mL, 6,41 mmol). Se añadió HATU (0,975 g, 2,57 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 80 horas. Se eliminó el disolvente, se añadió agua (1x50 mL) y la mezcla se lavó con salmuera (1x50 mL) y se extrajo con EtOAc (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó por evaporación. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano desde 0/100 hasta 100/0). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron. El sólido obtenido se cristalizó evaporando una solución de acetonitrilo/H₂O, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua (2 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **85**. Método A; t_R: 1,55 min. m/z : 398,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 399,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,13 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 7,07 (td, J=9,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,00 (s a, 1 H), 9,95 (s a, 1 H).

Compuesto 86: N-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

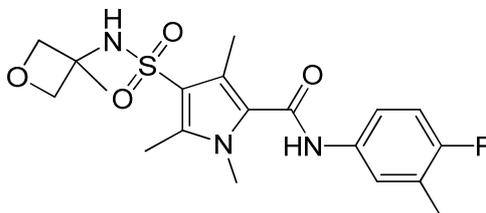
- El compuesto **86** (127 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **80**, utilizando 4-fluoro-3-(trifluorometoxi)anilina en lugar de 4-fluoro-3,5-dimetilanilina. Método B; t_R: 1,01 min. m/z : 450,2 (M-H)⁺ Masa exacta: 451,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,68 - 7,77 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H), 10,29 (s a, 1 H).

Compuesto 87: N-(3-cloro-5-cianofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **87** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **75**, utilizando 3-amino-5-clorobenzonitrilo en lugar de 3,5-dicloro-4-fluoroanilina. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con agua. El polvo gris se disolvió en acetato de etilo (300 mL), se lavó con HCl acuoso (1 N, 50 mL), bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 mL) y salmuera, se secó (Na_2SO_4), se evaporó a sequedad y se secó durante toda la noche en un horno de vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **87** (867 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 0,91 min. m/z : 407,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 408,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,38 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J=2,0, 1,3 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,10 - 8,13 (m, 1 H), 8,15 (t, J=2,0 Hz, 1 H), 10,42 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 209,4 °C.

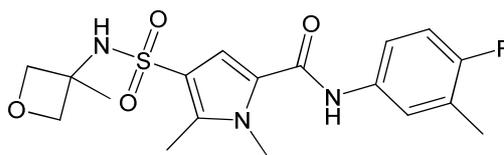
Compuesto **88**: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,3,5-trimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



Se añadió 1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (1000 mg, 5,52 mmol) en 5 porciones al ácido clorosulfónico (5 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua enfriada con hielo (50 mL) y a continuación se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para proporcionar el 4-clorosulfonil-1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (510 mg) como un aceite de color marrón, el cual solidificó al dejarlo en reposo.

El 4-clorosulfonil-1,3,5-trimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (500 mg) se disolvió en acetonitrilo (50 mL) y se añadió 3-metil-3-oxetanamina (622,9 mg, 7,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (100 mL), la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se evaporaron para proporcionar un aceite pegajoso de color marrón. El aceite se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar 1,3,5-trimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (100 mg) como un sólido blanco. Método B; t_R : 0,83 min. m/z : 329,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 330,1. El 1,3,5-trimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo se disolvió en etanol (10 mL) y se añadió NaOH (1 M en H_2O , 0,61 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 20 horas. Se añadió NaOH (1 M en H_2O , 0,61 mL) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a 80 °C durante 64 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió clorhidrato de trietilamina (222 mg, 1,61 mmol), la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se coevaporó con tolueno (2 x 20 mL) para proporcionar un residuo, el cual se utilizó como tal. El residuo obtenido se disolvió en DMF (5 mL). Se añadieron trietilamina (0,23 mL, 1,654 mmol) y HATU (150,9 mg, 0,397 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 4-fluoro-3-metilfenilamina (124 mg, 0,99 mmol) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua. El precipitado de color marrón oscuro se filtró y se lavó con agua. El filtrado se extrajo con Me-THF (2 x 20 mL) y EtOAc (2 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se combinaron con el precipitado de color marrón oscuro, se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100% y metanol en CH_2Cl_2 desde un 0 hasta un 2%) para proporcionar el compuesto **88** (17,2 mg) como un polvo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49 (s, 3 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,56 (s, 3 H), 4,12 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,10 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 1 H), 7,61 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,78 (s a, 1 H), 10,09 (s, 1 H). Método B; t_R : 0,90 min. m/z : 408,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 409,1.

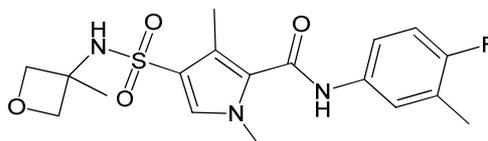
Compuesto **89**: N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,5-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



Se añadió 1,5-dimetil-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,5 g, 14,95 mmol) gota a gota al ácido clorosulfónico (10 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua enfriada con hielo y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el 4-clorosulfonil-1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (2,9 g) como un polvo de color lila claro. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-*d*₃) δ ppm 1,32 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 4,28 (c, J=7,2 Hz, 2 H), 7,30 (s, 1 H). El 4-clorosulfonil-1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (1500 mg, 5,65 mmol) se disolvió en acetonitrilo (15 mL). Se añadieron la base de Hunig (2,4 mL, 14,1 mmol) y 3-metil-3-oxetanamina (639 mg, 7,33 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) y EtOAc (2 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad. El 1,5-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo crudo obtenido (1,8 g) se utilizó como tal. Método B; t_R: 0,77 min. m/z : 315,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 316,1. El 1,5-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo crudo (1800 mg, 5,689 mmol) se disolvió en metanol (8 mL), se añadió LiOH (720 mg, 30,1 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se coevaporó con tolueno (2 x 50 mL) para proporcionar un polvo de color beis. La mitad del polvo obtenido anteriormente se disolvió en DMF (10 mL). Se añadieron clorhidrato de trietilamina (2349 mg, 17,1 mmol), trietilamina (1,19 mL) y HATU (1298 mg, 3,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 4-fluoro-3-metilaniлина (712 mg, 5,688 mmol) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y el sólido se filtró y se lavó con agua para proporcionar un sólido de color beis, el cual se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar el compuesto **89** como un polvo blanco. Método B; t_R: 0,92 min. m/z : 394,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 395,1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,50 (s, 3 H), 2,22 (d, J=1,6 Hz, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,11 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 4,59 (d, J=6,1 Hz, 2 H), 6,708 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,63 (dd, J=7,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 9,94 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 186,6 °C.

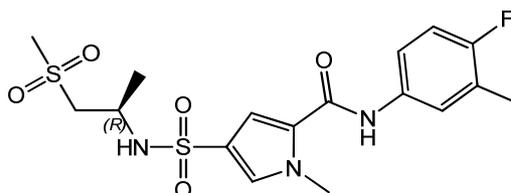
Compuesto 90: *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1,3-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



Se añadió 1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (1,3 g, 7,78 mmol) gota a gota al ácido clorosulfónico (5,2 mL) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se añadió lentamente a agua enfriada con hielo y a continuación se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para proporcionar el 4-clorosulfonil-1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (1300 mg) como un aceite de color marrón. El 4-clorosulfonil-1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (1,3 g, 4,89 mmol) se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y se añadió 3-metil-3-oxetanamina (852 mg, 9,79 mmol) seguida de la base de Hunig (2,11 mL, 12,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó con CH₂Cl₂ y se descartó. El filtrado se evaporó 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 1,3-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (302 mg) como un aceite pegajoso. Método B; t_R: 0,79 min. m/z : 315,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 316,1. El 1,3-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (302 mg, 0,955 mmol) se disolvió en THF (40 mL) y se añadió LiOH (114,3 mg, 4,77 mmol) en agua (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se añadió metanol (20 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió más LiOH (5 eq) en agua y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 42 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se coevaporó con tolueno (2 x 50 mL). El residuo se utilizó como tal en el siguiente paso. El residuo obtenido se disolvió en DMF (10 mL). Se añadieron clorhidrato de trietilamina (1575 mg, 11,4 mmol), trietilamina (0,663 mL, 4,7 mmol) y HATU (435 mg, 1,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 4-fluoro-3-metilaniлина (239 mg, 1,91 mmol) a la mezcla de reacción, la cual se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con 2-metil-THF. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para proporcionar un aceite marrón. El aceite se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100%) para proporcionar un aceite pegajoso de color marrón claro. El compuesto **90** se purificó utilizando LC

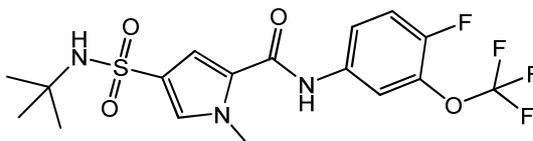
preparativa (Hypersyl C₁₈ BDS-3 μm , 100 x 4,6 mm; fase móvil: NH₄HCO₃ al 0,2% en agua, metanol). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad, se disolvieron en metanol y se evaporaron a sequedad. Después de secarlo al vacío, el compuesto **90** se obtuvo como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,23 (d, J=1,6 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,11 (d, J=6,5 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 6 7,11 (t, J=9,3 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,47 - 7,53 (m, 1 H), 7,62 (dd, J=6,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,88 (s a, 1 H), 10,09 (s, 1 H). Método B; t_R: 0,88 min. m/z : 394,2 (M-H)⁺ Masa exacta: 395,1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 160,5 °C.

Compuesto 97: *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(1*R*)-1-metil-2-(metilsulfonil)etil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



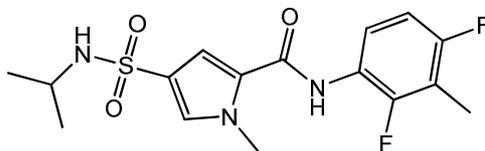
10 El cloruro de 5-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (0,269 g, 0,813 mmol) se agitó en acetonitrilo (50 mL). Se añadieron Et₃N (0,339 mL, 2,44 mmol) y (2*R*)-1-metilsulfonilpropan-2-amina (0,123 g, 0,895 mmol) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 22 horas y a continuación se concentró. Se hizo precipitar el compuesto en CH₂Cl₂/MeOH (4 mL, 3:1). El precipitado se separó por filtración, se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 3 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **97** (123 mg). Método A; t_R: 1,47 15 min. m/z : 430,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 431,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ ppm 1,20 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,22 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 3,10 - 3,17 (m, 1 H), 3,27 - 3,34 (m, 1 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,04 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=1,8 Hz, 2 H), 7,46 - 7,52 (m, 2 H), 7,59 (dd, J=7,3, 2,6 Hz, 1 H), 9,80 (s a, 1 H).

Compuesto 98: 4-(*terc*-butil sulfamoil)-*N*-[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



20 Se añadió 4-fluoro-3-(trifluorometoxi)anilina (991 mg, 5,08 mmol) disuelta en tolueno (10 mL) al cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (1,23 g, 5,079 mmol) en tolueno (65 mL) a reflujo y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró cuando todavía estaba caliente y se concentró para proporcionar el cloruro de 5-[[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo como un polvo de color beis, el cual se utilizó como tal. ¹H RMN (400 MHz, acetonitrilo-d₃) δ ppm 3,97 (s, 3 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 25 7,57 (ddd, J=9,0, 4,0, 2,6 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,87 - 7,94 (m, 1 H), 8,79 (s a, 1 H). Se añadió *terc*-butilamina (342,7 mg, 4,69 mmol) al cloruro de 5-[[4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo crudo (626 mg) en acetonitrilo (52 mL) y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C durante 4 horas. Método A; t_R: 1,90 min. m/z : 436,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 437,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 30 7,33 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,54 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,69 - 7,77 (m, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 1 H), 10,28 (s, 1 H).

Compuesto 99: *N*-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El ácido 4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico (0,426 g, 1,73 mol) se disolvió en acetonitrilo (40 mL). Se añadieron Et₃N (0,962 mL, 6,92 mmol) y 2,4-difluoro-3-metilaniлина (0,342 g, 1,9 mmol). A continuación, se añadió HATU (0,789 g, 2,08 mmol) de una vez. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, la solución se agitó a 50 °C durante 80 horas. Se dejó que la solución se enfriara y se añadieron agua (2 x 50 mL) y salmuera (5 mL). La solución se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL) y se secó con Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente para obtener un aceite amarillo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano desde 0/100 hasta 100/0). El sólido obtenido se disolvió en 2-propanol hirviendo (1,5 mL) y se añadió agua gota a gota 35 (1,5 mL) mientras seguía hirviendo. Se dejó que la solución se enfriara. Después de 90 min, el precipitado blanco se separó por filtración, se lavó con 2-propanol/agua (2 x 1 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **99** como unos cristales blancos. Método A; t_R: 1,72 min. m/z : 370,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 371,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C) δ ppm 1,06 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 2,18 (t, J=1,9 Hz, 3 H), 3,33 (dt, J=13,0, 6,6 Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 40 6,85 (s a, 1 H), 7,00 (td, J=8,9, 1,8 Hz, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,37 (m, J=8,8, 8,8, 6,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, J=1,8 Hz, 1 H),

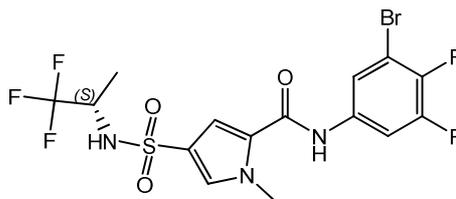
9,62 (s a, 1 H).

Síntesis del ácido 1-metil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico

El 4-clorosulfonyl-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5 g, 21,04 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 mL). A esto, se añadió diisopropiletilamina (9,06 mL, 52,6 mmol) seguida de (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (3,57 g, 31,6 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante toda la noche. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (250 mL) y esto 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-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo crudo (6,6 g), el cual se utilizó como tal. El 1-metil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (6,6 g, 19,7 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (56 mL). A esto, se añadió hidróxido de litio (1,655 g, 69,1 mmol) en agua destilada (7,5 mL) y a continuación se añadió metanol (3 mL). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró hasta que solo quedó agua y se añadió más agua destilada (15 mL). La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico (1 M, ac). 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-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (5,34 g).

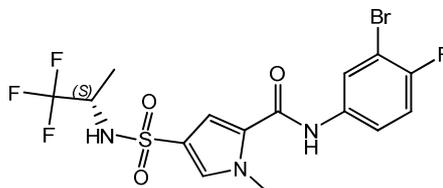
Los compuestos **100-105** se prepararon de un modo similar al descrito para el compuesto **80**, utilizando el ácido 1-metil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico en lugar del ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico y la anilina correspondiente en lugar de 4-fluoro-3,5-dimetilanilina. Después de la adición de la anilina, la mezcla se agitó a 50 °C durante 6 horas en lugar de 24 horas a temperatura ambiente.

Compuesto 100: *N*-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



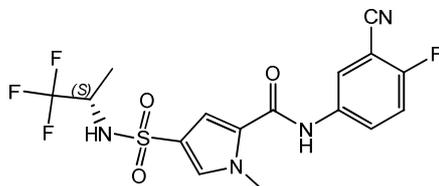
El compuesto **100** crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, heptano-EtOAc desde 100/0 hasta 0/100. El producto se cristalizó en éter diisopropílico (15 mL)/iPrOH (3,5 mL). El producto se separó por filtración, se lavó con éter diisopropílico (3x) y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto **100** (251 mg). Método A; t_R : 1,98 min. m/z : 489,8 (M-H)⁺ Masa exacta: 491,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,84 - 4,00 (m, 4 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,80 - 7,93 (m, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 10,31 (s a, 1 H). ¹⁹F RMN (377 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -138,51 - -138,34 (m, 1 F), -133,99 - -133,81 (m, 1 F), -76,07 (d, J=7,9 Hz, 3 F). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 199,0 °C.

Compuesto 101: *N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **101** crudo se agitó en CH₂Cl₂ (5 mL), se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (1x). El producto (0,289 g) se cristalizó en iPrOH-H₂O 3/1 (6 mL), se separó por filtración, se lavó con iPrOH-H₂O 3/1 (3x) y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto **101** (70 mg). Método B; t_R : 1,07 min. m/z : 470,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 471,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,88 - 3,96 (m, 4 H), 7,33 - 7,41 (m, 2 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,71 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,11 - 8,28 (m, 2 H), 10,21 (s, 1 H).

Compuesto 102: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



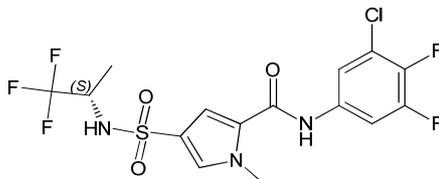
El compuesto **102** crudo se agitó en CH₂Cl₂ (5 mL), se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (2x). El producto se cristalizó en iPrOH (12,5 mL) + H₂O (2,5 mL), se separó por filtración, se lavó con iPrOH-H₂O 4/1 (2x) e iPrOH y se secó al vacío a 50°C para proporcionar el compuesto **102** (93 mg). Método B; t_R: 0,97 min. m/z : 417,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 418,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,84 - 3,99 (m, 4 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,64 (s a, 1 H), 7,97 - 8,04 (m, 1 H), 8,22 (dd + s a, J=5,7, 2,6 Hz, 2 H), 10,38 (s a, 1 H).

Síntesis alternativa del compuesto **102**:

El 1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (5 g, 15,9 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (2,82 g, 20,68 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua a la vez que se agitaba en atmósfera de nitrógeno. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en tolueno, 47,73 mL, 47,73 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a la vez que se siguió enfriando.

Se añadieron 2 equivalentes más de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en tolueno, 31,82 mL, 31,82 mmol) gota a gota durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a la vez que se siguió enfriando. Se añadió 1 equivalente más de bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en tolueno, 15,9 mL, 15,9 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 minutos. A continuación, la mezcla se desactivó con cloruro de amonio saturado (150 mL / ac) y la mezcla resultante se extrajo utilizando EtOAc (3 x 150 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (10 mL) y esto se añadió a un lecho de sílice seca (330 g). Esto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Se recogieron las fracciones deseadas y se concentraron al vacío para obtener un polvo ligeramente rojizo. Este polvo se recrystalizó en MeOH/agua. Los cristales obtenidos se recolectaron en un filtro, se lavaron con agua y éter diisopropílico y se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante 24 horas para proporcionar el compuesto **102** (3,92 g) como un polvo de color blanco intenso. [α]_D²⁰ 589 = +2,7° (c 0,96% p/v, MeOH). [α]_D²⁰ 589 = +21,8° (c 0,37% p/v, DMF). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 213,4 °C. Análisis de SFC: AD-H 250 mm x 4,6 mm, flujo: 5 mL/min, fase móvil: desde un 10 hasta un 55% de MeOH (que contiene un 0,2% de iPrNH₂) con una tasa de un 14,5%, se reduce hasta un 50% y se mantiene durante 2,55 min a un 50%, temperatura: 40 °C: compuesto **102** (primero eluido), que no contiene cantidades detectables del compuesto **157** (segundo eluido). ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,88 - 3,97 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,37 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,7 Hz, 1 H), 8,19 (s a, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,7 Hz, 1 H), 10,39 (s a, 1 H).

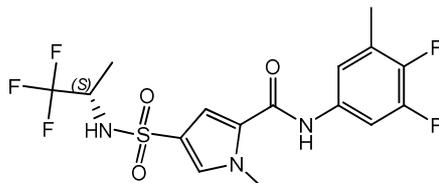
Compuesto **103**: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



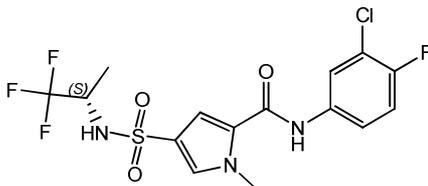
El compuesto **103** crudo se lavó disgregándolo en CH₂Cl₂ a reflujo (10 mL). La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (2 mL) para proporcionar el compuesto **103** (308 mg) como un sólido blanco después de secarlo al vacío a 50 °C. Método B; t_R: 1,13 min. m/z : 444,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 445,0

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,85 - 3,98 (m, 4 H), 7,36 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 8,19 (s a, 1 H), 10,33 (s a, 1 H).

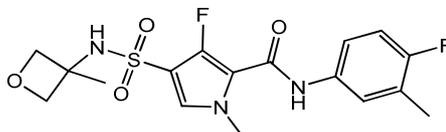
Compuesto **104**: *N*-(3,4-difluoro-5-metilfenil)-1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



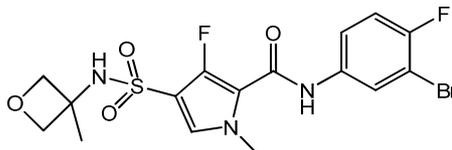
El compuesto **104** crudo se lavó disgregándolo en CH₂Cl₂ a reflujo (10 mL). La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (2 mL) para proporcionar el compuesto **104** (481 mg) como un sólido blanco después de secarlo al vacío a 50 °C. Método B; t_R: 1,08 min. m/z : 424,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 425,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,28 (d, J=2,0 Hz, 3 H), 3,86 - 3,98 (m, 4 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,38 - 7,44 (m, 1 H), 7,62 (d, J=1,3 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=12,9, 7,1, 2,4 Hz, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 10,15 (s, 1 H).

Compuesto 105: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[*(1S)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto **105** crudo se lavó disgregándolo en CH₂Cl₂ a reflujo (10 mL). La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (2 mL). El sólido obtenido se lavó disgregándolo con acetonitrilo caliente y la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido se filtró y se añadió agua (3 mL) al filtrado obtenido para formar un sólido blanco, el cual se filtró y se lavó con agua, para proporcionar el compuesto **105** como un polvo blanco. Método B; t_R: 1,08 min. m/z : 426,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 427,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 4 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,40 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,60 - 7,70 (m, 2 H), 8,01 (dd, J=6,9, 2,5 Hz, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 10,23 (s, 1 H).

10 Compuesto 94: 3-fluoro-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

Se añadió una solución de Et₃N (0,179 mL, 1,29 mmol) en DMF (1,9 mL) al ácido 3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (125 mg, 0,428 mmol), HATU (204 mg, 0,535 mmol) y 4-fluoro-3-metilaniлина (107 mg, 0,857 mmol) y se agitó durante toda la noche. La solución se sometió a cromatografía en columna utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron. El compuesto **94** (78 mg) se obtuvo como un polvo blanco después de secarlo al vacío a 50 °C. Método A; t_R: 1,66 min. m/z : 397,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 399,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 2,23 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,65 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,10 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 7,59 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 10,01 (s, 1 H).

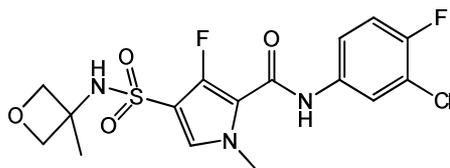
20 Compuesto 106: *N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

El compuesto **106** (131 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 4-fluoro-3-metilaniлина. Método A; t_R: 1,73 min. m/z : 463,8 (M-H)⁻ Masa exacta: 465,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,37 (t, J=8,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,64 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J=6,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

25 Compuesto 107: *N*-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

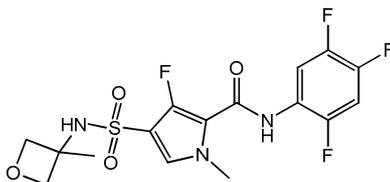
30 El compuesto **107** (149 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 4-fluoro-3-metilaniлина. Método A; t_R: 1,63 min. m/z : 334,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 435,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,65 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,04 - 7,43 (m, 2 H), 7,51 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 1 H), 8,01 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,26 (s, 1 H).

Compuesto 108: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



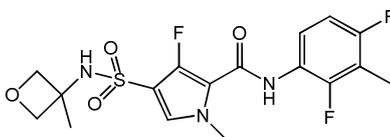
- 5 El compuesto **108** (149 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 4-fluoro-3-metilanilina. Método A; t_R : 1,70 min. m/z : 417,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 419,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,41 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,60 (ddd, J=9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H).

Compuesto 109: 3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-N-(2,4,5-trifluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida



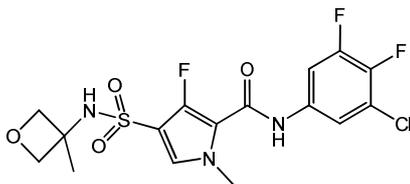
- 10 El compuesto **109** (35 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 2,4,5-trifluoroanilina en lugar de 4-fluoro-3-metilanilina. Después de agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Método A; t_R : 1,56 min. m/z : 420,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 421,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,53 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,67 (td, J=10,6, 7,3 Hz, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H).

Compuesto 110: N-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



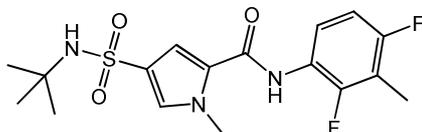
- 15 El compuesto **110** (90 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 2,4-difluoro-3-metilanilina en lugar de 4-fluoro-3-metilanilina. Método A; t_R : 1,68 min. m/z : 415,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 417,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 2,15 - 2,22 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,65 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,06 (td, J=9,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H).

20 Compuesto 111: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



- 25 El compuesto **111** (46 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 3-cloro-4,5-difluoroanilina en lugar de 4-fluoro-3-metilanilina. La mezcla se agitó a 65 °C durante toda la noche en lugar de agitarla a temperatura ambiente. Método A; t_R : 1,80 min. m/z : 435,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 437,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,54 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,70 - 7,80 (m, 2 H), 8,32 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

Compuesto 112: 4-(terc-butilsulfamoil)-N-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



- 30 El cloruro de 5-[(2,4-difluoro-3-metilfenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (preparado de un modo similar al descrito para el cloruro de 5-[(3,4-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo, utilizando 2,4-difluoro-3-metilanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina; 0,25 g, 0,72 mmol) se agitó en acetonitrilo (20 mL). Se añadieron DIPEA (0,494 mL, 2,87 mmol)

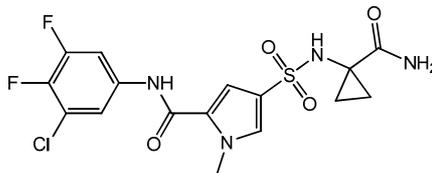
5 y *tert*-butilamina (0,152 mL, 1,43 mmol) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 80 °C durante 5 horas y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante más de 80 horas. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH (5 mL, 90:10), se purificó mediante cromatografía en gel de sílice [EtOAc-heptano desde 0/100 hasta 100/0] y se purificó adicionalmente mediante
 10 cromatografía en columna de fase inversa. El sólido resultante se lavó disgregándolo en heptano/éter diisopropílico (4:1, 2,5 mL). La suspensión formada se filtró. La masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con heptano/éter diisopropílico (4:1, 5 mL) y se secó a 50 °C al vacío para proporcionar el compuesto **112** (120 mg) como un sólido blanco. Método A; t_R: 1,71 min. m/z : 384,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 385,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 2,18 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,05 (td, J=8,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,34 (td, J=8,7, 6,3 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 9,89 (s, 1 H).

Compuesto 113: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



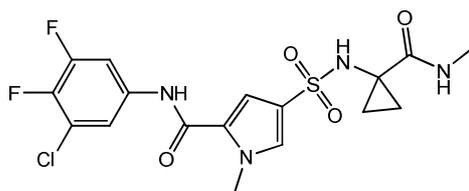
15 El compuesto **113** (43 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **94**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 4-fluoro-3-metilánilina, pero se agitó durante 24 horas a 65 °C y 48 horas a 100 °C. El residuo obtenido después de la columna se cristalizó en acetonitrilo (10 mL) al añadir agua. Los cristales se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C. Método A; t_R: 1,44 min. m/z : 409,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 410,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,18 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,64 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,48 - 7,58 (m, 2 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,16 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 10,34 (s, 1 H).

Compuesto 114: 4-[(1-carbamoilciclopropil)sulfamoil]-*N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



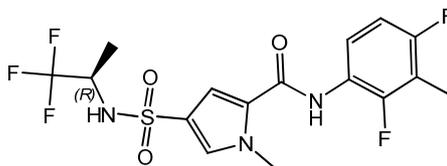
20 Se disolvió 1-aminociclopropanocarboxilato de metilo (1,016 g, 6,7 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL) y DIPEA anhidra (3,08 mL) en atmósfera de N₂. Se añadió el cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (preparado de un modo similar al descrito para el compuesto **57**, 1,65 g, 4,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió DMF (1 mL) anhidra y la mezcla de reacción se agitó durante
 25 22 h. A continuación, la mezcla se lavó con HCl 1 M (50 mL). Las fases se separaron, el precipitado 1 se separó por filtración y se lavó con CH₂Cl₂ (10 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el filtrado se evaporó para proporcionar el residuo 1. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). Las fases se separaron, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el filtrado se evaporó para proporcionar el residuo 2. Los residuos 1, 2 y el precipitado 1 se combinaron para obtener 1-[[5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]sulfonilamino]ciclopropanocarboxilato de metilo (2,0 g). Este material se disolvió en metanol (20 mL) y se añadió NaOH 1 M (13,4 mL, 13,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 h. Después de 8 h, se añadió THF (6 mL) y la mezcla se agitó durante 18 h más. A continuación, la mezcla se agitó sucesivamente a 50 °C durante 9 h, a temperatura ambiente durante 80 h, a 50 °C durante 8 h y a temperatura ambiente durante 18 h. El metanol y el THF se separaron por destilación y la mezcla se extrajo con Et₂O.
 35 Se separaron las fases y se añadió HCl 1 M (14 mL) a la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con MeTHF. La fase orgánica se evaporó para proporcionar el ácido 1-[[5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-il]sulfonilamino]ciclopropanocarboxílico como un residuo amarillo (1164 mg), el cual se utilizó como tal. Este material (700 mg, 16,1 mmol) se agitó en CH₃CN (50 mL), se añadió CDI (654 mg, 40,3 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente en un tubo sellado durante 2,5 h [se observó un precipitado blanco]. A continuación, se añadió NH₃ (0,4 M en THF, 80,7 mL, 32,3 mmol) de una vez. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante más de 80 h. Se evaporó el disolvente y el residuo amarillo se disolvió en EtOAc (80 mL). La solución se lavó con HCl 1 M (50 mL) y una solución saturada de NaCl (5 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente y el residuo de color beis se agitó en CH₃CN caliente. La suspensión se separó por filtración para obtener
 40 una masa húmeda blanca retenida sobre el filtro. La masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con CH₃CN y se secó al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **114** (319 mg). Método A; t_R: 1,56 min. m/z : 431,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 432,05. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 - 0,99 (m, 2 H), 1,10 - 1,18 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 6,87 (s a, 1 H), 7,21 (s a, 1 H), 7,32 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,87 (m, 2 H), 8,20 (s a, 1 H), 10,29 (s a, 1 H).

Compuesto 115: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[[1-(metilcarbamoil)ciclopropil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



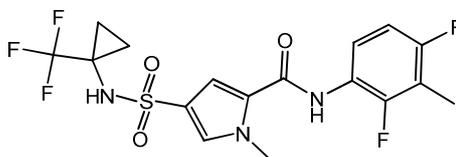
El ácido 1-[[5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoyl]-1-metilpirrol-3-il]sulfonamino]ciclopropanocarboxílico (364 mg, 0,839 mmol) se agitó en CH₃CN anhidro (30 mL). Después de la adición de CDI (340 mg, 2,1 mmol), la mezcla pasó a ser una solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un tubo sellado durante 2,5 h. A continuación, se añadió metilamina (2 M en THF, 12 mL, 24 mmol) de una vez. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. la reacción se agitó durante 80 h. Se separó el disolvente por destilación y el residuo se disolvió en 5 mL de CH₂Cl₂/MeOH (90:10) y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando un gradiente de EtOAc-heptano desde 0/100 hasta 100/0. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporó el disolvente para proporcionar el compuesto **115** (199 mg). Método A; t_R: 1,60 min. m/z : 445,0 (M-H)⁻ 447,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 446,10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,91 - 0,98 (m, 2 H), 1,08 - 1,15 (m, 2 H), 2,55 (d, J=4,6 Hz, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 8,14 (s a, 1 H), 10,31 (s a, 1 H).

Compuesto 116: *N*-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



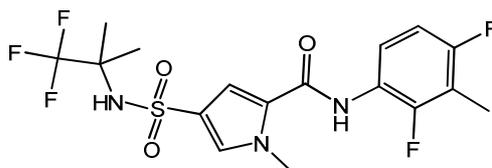
El cloruro de 5-[(2,4-difluoro-3-metilfenil)carbamoyl]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (310 mg, 0,89 mmol), preparado de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto **57** utilizando 2,4-difluoro-3-metilaniлина (251 mg, 2,22 mmol), se agitó en CH₃CN anhidro (25 mL). Se añadió (2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (251 mg, 2,22 mmol) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en un tubo sellado a 75 °C durante 42 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (8 mL) y el precipitado formado se separó por filtración y se lavó con agua/CH₃CN (10 mL 5:1). El sólido de color rojo obtenido se suspendió en éter diisopropílico hirviendo (3 mL) y se añadió 2-propanol (2 mL) gota a gota. La mezcla se dejó reposar durante 90 min y a continuación se filtró. El precipitado se lavó con éter diisopropílico/2-propanol (4:1, 6 mL) y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **116** como un sólido de color ligeramente lila rojizo (240 mg). Método A; t_R: 1,71 min. m/z : 424,0 (M-H)⁻ 426,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 425,08. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,87 - 3,97 (m, 4 H), 7,07 (td, J=9,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,18 (s a, 1 H), 9,95 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 206,64 °C.

Compuesto 117: *N*-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



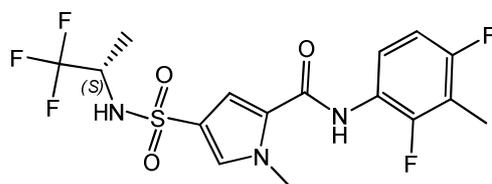
El cloruro de 5-[(2,4-difluoro-3-metilfenil)carbamoyl]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (310 mg, 0,89 mmol) se agitó en acetonitrilo anhidro (25 mL) y DIPEA anhidra (0,61 mL, 3,56 mmol). Se añadió 1-(trifluorometil)ciclopropanamina (222 mg, 1,78 mmol) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 75 °C durante 24 h y durante 110 h a 95 °C. A continuación, se añadió 1 eq de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina y la mezcla se agitó a 95 °C durante 24 h. Se evaporó el disolvente para obtener un aceite amarillo, el cual se disolvió en CH₂Cl₂/metanol (80/20; 5 mL) y se purificó mediante cromatografía flash [Biotage Isolera 1 // 12 g de sílice GraceResolve // EtOAc-heptano desde 0/100 hasta 100/0]. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporó el disolvente para obtener un sólido de color rojo, el cual se disolvió en una mezcla hirviendo de 2 mL de éter diisopropílico y 3 mL de CH₃CN. Se dejó que la solución se enfriara a la vez que se agitaba. Después de 45 min, el precipitado formado se separó por filtración y se lavó una vez con su propio filtrado y finalmente con 2 mL de éter diisopropílico. El sólido blanco se secó al vacío a 50 °C. Método B; t_R: 1,01 min. m/z : 436,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 437,08. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 - 1,22 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,07 (td, J=9,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,27 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,34 (td, J=8,8, 6,6, 2 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,76 (s a, 1 H), 9,95 (s, 1 H).

Compuesto 118: *N*-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



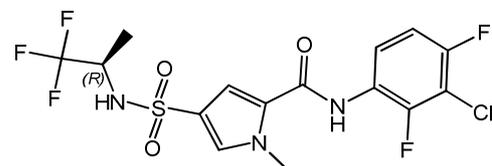
5 El compuesto se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **117** utilizando 2,5 eq de 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-amina en lugar de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 75 °C durante 18 h y durante 80 h a 95 °C. Método B; t_R : 1,01 min. m/z : 438,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 439,10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 6 H), 2,19 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,06 (td, J=9,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 6 8,05 (s a, 1 H), 9,94 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 164,23 °C.

Compuesto **119**: N-(2,4-difluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **117** utilizando (2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en lugar de 1-(trifluorometil)ciclopropanamina y la mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado durante 42 h a 95 °C. A continuación, la mezcla de reacción se concentró, se añadió agua (8 mL) y el precipitado formado se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **119** como un polvo. Método A; t_R : 1,71 min. m/z : 424,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 425,08. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 4 H), 7,06 (td, J=8,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 7,63 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,16 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 9,92 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 207,52.

Compuesto **120**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



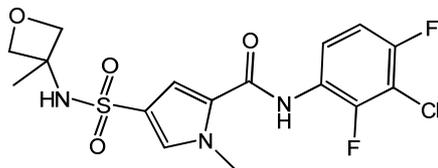
20 El cloruro de 5-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (900 mg, 2,44 mmol) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto **57** utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina (3,5 g, 14,46 mmol) y se agitó en CH₃CN anhidro (10 mL). Se añadió (2R)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (689 mg, 6,1 mmol) en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a 85 °C durante 6 h y se dejó reposar durante 18 h. Se evaporó el disolvente y el residuo de color rojo se suspendió en DCM. El precipitado formado se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C. El filtrado se concentró hasta que tuvo lugar la precipitación. El precipitado formado se separó por filtración. Los precipitados combinados se recrystalizaron en DIPE/ACN (1:1; 6 mL), se dejaron agitar durante 2 h y a continuación se dejaron reposar durante 18 h, se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C. Se dejó reposar el filtrado durante 18 h. El precipitado formado se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C. El sólido blanco obtenido se recrystalizó en DIPE/ACN (1:1; 4 mL), se dejó agitar durante 2 h y a continuación se dejó reposar durante 18 h, se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C. Se combinaron los 2 sólidos (394 mg). Método A; t_R : 1,85 min. m/z : 444,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 445,03. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,85 - 4,00 (m, 4 H), 7,30 - 7,41 (m, 2 H), 7,53 (td, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,97 (s a, 1 H), 10,14 (s a, 1 H).

35 Síntesis alternativa del compuesto **120**:

40 El 1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (6,61 g, 21,03 mmol) y 3-cloro-2,4-difluoroanilina (4,13 g, 25,2 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (150 mL) y esto se agitó y se enfrió en un baño de hielo-agua. Durante un periodo de 5 minutos, se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (63,1 mL, 1 M, 63,1 mmol) gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a la vez que se siguió enfriando. Se añadieron 2 eq más de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (42,1 mL, 1 M, 42,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla resultante se desactivó utilizando cloruro de amonio (sat. / 200 mL). La mezcla resultante se extrajo utilizando EtOAc (3 x 250 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un polvo de color marrón. Este polvo

se cristalizó dos veces en metanol/agua. El precipitado se recolectó en un filtro de vidrio. El polvo 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). El residuo obtenido se cristalizó de nuevo en metanol/agua. Los cristales blancos se recolectaron en un filtro de vidrio y se secaron en un horno de vacío a 55 °C durante 24 horas para proporcionar el compuesto **120** (3,03 g) como un polvo blanco. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 217,6°C.

Compuesto 121: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El cloruro de 5-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (900 mg, 2,44 mmol), preparado de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto 57 utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina (3,5 g, 14,46 mmol), se agitó en CH₃CN anhidro (10 mL). Se añadió 3-metiloxetan-3-amina (255 mg, 2,93 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el disolvente. El residuo se agitó en CH₂Cl₂. El precipitado formado se separó por filtración [fracción 1]. Se evaporó el filtrado y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH (9/1, 5 mL) y se purificó mediante cromatografía flash [Biotage Isolera 1 // 12 g de sílice GraceResolve // EtOAc-heptano desde 0/100 hasta 100/0]. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se evaporó para obtener un sólido blanco, el cual se recrystalizó en éter diisopropílico/CH₃CN (1:1; 6 mL), se dejó agitar durante 2 h y a continuación se dejó reposar durante 18 h, se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C para obtener un polvo blanco, el cual se combinó con la fracción 1. Método B; t_R: 0,88 min. m/z : 418,0 (M-H)⁺. Masa exacta: 419,05. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 3,89 (s, 3 H), 4,14 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,60 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,53 (td, J=8,7, 5,8 6 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,98 (s a, 1 H), 10,14 (s a, 1 H).

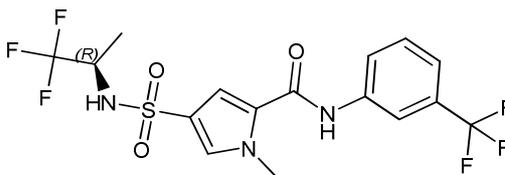
Síntesis del 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo

Se enfrió el ácido clorosulfónico (200 mL, 3,01 mol) hasta 0 °C y a este líquido agitado se le añadió 1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (75 g, 538,97 mmol) gota a gota. Después de la adición, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. A continuación, se agitó durante otra hora. La mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla de hielo-agua agitada mecánicamente y de temperatura controlada (2500 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Se formó un precipitado blanco. Este precipitado se recolectó sobre un filtro de vidrio y se lavó con agua fría (1000 mL). El polvo blanco obtenido se secó en un horno de vacío a 55 °C durante 24 horas para proporcionar el 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (99 g) como un polvo de color blanco intenso.

Síntesis del 1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo

El 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (15 g, 63,11 mmol) se introdujo en un tubo resistente a la presión y se disolvió en acetonitrilo (150 mL). A esta solución, se añadió diisopropiltilamina (27,2 mL, 157,8 mmol) seguida de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (10,7 g, 94,7 mmol). El tubo resistente a la presión se purgó con nitrógeno y se cerró. A continuación, se agitó en un baño de aceite calentado previamente a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (500 mL) y este se lavó con HCl (1 M / ac / 2 x 250 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se secó en un horno de vacío a 55 °C durante 24 horas para proporcionar el 1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo como un polvo amarillento (18 g).

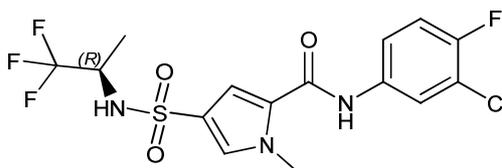
Compuesto 122: 1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-N-[3-(trifluorometil)fenil]pirrol-2-carboxamida



En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de una barra agitadora magnética, se añadieron 1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,18 mmol), THF anhidro (40 mL) y 3-aminobenzotrifluoruro (666 mg, 4,14 mmol). El vial se selló y se introdujo en un baño de hielo-agua y a este se le añadió LHMDS (9,6 mL de una solución 1 M en THF) lentamente con una jeringa (tasa de aproximadamente 2 mL/min). Se observó conversión en el producto después de 30 min a 0 °C. Se añadió cloruro de amonio ac. sat. para desactivar la reacción. Esta se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las

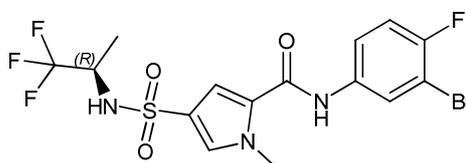
fases orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio), se separó el sólido mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente de diclorometano a acetato de etilo. El disolvente de las mejores fracciones se eliminó a presión reducida y el crudo se recrystalizó en etanol/agua (1228 mg) Método B; t_R : 1,92 min. m/z : 442,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 443,10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,86 - 3,92 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 7,33 - 7,47 (m, 2 H), 7,58 (t, J=8,0 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,99 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 8,11 - 8,24 (m, 2 H), 10,34 (s, 1 H).

Compuesto 123: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



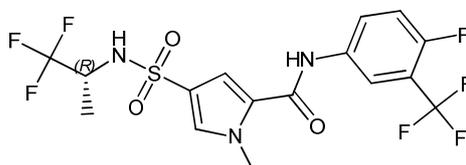
10 En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de una barra agitadora magnética, se añadieron 1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,18 mmol), THF anhidro (40 mL) y 3-cloro-4-fluoroanilina (602,1 mg, 4,136 mmol). El matraz se selló y se introdujo en un baño de hielo-agua y a este se le añadió LHMDS (9,6 mL de una solución 1 M en THF/etilbenceno) lentamente con una jeringa (tasa de aproximadamente 2 mL/min). Se observó conversión en el producto después de 30 min a 0 °C. Se añadió cloruro de amonio ac. sat. para desactivar la reacción. Esta se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio), se separó el sólido mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. Los crudos se purificaron parcialmente mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente de diclorometano a acetato de etilo. El disolvente de las mejores fracciones se eliminó a presión reducida. El residuo se recrystalizó en iPrOH (772 mg). Método A; t_R : 1,79 min. m/z : 426,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 427,04. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,85 - 4,01 (m, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 7,38 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,51 (t, J=9,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 1 H), 8,14 - 20 8,24 (m, 2 H), 10,36 (s, 1 H).

Compuesto 124: *N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



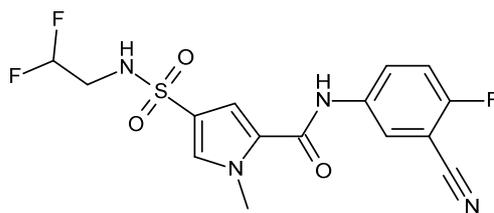
25 El compuesto **124** (598 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **123**, utilizando 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina. Método B; t_R : 1,07 min. m/z : 472,0 (M-H)⁻ 960 (2M+18) Masa exacta: 471,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,84 - 3,99 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,32 - 7,41 (m, 2 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,70 (ddd, 6 J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,11 - 8,20 (m, 2 H), 10,21 (s, 1 H).

30 **Compuesto 125:** *N*-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



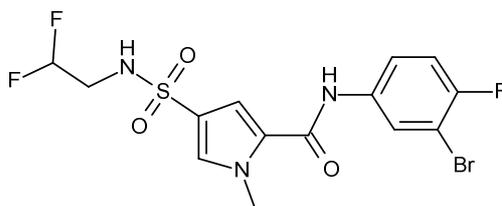
35 El compuesto **125** (664 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **123**, utilizando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (740,9 mg, 4,136 mmol) 3-cloro-4-fluoroanilina. Método B; t_R : 1,96 min. m/z : 460,0 (M-H)⁻ 479,2 (M+18) Masa exacta: 461,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, J=7,04 Hz, 3 H) 3,87 - 3,98 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 7,40 (t, J=9,13 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,65 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,68 (ddd, J=9,02, 4,40, 2,64 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=6,82, 2,64 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 10,28 (s, 1 H).

Compuesto 126: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[(2,2-difluoroetil]sulfamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



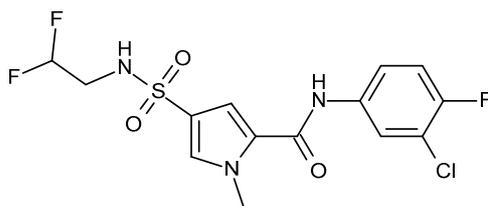
- El 4-(clorosulfonil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato (preparado mediante el procedimiento descrito para la síntesis del ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico) (5,0 g, 21,0 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 mL). A esto, se añadió diisopropiltilamina (9,06 mL, 52,6 mmol) seguida de 2,2-difluoroetilamina (1,93 g, 23,1 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 esto se lavó con ácido clorhídrico acuoso (2 x 150 mL, 1 N). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-(2,2-difluoroetilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5,4 g) como un aceite de color marrón claro, el cual solidificó al dejarlo en reposo y se utilizó como tal. El 4-(2,2-difluoroetilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5,4 g, 19,1 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL). A esto, se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (0,69 g, 28,7 mmol) en agua destilada (7 mL) y se obtuvo una mezcla turbia. A continuación, se añadió metanol (3 mL). La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y a 60 °C durante 1 hora. A esto, se añadió hidróxido de litio (0,458 g, 19,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 60 °C durante 3 horas.
- A continuación, se concentró hasta que quedaron ~ 5 mL de solución acuosa y se añadieron 15 mL más de agua destilada. A continuación, esto se neutralizó utilizando una cantidad exacta de ácido clorhídrico (47,8 mL, 47,83 mmol/ 1 M / ac). La mezcla resultante se extrajo utilizando 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 4-(2,2-difluoroetilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico (4,88 g) como un polvo blanco, el cual se utilizó como tal. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,15 (tdd, J=15,4, 15,4, 6,4, 4,0 Hz, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 5,99 (tt, J=55,7, 4,2 Hz, 1 H), 6,98 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,84 (t, J=6,4 Hz, 1 H). El ácido 4-(2,2-difluoroetilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico (500 mg, 1,77 mmol), 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (0,5 g, 3,54 mmol) y HATU (0,81 g, 2,12 mmol) se disolvieron en DMF (2,5 mL) que contenía diisopropiltilamina (1,22 mL, 7,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla de reacción se introdujo directamente en una columna y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 20 hasta un 80%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta que quedaron ~50 mL de disolvente y se añadieron 20 mL de éter dietílico. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto **126** (412 mg) como un sólido blanco. Método B; *t*_R: 0,88 min. *m/z* : 385 (M-H)⁻ Masa exacta: 386,07. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,20 (td, J=15,3, 4,0 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 6,02 (tt, J=55,7, 4,0 Hz, 1 H), 7,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,93 (s a, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,36 (s a, 1 H).

Compuesto 127: *N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-4-[(2,2-difluoroetil)sulfamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



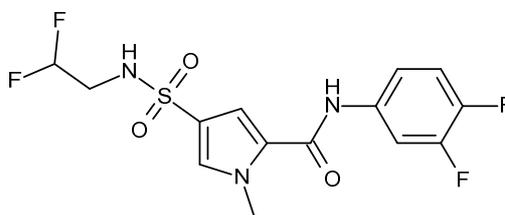
- El compuesto **127** (452 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **126**, utilizando 3-bromo-4-fluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en el último paso. Método B; *t*_R: 1,00 min. *m/z* : 438 (M-H)⁻ Masa exacta: 438,98. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,20 (td, J=15,3, 4,0 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 6,02 (tt, J=55,5, 4,0 Hz, 1 H), 7,34 - 7,39 (m, 2 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,70 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 7,88 (s a, 1 H), 8,14 (dd, J=6,5, 2,5 Hz, 1 H), 10,21 (s a, 1 H).

Compuesto 128: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-4-[(2,2-difluoroetil)sulfamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



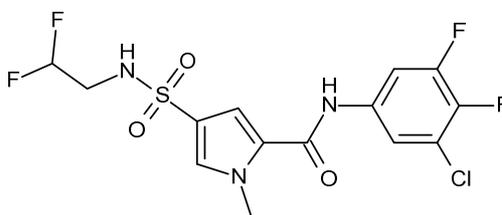
- 5 El compuesto **128** (372 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **126**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en el último paso. Método B; t_R : 0,99 min. m/z : 394 (M-H)⁻ Masa exacta: 395,03. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,20 (td, J=15,3, 4,0 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 6,02 (tt, J=55,7, 4,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,40 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,89 (s a, 1 H), 8,02 (dd, J=6,9, 2,5 Hz, 1 H), 10,22 (s a, 1 H).

Compuesto 129: 4-[(2,2-difluoroetil)sulfamoil]-N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



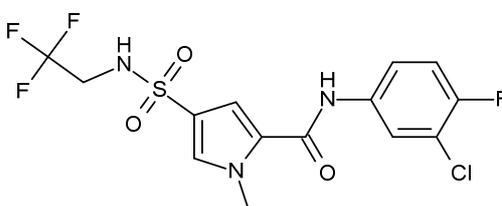
- 10 El compuesto **129** (371 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **126**, utilizando 3,4-difluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en el último paso. Método B; t_R : 0,94 min. m/z : 378 (M-H)⁻ Masa exacta: 379,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,20 (td, J=15,2, 4,1 Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 6,02 (tt, J=55,5, 4,0 Hz, 1 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,41 (dt, J=10,3, 9,0 Hz, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 1 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,79 - 7,94 (m, 2 H), 10,24 (s a, 1 H).

Compuesto 130: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-[(2,2-difluoroetil)sulfamoil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



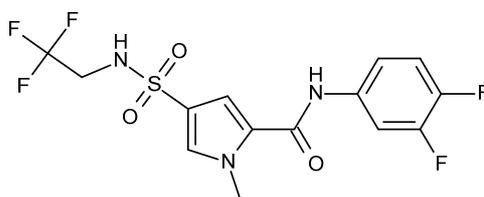
- 15 El compuesto **130** se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **126**. En el último paso, se utilizó el clorhidrato de 3-cloro-4,5-difluoroanilina (síntesis descrita en la síntesis del compuesto **57**) en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo y el tiempo de reacción fue de 18 horas en lugar de 66 horas. La mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100% y desde 30 hasta un 50%). Las fracciones más puras se combinaron y se guardaron como tales durante 66 horas. El precipitado blanco se filtró y se lavó con heptano para proporcionar un sólido blanco. El sólido se disolvió en metanol y se concentró a sequedad para proporcionar un polvo blanco, el cual se lavó disgregándolo en caliente en metanol (3 mL) y se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido blanco se filtró y se lavó con metanol para proporcionar el compuesto **130** (131 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 0,94 min. m/z : 412 (M-H)⁻ Masa exacta: 413,02. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,20 (td, J=15,3, 4,0 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 6,02 (tt, J=55,7, 4,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,49 - 8,27 (m, 4 H), 10,31 (s a, 1 H).

Compuesto 131: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



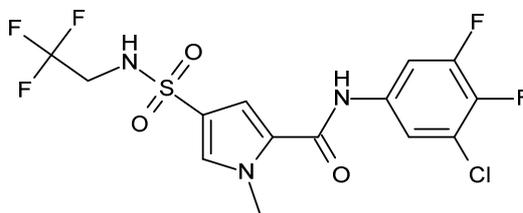
El 4-(clorosulfonyl)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxilato (preparado mediante el procedimiento descrito para la síntesis del ácido 1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxílico) (5,0 g, 21,0 mmol) se disolvió en acetonitrilo (50 mL). A esto, se añadió DIPEA (9,06 mL, 52,6 mmol) seguida de 2,2,2-trifluoroetilamina (2,29 g, 23,1 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 esto se lavó con ácido clorhídrico acuoso (2 x 150 mL, 1 N). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-metil-4-(2,2,2-trifluoroetilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (5,3 g) como un aceite de color marrón claro, el cual solidificó al dejarlo en reposo y se utilizó como tal. El 1-metil-4-(2,2,2-trifluoroetilsulfamoil)pirrol-2-carboxilato de metilo (5,3 g, 17,65 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (50 mL), se añadió una solución de hidróxido de litio (0,634 g, 26,5 mmol) en agua destilada (7 mL) y se obtuvo una mezcla turbia. A continuación, se añadió metanol (3 mL) y la mezcla se volvió transparente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a 60 °C durante 1 hora. A esto, se añadió hidróxido de litio (0,423 g, 17,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 60 °C durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se concentró hasta que quedaran ~ 5 mL y se añadió agua destilada (15 mL). La mezcla se neutralizó utilizando una cantidad exacta de ácido clorhídrico (1 M / ac / 31,6 mL, 31,58 mmol). La mezcla resultante se extrajo utilizando 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-(2,2,2-trifluoroetilsulfamoil)pirrol-2-carboxílico (4,62 g) como un polvo beis, el cual se utilizó como tal. El ácido 1-metil-4-(2,2,2-trifluoroetilsulfamoil)pirrol-2-carboxílico (500 mg, 1,66 mmol), 3-cloro-4-fluoroanilina (0,48 g, 3,32 mmol) y HATU (0,76 g, 1,99 mmol) se disolvieron en DMF (2 mL) que contenía diisopropilamina (1,14 mL, 6,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla de reacción se introdujo directamente en una columna y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 20 hasta un 80%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta que quedaron ~50 mL de disolvente y se añadieron 20 mL de éter dietílico. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar un sólido blanquecino, el cual se recristalizó en acetonitrilo (5 mL) para proporcionar el compuesto **131** (117 mg) como un sólido blanco. Método B; t_R : 1,03 min. m/z : 412 (M-H)⁻: 431 (M+18) Masa exacta: 413,02. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,62 (c, J=9,5 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 - 7,45 (m, 2 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 8,02 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,27 (s a, 1 H), 10,23 (s a, 1 H).

Compuesto 132: N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **132** se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **131**, utilizando 3,4-difluoroanilina (433 mg, 3,32 mmol) en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina en el último paso. El sólido blanquecino se recristalizó en metanol para proporcionar el compuesto **132** (208 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 0,98 min. m/z : 396 (M-H)⁻ Masa exacta: 397,05. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,62 (c, J=9,6 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,41 (dt, J=10,5, 9,1 Hz, 1 H), 7,45 - 7,52 (m, 1 H), 7,65 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,4, 7,5, 2,4 Hz, 1 H), 8,26 (s a, 1 H), 10,24 (s, 1 H).

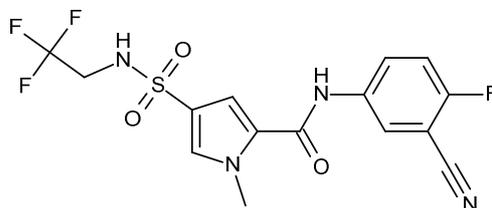
Compuesto 133: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **133** se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **131**. Se utilizó el clorhidrato de 3-cloro-4,5-difluoroanilina (664 mg, 332 mmol) (síntesis descrita en la síntesis del compuesto **57**) en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina en el último paso. La mezcla de reacción se introdujo directamente en una columna y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100%). Las fracciones más puras se combinaron y se guardaron como tales durante 66 horas. Se formaron unos cristales blanquecinos, los cuales se filtraron y se lavaron con heptano para proporcionar un sólido beis. El sólido se lavó disgregándolo en éter dietílico (15 mL), se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar un polvo blanco. El polvo blanco se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (metanol en CH₂Cl₂ desde un 0 hasta un 2%). Las fracciones más puras se combinaron y se concentraron a sequedad para proporcionar el compuesto **133** (41 mg) como un polvo

blanco. Método B; t_R : 1,09 min. m/z : 430 (M-H)⁻ 863 (2M+H) Masa exacta: 431,01. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,62 (c, $J=9,6$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,36 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,77 - 7,85 (m, 2 H), 8,29 (s a, 1 H), 10,32 (s a, 1 H).

Compuesto 134: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



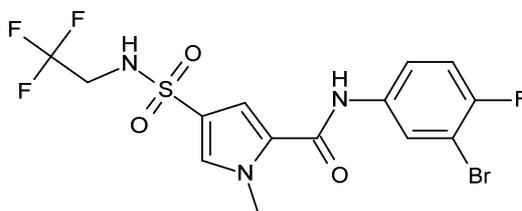
5

El compuesto **134** se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **131**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (466 mg, 3,32 mmol) en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina en el último paso. La mezcla de reacción se introdujo directamente en una columna y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 20 hasta un 80%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta que quedaron ~50 mL de disolvente y se añadieron 20 mL de éter dietílico. El precipitado formado se filtró y se lavó con éter dietílico para proporcionar un sólido blanquecino, el cual se purificó utilizando LCMS prep (Hypersyl C18 BDS-3 μm, 100 x 4,6 mm; fase móvil: NH₄HCO₃ al 0,2% en agua, acetonitrilo). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad, se disolvieron de nuevo en metanol, se evaporaron a sequedad y se secaron en un horno de vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto **134** (147 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 0,93 min. m/z : 403 (M-H)⁻ Masa exacta: 404,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,61 (c, $J=9,5$ Hz, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,37 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,00 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,9$ Hz, 1 H), 8,33 (s a, 1 H), 8,22 (dd, $J=5,9, 2,6$ Hz, 1 H), 10,38 (s a, 1 H).

10

15

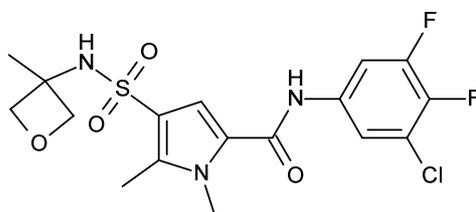
Compuesto 135: *N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoroetil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **135** se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **134**, utilizando 3-bromo-4-fluoroanilina (631 mg, 3,32 mmol) en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en el último paso. Método B; t_R : 1,04 min. m/z : 456 (M-H)⁻ Masa exacta: 456,97. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,62 (c, $J=9,5$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,34 - 7,40 (m, 2 H), 7,65 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,70 (ddd, $J=9,1, 4,3, 2,4$ Hz, 1 H), 8,14 (dd, $J=6,4, 2,6$ Hz, 1 H), 8,26 (s a, 1 H), 10,21 (s a, 1 H).

20

Compuesto 136: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1,5-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



25

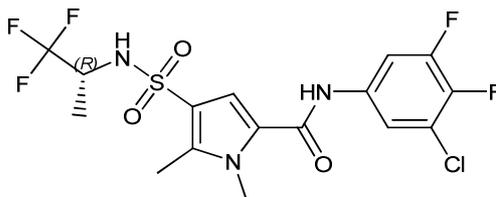
El 1,5-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo crudo (descrito en la síntesis del compuesto **89**) (1800 mg, 5,689 mmol) se disolvió en metanol (8 mL), se añadió hidróxido de litio (720 mg, 30,1 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se coevaporó con tolueno (2 x 50 mL) para proporcionar un polvo de color beis. La mitad del polvo obtenido anteriormente se disolvió en agua (5 mL) y se añadió HCl (1 M en agua, 15,02 mL). La fase acuosa se extrajo con Me-THF (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad para proporcionar el ácido 1,5-dimetil-4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (600 mg). El ácido 1,5-dimetil-4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (600 mg, 2,08 mmol) se disolvió en DMF (3 mL). Se añadieron diisopropiltilamina (1,08 mL, 6,24 mmol), HATU (950 mg, 2,50 mmol) y el clorhidrato de 3-cloro-4,5-difluoroanilina (descrito en la síntesis del compuesto **57**) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

30

35

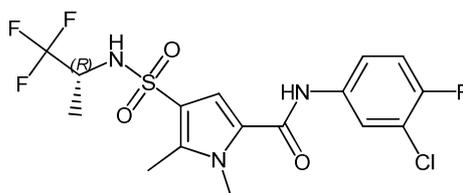
durante 68 horas y a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se introdujo directamente en una columna. La mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 20 hasta un 80%). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron hasta que quedaron ~ 100 mL de disolvente. El precipitado blanco se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó en un horno de vacío durante toda la noche para proporcionar el compuesto **136** (604 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 1,03 min. m/z : 432 (M-H)⁻ Masa exacta: 433,07. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,49 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 4,11 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,59 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 7,97 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

Compuesto **137**: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1,5-dimetil-4-((1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



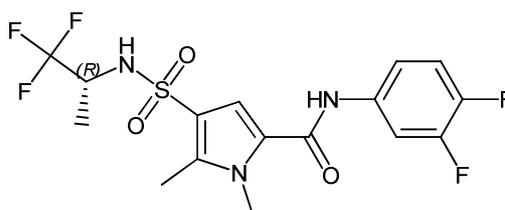
En un tubo resistente a la presión, se disolvió el 4-clorosulfonil-1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo crudo (3,03 g, 11,4 mmol) (síntesis descrita en la síntesis del compuesto **89**) en acetonitrilo (30 mL). A esto, se añadió diisopropiletilamina (4,91 mL, 28,5 mmol) seguida de (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (3,22 g, 28,5 mmol), el tubo se cerró y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el aceite pegajoso de color naranja resultante se disolvió en diclorometano (50 mL) y se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 2 x 20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color naranja (3,41 g), el cual se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 80%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar (*R*)-1,5-dimetil-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,3 g) como un polvo blanco, el cual se utilizó como tal. El (*R*)-1,5-dimetil-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxilato de etilo (2,3 g, 6,72 mmol) se disolvió en etanol (30 mL), se añadió hidróxido de sodio en agua (13,4 mL, 13,4 mmol, 1 M) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 66 horas. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. Se añadió hidróxido de sodio en agua (6,72 mL, 6,72 mmol, 1 M) a la mezcla de reacción, la cual se calentó a 70 °C durante 2 horas más. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se concentró hasta que quedaron ~20 mL. Se añadió HCl (20,15 mL, 20,15 mmol, 1 M). La fase acuosa se extrajo con Me-THF (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad para proporcionar el ácido (*R*)-1,5-dimetil-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (2,05 g). El ácido (*R*)-1,5-dimetil-4-(*N*-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (450 mg, 1,43 mmol), el clorhidrato de 3-cloro-4,5-difluoroanilina (0,57 g, 2,86 mmol) (síntesis descrita en la síntesis del compuesto **57**) y HATU (0,73 g, 1,91 mmol) se disolvieron en DMF (2 mL) que contenía diisopropiletilamina (0,82 mL, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 66 horas. La mezcla de reacción se introdujo directamente en una columna. La mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 20 hasta un 80%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta que quedaron ~ 50 mL de disolvente. El precipitado se filtró, se lavó con éter de petróleo y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto **137** (490 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 1,16 min. m/z : 458 (M-H)⁻ 460 (M+H)⁺ Masa exacta: 459,04. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,69 - 3,95 (m, 4 H), 7,37 (s, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 8,21 (s a, 1 H), 10,24 (s a, 1 H).

Compuesto **138**: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-((1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



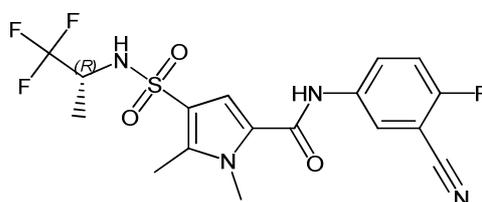
El compuesto **138** (510 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **137**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar del clorhidrato de 3-cloro-4,5-difluoroanilina en el último paso. Método B; t_R : 1,10 min. m/z : 440 (M-H)⁻ Masa exacta: 441,05. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,75 - 3,87 (m, 4 H), 7,36 (s, 1 H), 7,39 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,66 (ddd, J=9,1, 4,3, 2,6 Hz, 1 H), 8,02 (dd, J=6,9, 2,5 Hz, 1 H), 8,19 (s a, 1 H), 10,15 (s, 1 H).

Compuesto **139**: *N*-(3,4-difluorofenil)-1,5-dimetil-4-((1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



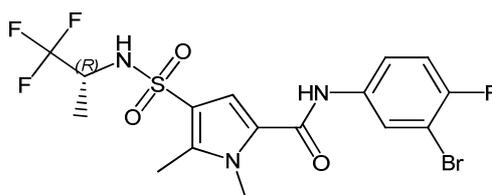
- 5 El compuesto **139** (462 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **137**, utilizando 3,4-difluoroanilina en lugar del clorhidrato de 3-cloro-4,5-difluoroanilina en el último paso. Método B; t_R : 1,06 min. m/z : 424 (M-H)⁻ 426 (M+H)⁺ Masa exacta: 425,08. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,75 - 3,88 (m, 4 H), 7,35 (s, 1 H), 7,40 (dt, J=10,5, 9,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,54 (m, 1 H), 7,87 (ddd, J=13,4, 7,6, 2,5 Hz, 1 H), 8,19 (s a, 1 H), 10,17 (s, 1 H).

Compuesto **140**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



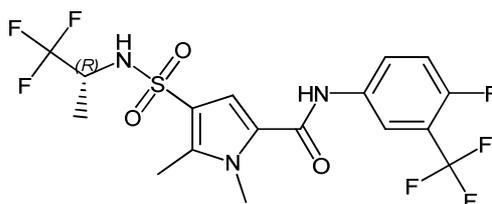
- 10 El ácido (R)-1,5-dimetil-4-(N-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxílico (168 mg, 0,53 mmol) (síntesis descrita en la síntesis del compuesto **137**), 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (0,15 g, 1,07 mmol) y HATU (0,24 g, 0,64 mmol) se disolvieron en DMF (1 mL) que contenía diisopropiletilamina (0,23 mL, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 20 hasta un 80%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta que quedaron ~ 50 mL de disolvente. El sólido blanco se filtró y se secó en un horno de vacío para proporcionar el compuesto **140** (180 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 1,00 min. m/z : 431 (M-H)⁻ Masa exacta: 432,09. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,76 - 3,87 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 7,38 (s, 1 H), 7,52 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,10 - 8,35 (m, 1 H), 8,22 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,30 (s a, 1 H).

20 Compuesto **141**: N-(3-bromo-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



- 25 El compuesto **141** (210 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **140**, utilizando 3-bromo-4-fluoroanilina (0,20 g, 1,07 mmol) en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. Método B; t_R : 1,11 min. m/z : 484 (M-H)⁻ Masa exacta: 485,00. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,74 - 3,89 (m, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 7,29 - 7,40 (m, 2 H), 7,70 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J=6,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,18 (s a, 1 H), 10,13 (s, 1 H).

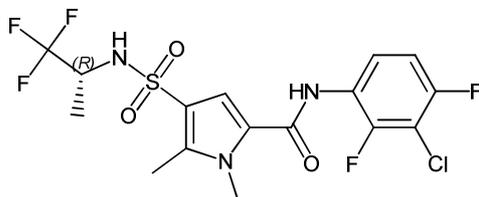
Compuesto **142**: N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,5-dimetil-4-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



- 30 El compuesto **142** (187 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **140**, utilizando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (0,19 g, 1,07 mmol) en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. Método B; t_R :

1,14 min. m/z : 474 (M-H)⁻ Masa exacta: 475,08. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,76 - 3,85 (m, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 7,39 (s, 1 H), 7,49 (t a, J=9,8, 9,8 Hz, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 1 H), 8,10 - 8,30 (m, 1 H), 8,19 (dd, J=6,6, 2,6 Hz, 1 H), 10,28 (s, 1 H).

5 Compuesto 143: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1,5-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **143** (147 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **140**, utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina (0,17 g, 1,07 mmol) en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas más. Método B; t_R: 1,07 min. m/z : 458 (M-H)⁻ Masa exacta: 459,04. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,76 - 3,91 (m, 1 H), 7,34 (td, J=9,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,52 (td, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 8,20 (s a, 1 H), 10,05 (s, 1 H).

Síntesis del 4-clorosulfonil-1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (paso 1)

15 Se añadió 1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (10,7 g, 61,0 mmol) gota a gota al ácido clorosulfónico (33,3 mL, 500 mmol) 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 combinados se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-clorosulfonil-1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (13,96 g) como un polvo de color marrón, el cual se utilizó como tal.

20 Método B; t_R: 1,11 min. m/z : 264 (M-H)⁻ Masa exacta: 265,02.

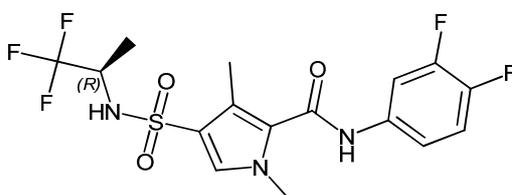
Síntesis del 1,3-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (paso 2)

25 En un tubo resistente a la presión, se disolvió 4-clorosulfonil-1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (4,65 g, 17,5 mmol) en acetonitrilo (30 mL). A esto, se añadió diisopropiletilamina (7,54 mL, 43,8 mmol) seguida de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (2,97 g, 26,3 mmol), el tubo se cerró y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo pegajoso de color marrón resultante se disolvió en diclorometano (100 mL) y esto se lavó con ácido clorhídrico (1 N, 2 x 30 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color marrón (5,12 g). El aceite de color marrón se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: acetato de etilo: heptano desde un 0 hasta un 80%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad para proporcionar el 1,3-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (3,05 g) como un polvo de color amarillo claro. Método B; t_R: 0,96 min. m/z : 341 (M-H)⁻ Masa exacta: 342,09.

Síntesis del ácido 1,3-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (paso 3)

35 El 1,3-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (3,05 g, 8,46 mmol) se disolvió en etanol (50 mL) y se añadió hidróxido de sodio en agua (1 M, 42,3 mL, 42,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 horas. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se concentró hasta que quedaron ~20 mL de disolvente. La solución se diluyó con cloruro de hidrógeno acuoso (1 M, 42,3 mL, 42,3 mmol) y se extrajo con Me-THF (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad para proporcionar el ácido 1,3-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (2,71 g). Método B; t_R: 0,45 min. m/z : 313 (M-H)⁻ Masa exacta: 314,05.

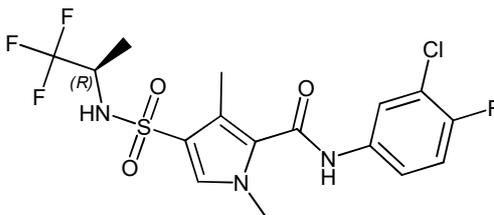
40 Compuesto 144: N-(3,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida (paso 4)



El ácido 1,3-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (450 mg, 1,43 mmol), 3,4-

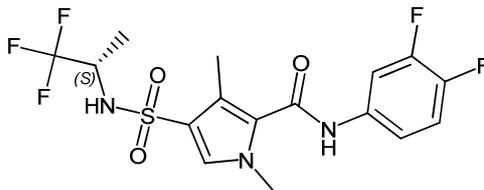
difluoroanilina (0,37 g, 2,86 mmol) y HATU (0,73 g, 1,91 mmol) se disolvieron en DMF (1,92 mL, 24,7 mmol) que contenía diisopropiletilamina (0,82 mL, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 42 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: acetato de etilo en heptano desde un 10 hasta un 70%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron hasta que quedaron ~ 50 mL de disolvente. El sólido blanco se filtró y se secó durante toda la noche en un horno de vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **144** (470 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 1,01 min. m/z : 424 (M-H) Masa exacta: 425,08. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,82 (quint., $J=7,5$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,46 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,73 - 7,92 (m, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

Compuesto 145: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-4-[[*(R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



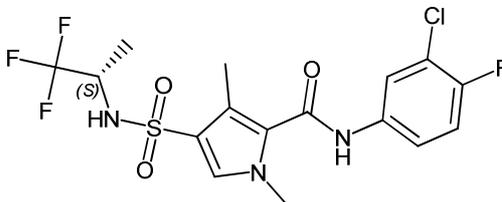
El compuesto **145** (452 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **144**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Método B; t_R : 1,06 min. m/z : 440 (M-H) Masa exacta: 441,05. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,83 (quint., $J=6,6$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,55 - 7,71 (m, 1 H), 7,98 (dd, $J=6,7, 2,1$ Hz, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 10,29 (s, 1 H).

Compuesto 146: *N*-(3,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-4-[[*(S)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



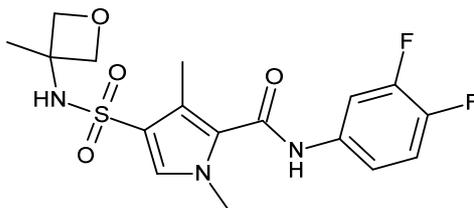
El compuesto **146** (353 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **144** utilizando (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (1,50 g, 13,3 mmol) en lugar de (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en el Paso 2 (se obtuvo el ácido 1,3-dimetil-4-[[*(S)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico como intermedio). Método B; t_R : 1,01 min. m/z : 424 (M-H) Masa exacta: 425,08. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,76 - 3,87 (m, 1 H), 7,34 - 7,46 (m, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,74 - 7,91 (m, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

Compuesto 147: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-4-[[*(S)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



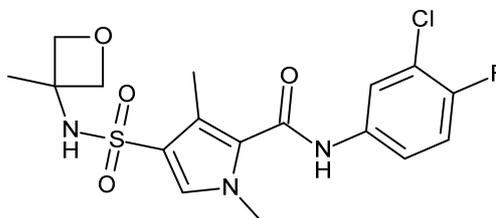
El compuesto **147** (443 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **144** utilizando (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (1,50 g, 13,3 mmol) en lugar de (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en el Paso 2 (se obtuvo el ácido 1,3-dimetil-4-[[*(S)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico como intermedio) y 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina en el Paso 4. Método B; t_R : 1,06 min. m/z : 440 (M-H) Masa exacta: 441,05. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,83 (quint., $J=7,2$ Hz, 1 H), 7,41 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,62 (ddd, $J=9,0, 4,2, 2,6$ Hz, 1 H), 7,98 (dd, $J=6,8, 2,4$ Hz, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 10,29 (s, 1 H).

Compuesto 148: *N*-(3,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(3-metioxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



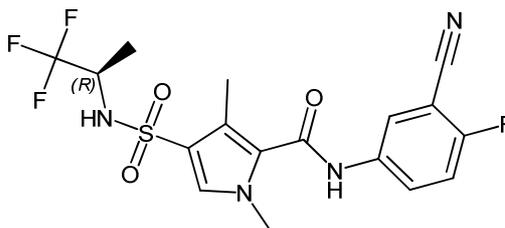
5 El compuesto **148** se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **144** utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en el Paso 2. En el Paso 4, las fracciones deseadas se evaporaron para proporcionar un aceite, el cual se purificó de nuevo utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: acetato de etilo en heptano desde un 40 hasta un 70%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto **148** (475 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 0,86 min. m/z : 398 (M-H)⁻ Masa exacta: 399,11. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,13 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,62 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,36 - 7,51 (m, 3 H), 7,62 - 8,16 (m, 2 H), 10,32 (s a, 1 H).

Compuesto **149**: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



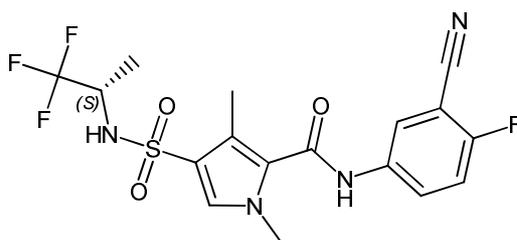
10 El compuesto **149** se sintetizó como el compuesto **144** utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en el Paso 2 y 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina en el Paso 4. En el Paso 4, las fracciones deseadas se evaporaron para proporcionar un aceite, el cual solidificó cuando se dejó en reposo. El polvo se lavó disgregándolo en CH₂Cl₂ caliente (10 mL) y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. El sólido blanco se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (5 mL) y éter de petróleo (5 mL) y se secó en un horno de vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **149** (435 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 0,92 min. m/z : 414 (M-H)⁻ Masa exacta: 415,08. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,12 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,62 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,41 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,62 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 7,99 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 10,29 (s a, 1 H).

20 Compuesto **150**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



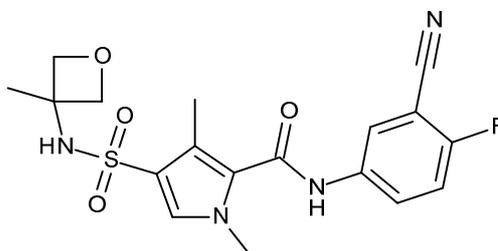
25 El compuesto **150** (416 mg) se sintetizó como un polvo blanco del mismo modo que el compuesto **144** utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina y el tiempo de reacción fue de 20 horas en lugar de 42 horas en el Paso 4. Método C; t_R : 1,68 min. m/z : 431 (M-H)⁻ Masa exacta: 432,09. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,83 (quint., J=7,2 Hz, 1 H), 7,52 (s a, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,97 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,09 - 8,27 (m, 1 H), 8,18 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,42 (s a, 1 H).

Compuesto **151**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



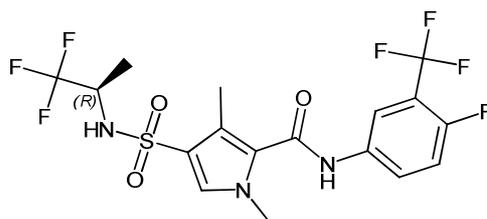
El compuesto **151** (420 mg) se sintetizó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **144** utilizando (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (1,50 g, 13,3 mmol) en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en el Paso 2 y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina y el tiempo de reacción fue de 20 horas en lugar de 42 horas en el Paso 4. Método B; t_R : 0,96 min. m/z : 431 (M-H)⁻ Masa exacta: 432,09. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,11 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,83 (quint., J=7,2 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,54 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,97 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,09 - 8,27 (m, 1 H), 8,18 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,42 (s a, 1 H).

Compuesto **152**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **152** se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **144** utilizando 3-metil-3-oxetanamina en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en el Paso 2 y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina en el Paso 4. En el Paso 4, las fracciones deseadas se evaporaron para proporcionar un aceite de color amarillo claro, el cual se purificó de nuevo utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: acetato de etilo en heptano desde un 40 hasta un 70%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para proporcionar el compuesto **152** (332 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 0,80 min. m/z : 405 (M-H)⁻ Masa exacta: 406,11. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,13 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,62 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,92 (s a, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,43 (s a, 1 H).

Compuesto **153**: N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **153** (270 mg) se sintetizó como un sólido de color beis de un modo similar al descrito para el compuesto **144** utilizando el ácido 1,3-dimetil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (260 mg, 0,83 mmol) y 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (0,31 g, 1,65 mmol) en lugar de 3,4-difluoroanilina en el Paso 4. Método B; t_R : 1,10 min. m/z : 474 (M-H)⁻ Masa exacta: 475,08. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,84 (quint., J=7,3 Hz, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 2 H), 7,91 - 8,00 (m, 1 H), 8,12 - 8,24 (m, 2 H), 10,41 (s, 1 H).

Síntesis del 1-metil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo

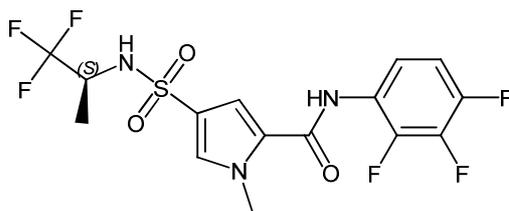
En un tubo resistente a la presión, se disolvió 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (15 g, 63,11 mmol) en 100 mL de acetonitrilo anhidro. A esto, se añadió (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (8,56 g, 75,74 mmol) seguida de diisopropiletilamina (27,19 mL, 157,79 mmol). El tubo resistente a la presión se purgó con nitrógeno y se cerró. La mezcla se agitó en un baño de aceite calentado previamente a 80 °C durante 15 horas. A continuación, se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en diclorometano (400 mL) y este se lavó con HCl (1 M / ac / 2 x 100 mL). La fase orgánica obtenida se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-metil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo como un polvo de

color beis (17,5 g), el cual se utilizó como tal. Método B; t_R : 0,83 min. m/z : 313,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 314,05.

Síntesis del ácido 1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico

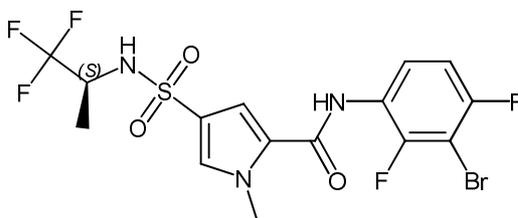
5 El 1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (6,6 g, 19,7 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (56 mL). A esto, se añadió hidróxido de litio (1,655 g, 69,1 mmol) en agua destilada (7,5 mL) y a continuación se añadió metanol (3 mL). La mezcla resultante se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró hasta que solo quedó agua y se añadió más agua destilada (15 mL). La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico (1 M, ac). La mezcla resultante se extrajo utilizando 2-metil-tetrahidrofurano (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-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (5,34 g). Método B; t_R : 0,45 min. m/z : 299,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 300,04

Compuesto 154: 1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-N-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida



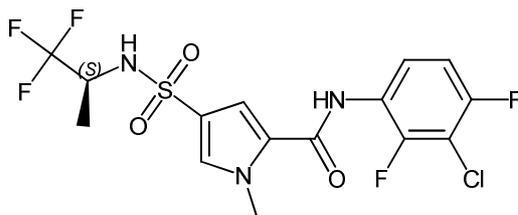
15 El ácido 1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (500 mg, 1,67 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (1 mL). A continuación, se añadió HATU (0,76 g, 2 mmol) y esta mezcla se agitó durante 20 minutos. A continuación, se añadió diisopropiletilamina (0,86 mL, 5 mmol) seguida de 2,3,4-trifluoroanilina (0,49 g, 3,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 5 horas. A continuación, esta mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se inyectó directamente en un lecho de sílice. La mezcla 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 obtener el compuesto **154** como un polvo blanco (253 mg). Método B; t_R : 0,99 min. m/z : 428,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 429,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 7,24 - 7,48 (m, 3 H), 7,65 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 8,97 (s a, 1 H), 9,58 - 11,00 (s a, 1 H).

Compuesto 155: N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



25 El compuesto **155** (314 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **154**, utilizando 3-bromo-2,4-difluoroanilina (0,69 g, 3,33 mmol) en lugar de 2,3,4-trifluoroanilina y dio como resultado un polvo blanco. Método B; t_R : 1,04 min. m/z : 490,03 (M-H)⁻ Masa exacta: 491,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (d, *J*=7,0 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,91 - 4,02 (m, 1 H), 7,23 - 7,39 (m, 2 H), 7,57 (td, *J*=8,7, 5,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H), 8,18 (s a, 1 H), 10,12 (s a, 1 H).

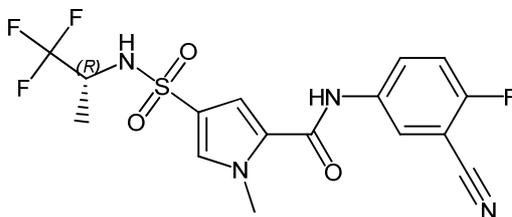
Compuesto 156: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[[[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



35 El compuesto **156** (289 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **154**, utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina (0,54 g, 3,33 mmol) en lugar de 2,3,4-trifluoroanilina y dio como resultado un polvo blanco. Método B; t_R : 1,03 min. m/z : 444,11 (M-H)⁻ Masa exacta: 445,03. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,09 (d, *J*=6,8 Hz, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,91 - 4,00 (m, 1 H), 7,29 - 7,43 (m, 2 H), 7,53 (td, *J*=8,7, 5,9 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 8,17 (s a,

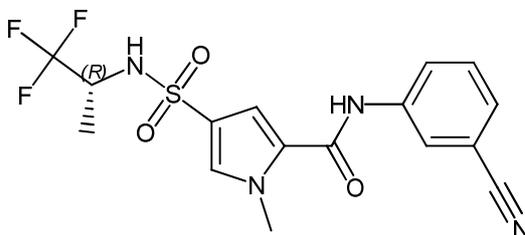
1 H), 10,14 (s a, 1 H).

Compuesto 157: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



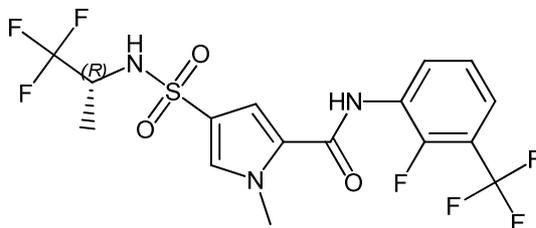
5 Se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **123** utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (580,5 mg, 4,14 mmol) en lugar de 3-cloro-4-fluoroanilina y dio como resultado el compuesto **157** como un polvo blanco (136 mg). Método B; t_R : 0,96 min. m/z : 417,13 (M-H) Masa exacta: 418,07. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,82 - 4,00 (m, 4 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,43 - 7,59 (m, 1 H), 7,65 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,96 - 8,04 (m, 1 H), 8,05 - 8,33 (m, 2 H), 10,38 (s a, 1 H).

Compuesto 158: N-(3-cianofenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



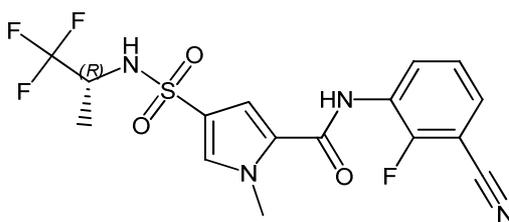
10 Al 1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (5,0 g, 15,91 mmol, preparado como en la síntesis del compuesto **122**) disuelto en dioxano (59 mL) y agua (10 mL), se añadió LiOH (2,34 g, 55,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua y se acidificó con una solución de HCl 1 N hasta obtener un pH~3. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30'.
 15 El producto se separó por filtración y se secó al vacío para obtener un sólido de color amarillo pálido del ácido 1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (3,95 g). Este ácido (700 mg, 2,33 mmol), 3-aminobenzonitrilo (347,8 mg, 2,91 mmol), HATU (1108 mg, 2,914 mmol) y DIPEA (1,2 mL, 6,99 mmol) se disolvieron en DMF (7 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió sobre 100 mL de agua-hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un eluyente en gradiente de heptano-EtOAc 100-0 -> 50-50. Se recogieron las fracciones del producto y se concentraron al vacío. El producto se cristalizó en 2-propanol, se separó por filtración y se secó al vacío, para proporcionar el compuesto **158** (518 mg) como un sólido blanco.
 20 Método B; t_R : 0,93 min. m/z : 399,1 (M-H) Masa exacta: 400,08. 1H RMN (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, J=7,04 Hz, 3 H) 3,86 - 4,00 (m, 4 H) 7,39 (d, J=1,91 Hz, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 2 H) 7,66 (d, J=1,61 Hz, 1 H) 7,99 (dt, J=7,56, 2,02 Hz, 1 H) 8,12 - 8,21 (m, 2 H) 10,35 (s, 1 H).
 25

Compuesto 159: N-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



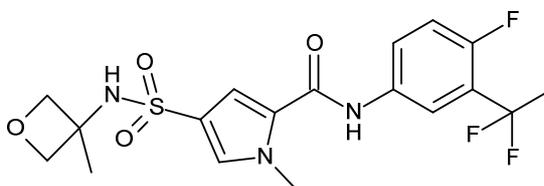
30 El compuesto **159** (582 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **158**, utilizando 3-amino-2-fluorobenzotrifluoruro (0,387 mL, 2,91 mmol) en lugar de 3-aminobenzonitrilo y dio como resultado un sólido blanco. Método B; t_R : 1,06 min. m/z : 460,1 (M-H) Masa exacta: 461,06. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 4 H), 7,37 - 7,47 (m, 2 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H), 7,88 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 8,19 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 10,21 (s, 1 H).

Compuesto 160: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **160** (202 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **158**, utilizando 3-amino-2-fluorobenzonitrilo (396,7 mg, 2,91 mmol) en lugar de 3-aminobenzonitrilo y dio como resultado un sólido blanco. Método B; t_R : 0,92 min. m/z : 417,1 (M-H). Masa exacta: 418,07. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,89 - 3,99 (m, 4 H), 7,38 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,43 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 6 7,78 (ddd, $J=7,8, 5,9, 1,5$ Hz, 1 H), 7,88 - 7,93 (m, 1 H), 8,19 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 10,26 (s, 1 H).

Compuesto **161**: N-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



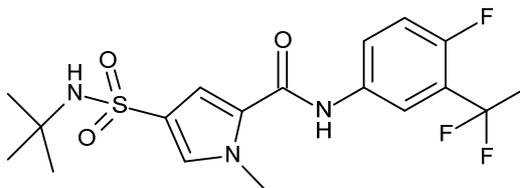
Síntesis de 2-(1,1-difluoroetil)-1-fluoro-4-nitrobenzono: Se disolvió 1-(2-fluoro-5-nitrofenil)etanona (19 g, 103,7 mmol) en diclorometano (300 mL). La mezcla se agitó a -78 °C en atmósfera de N_2 . Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (33,4 g, 207 mmol) a la mezcla con una cánula durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 16 h. La mezcla de reacción fría se vertió sobre hielo-agua (200 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (80 mL) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar un aceite amarillo (13 g).

Síntesis de 3-(1,1-difluoroetil)-4-fluoroanilina: Se disolvió 2-(1,1-difluoroetil)-1-fluoro-4-nitrobenzono (13 g, 63,37 mmol) en metanol (65 mL) y agua (65 mL). Se añadieron hierro en polvo (10,6 g) y HCl (25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, el filtrado se lavó con una solución saturada de carbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se evaporó a sequedad para proporcionar un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar un aceite amarillo (5845 mg).

Síntesis del cloruro de 5-[[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo: Se añadió 3-(1,1-difluoroetil)-4-fluoroanilina (1099,8 mg, 6,28 mmol) disuelta en tolueno (10 mL) gota a gota durante 5' a una solución de cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (1520 mg, 6,28 mmol) en tolueno (100 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos y a continuación se concentró al vacío, para proporcionar un polvo de color marrón, el cual se utilizó como tal (2566 mg). Método A; t_R : 2,01 min. m/z : 378,9 (M-H). Masa exacta: 380,02.

Se añadió 3-metiloxetan-3-amina (390 mg, 4,47 mmol) a una solución de cloruro de 5-[[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (605 mg, 1,49 mmol) en CH_3CN (50 mL) y se agitó durante 17 h. Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El polvo blanco se separó por filtración, se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C y dio como resultado el compuesto **161** (514 mg); Método A; t_R : 1,70 min. m/z : 430,1 (M-H). Masa exacta: 431,11. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 (s, 3 H), 1,95 - 2,06 (m, 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), 7,35 (d, $J=2,0$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,85 - 7,92 (m, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 2 H), 10,23 (s, 1 H).

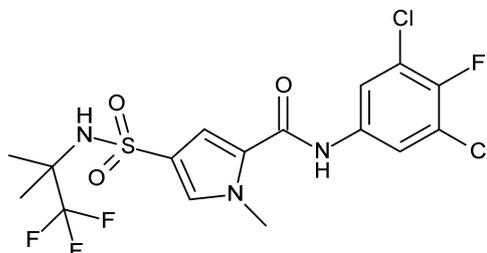
Compuesto **162**: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-N-[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



Se añadió *tert*-butilamina (400,6 mg, 5,48 mmol) a una solución de cloruro de 5-[[3-(1,1-difluoroetil)-4-fluorofenil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (622 mg, 1,53 mmol) en CH_3CN (50 mL) y se agitó durante 17 h. Se

añadió agua hasta que se inició la cristalización. El polvo blanco se separó por filtración, se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C y dio como resultado el compuesto **162** (355 mg). Método A; t_R : 1,91 min. m/z : 416,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 417,13. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 1,93 - 2,08 (m, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,11 (s, 1 H), 7,27 - 7,37 (m, 2 H), 7,52 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 1 H), 7,96 - 8,02 (m, 1 H), 10,21 (s, 1 H).

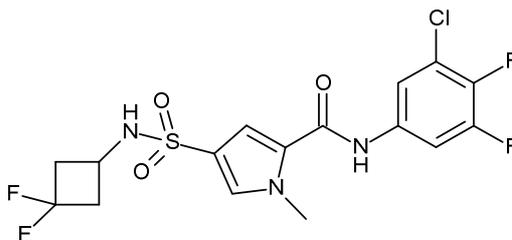
5 Compuesto **163**: *N*-(3,5-dicloro-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



10 Se añadió 3,5-dicloro-4-fluoroanilina (1534 mg, 18,52 mmol) disuelta en tolueno (10 mL) al cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (2063 mg, 8,52 mmol) en tolueno (125 mL) a reflujo y se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró mientras todavía estaba caliente y se concentró para obtener un polvo de color beis crudo (2833 mg, cloruro de 5-[(3,5-dicloro-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo), el cual se utilizó como tal. ¹H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ ppm 3,96 (s, 3 H), 7,39 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,71 - 7,77 (m, 3 H), 8,78 (s, 1 H).

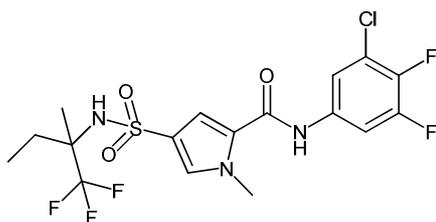
15 Se añadió 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina (692 mg, 5,45 mmol) al cloruro de 5-[(3,5-dicloro-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (700,2 mg, 1,82 mmol) y DIPEA (0,47 mL, 2,72 mmol) disueltos en CH₃CN (66 mL) y se calentaron a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1 M, 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 un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. El polvo obtenido se recristalizó en metanol (25 mL) al añadir agua y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, MeOH), para proporcionar un polvo blanco, el cual se secó al vacío a 50 °C durante 6 horas. Método A; t_R : 2,13 min. m/z : 473,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 475,01. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 6 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 6 10,30 (s, 1 H).

Compuesto **164**: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-[(3,3-difluorociclobutil)sulfamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



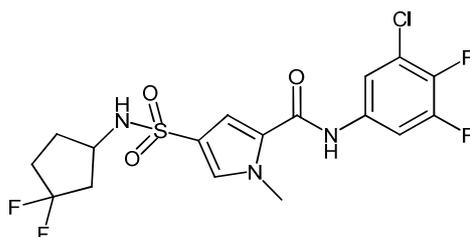
25 Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (561,7 mg, 1,15 mmol) (preparado como en la síntesis del compuesto **57**), clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina (248,5 mg, 1,73 mmol) y DIPEA (0,6 mL, 3,46 mmol) en CH₃CN (22 mL) se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron parcialmente hasta que el producto cristalizó. Los cristales blancos se separaron por filtración, se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C y dieron como resultado el compuesto **164** (175 mg). Método A; t_R : 1,86 min. m/z : 438,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 439,04. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 - 2,58 (m, 2 H), 2,72 - 2,90 (m, 2 H), 3,48 - 3,63 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,8 6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,88 (m, 3 H), 10,29 (s, 1 H). ¹H RMN (400 MHz, ACETONITRILLO-d₃) δ ppm 2,40 - 2,58 (m, 2 H), 2,74 - 2,89 (m, 2 H), 3,59 - 3,72 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 5,84 (d, J=1,0 Hz, 1 H), 7,13 3 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 1 H), 8,63 (s, 1 H).

Compuesto **165**: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[[1-metil-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (1034 mg, 12 mmol) (preparado como en la síntesis del compuesto **57**), clorhidrato de 1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-amina (754 mg, 4,25 mmol) y DIPEA (1,14 mL, 36,58 mmol) en CH₃CN (31 mL) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con HCl 1 M, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar el compuesto **165** (300,1 mg) como un sólido blanco. La mezcla racémica **165** se separó en los enantiómeros **165a** y **165b** mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, iPrOH con un 0,2% de iPrNH₂), las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo, para proporcionar **165a** (primero eluido, sólido blanco, 45 mg). Método A; t_R: 2,10 min. m/z : 472,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 473,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,45 - 1,59 (m, 1 H), 1,73 - 1,87 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H) y **165b** (segundo eluido, 40 mg, sólido blanco). Método A; t_R: 2,10 min. m/z : 472,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 473,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,46 - 1,59 (m, 1 H), 1,74 - 1,87 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

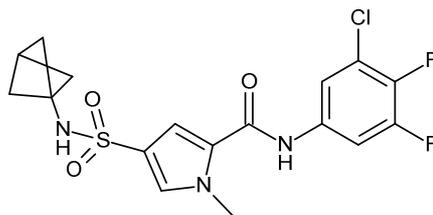
Compuesto **166**: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-[(3,3-difluorociclopentil)sulfamoil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



Una mezcla de cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (1496 mg, 3,07 mmol) (preparado como en la síntesis del compuesto **57**), clorhidrato de 3,3-difluorociclopentanamina (819 mg, 6,76 mmol) y DIPEA (0,79 mL, 4,61 mmol) en CH₃CN (23 mL) se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con HCl 1 M, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron parcialmente hasta que el producto empezó a cristalizar. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **166** (856,3 mg). Método A; t_R: 1,87 min. m/z : 452,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 453,05. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 - 1,75 (m, 1 H), 1,87 - 2,07 (m, 3 H), 2,07 - 2,23 (m, 1 H), 2,24 - 2,40 (m, 1 H), 3,55 - 3,70 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 10,31 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 198,05 °C.

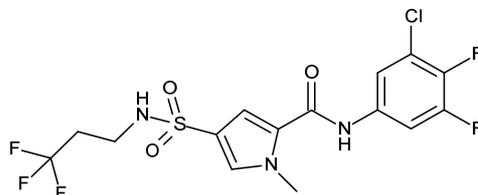
La mezcla racémica **166** se separó en los enantiómeros **166a** y **166b** mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, MeOH-iPrOH (50-50) con un 0,2% de iPrNH₂), las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. El residuo se disolvió en metanol (20 mL) y cristalizó al añadir agua. El polvo blanco se separó por filtración y se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **166a** (285,5 mg, primer enantiómero eluido) y **166b** (296 mg, segundo enantiómero eluido). Método A; t_R: 1,96 min. m/z : 452,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 453,05. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,58 - 1,73 (m, 1 H), 1,88 - 2,07 (m, 3 H), 2,07 - 2,23 (m, 1 H), 2,24 - 2,41 (m, 1 H), 3,57 - 3,69 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,87 (m, 2 H), 10,31 (s, 1 H).

Compuesto **167**: 4-(biciclo[1,1,1]pent-1-ilsulfamoil)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



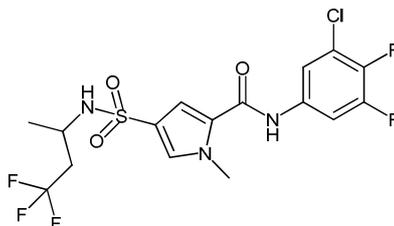
5 El compuesto **167** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **164**, utilizando el clorhidrato de biciclo[1,1,1]pentan-1-amina en lugar del clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina. Después de la cromatografía en columna, las fracciones del producto se concentraron y el residuo se disolvió en metanol caliente (25 mL). El producto cristalizó al añadir una pequeña cantidad de agua. El polvo blanco se separó por filtración y se secó al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **167** (226 mg). Método A; t_R : 1,89 min. m/z : 414,0 (M-H)⁻ 416,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 415,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,81 (s, 6 H), 2,31 (s, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 10,29 (s, 1 H).

Compuesto **168**: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(3,3,3-trifluoropropil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



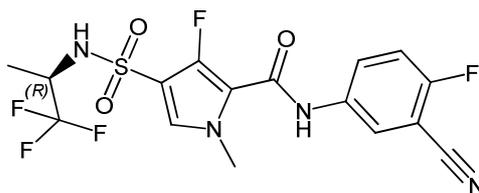
10 El compuesto **168** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **164**, utilizando 3,3,3-trifluoropropilamina en lugar del clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina, pero se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua hasta que el producto empezó a cristalizar. El polvo blanco se separó por filtración y se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C. Método A; t_R : 1,95 min. m/z : 444,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 445,03. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,40 - 2,55 (m, 2 H), 2,95 - 3,05 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,52 (t, J=5,9 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 10,31 (s, 1 H).

Compuesto **169**: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



20 El compuesto **169** se preparó de un modo similar al compuesto **164**, utilizando el clorhidrato de 4,4,4-trifluorobutan-2-amina en lugar del clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina. Se añadió agua hasta que el producto empezó a cristalizar. El polvo blanco se separó por filtración y se secó al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **169** (542 mg). Método A; t_R : 1,91 min. m/z : 458,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 459,04. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,32 - 2,47 (m, 2 H), 3,43 - 3,55 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 10,30 (s, 1 H). El compuesto racémico **169** (492 mg) se separó en los enantiómeros **169a** y **169b** mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, MeOH con 0,2% de iPrNH₂), las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en MeOH y se evaporaron de nuevo. El residuo se cristalizó en 25 mL de metanol al añadir agua, se separó por filtración y se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C para obtener unos cristales blancos, que proporcionaron el compuesto **169a** (primer enantiómero eluido, 144 mg) y **169b** (segundo enantiómero eluido, 135 mg).

Compuesto **170**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (preparado de un modo similar al descrito en la síntesis del ácido 3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico para el compuesto **74**, a partir del ácido 5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico (calentando durante 60 minutos a 80 °C en cloruro de tionilo en lugar de 30 minutos a 80 °C; 4880 mg, 19,4 mmol) se disolvió en CH₃CN (50 mL), se añadió DIPEA (10,04 mL, 58,27 mmol) seguida de (2*R*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina (3295 mg, 29,14 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción 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 sílice utilizando un gradiente desde un 5 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo como un semisólido de color marrón claro, el cual se utilizó como tal (1705 mg). Método A; t_R: 1,68 min, m/z : 345 (M-H)⁻ 347,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 346,06. Una mezcla de 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1705 mg, 4,92 mmol), LiOH (354 mg, 14,77 mmol), THF (17 mL) y agua (4 mL) se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en agua (50 mL) y la solución se neutralizó con HCl 1 M (14,77 mL, 14,77 mmol). La mezcla se extrajo con Me-THF (2x100 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el ácido 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (1533 mg) como un polvo, el cual se utilizó como tal. Método A; t_R: 0,88 m/z : 317 (M-H)⁻ Masa exacta: 318,03. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 3,88 - 4,04 (m, 1 H), 7,56 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,56 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 13,13 (s a, 1 H). El compuesto **170** (531 mg) se sintetizó de un modo similar al descrito para el compuesto **94** utilizando el ácido 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (601,7 mg 1,89 mmol) en lugar del ácido 3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (531 mg, 3,78 mmol) en lugar de 4-fluoro-3-metilanilina y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 65 °C. Las fracciones de la columna se concentraron y el residuo se cristalizó disolviéndolo en 100 mL de metanol caliente y añadiendo agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C. Método A; t_R: 1,66 min. m/z : 435 (M-H)⁻ Masa exacta: 436,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 2 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,62 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 190,99 °C.

Síntesis alternativa del compuesto **170**:

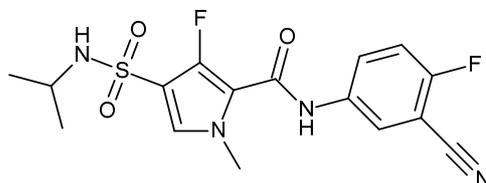
Se añadió hidruro de sodio (6,99 g, 183 mmol) en porciones al 3-fluoropirrol-2-carboxilato de etilo (23,9 g, 152 mmol) y yodometano (25,9 g, 183 mmol) en DMF (238 mL) en atmósfera de nitrógeno en un baño de hielo y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 M y se concentró. El residuo se disolvió en agua/EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en CH₃CN (150 mL), se lavó con heptano y se concentró a 60 °C y 40 mbar para proporcionar un líquido de color marrón, el cual se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 25% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar el 3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo como un aceite transparente (14,0 g). Se añadió el ácido clorosulfónico (9,97 g, 85,6 mmol) disuelto en diclorometano (50 mL) al 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 beis claro formados se separan por filtración y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C, para proporcionar el ácido 5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico (14,3 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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)⁻ Masa exacta: 251,0. Se agitó el ácido 5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico (20,3 g, 80,7 mmol) en SOCl₂ (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 el 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) y NaHCO₃ (17,7 g, 210 mmol) en acetonitrilo (150 mL) con tamices moleculares de 4A (15 g) y 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 el 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-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)⁻ Masa exacta: 346,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 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). Al 3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (10,0

g, 28,9 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (5,11 g, 37,6 mmol) disueltos en THF anhidro (200 mL) a 5 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (115,6 mL, 1 M, 115,6 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH₄Cl (250 mL) y se extrajo con EtOAc (500 mL), se diluyó con salmuera (200 mL) y se extrajo de nuevo con EtOAc (300 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 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 (300 mL) al añadir agua. Los cristales de color rosa se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C durante toda la noche. El compuesto se purificó varias veces mediante cromatografía en gel de sílice (utilizando desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano y utilizando diclorometano). El producto resultante se cristalizó una vez más con metanol caliente (500 mL) y el producto cristalizó al añadir agua. El polvo blanco se separó por filtración y se secó al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **170** (9,28 g). Método D; t_R: 1,86 min. m/z : 435,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 436,1.

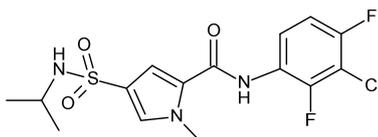
Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 192,2 °C. [α]_D²⁰ 589 = -23,2° (c 0,504% p/v, DMF).

Compuesto **171**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El intermedio 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo se preparó de un modo similar al descrito para el 3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo partiendo del ácido 5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico (1220 mg, 4,86 mmol), convirtiéndolo en el cloruro de sulfonilo con cloruro de tionilo (calentando a 80 °C durante 1 hora) y haciéndolo reaccionar con isopropilamina (1160 mg, 19,42 mmol) para proporcionar el 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1169 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3 H), 3,26 - 3,37 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 4,27 (c, J=7,2 Hz, 2 H), 7,52 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=7,3 Hz, 1 H). Método A; t_R: 1,48 min. m/z : 291 (M-H)⁻ Masa exacta: 292,09. El intermedio ácido 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **170** utilizando 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1169 mg, 4,0 mmol). La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en agua (75 mL) y se neutralizó con HCl 1 M (12,0 mL, 12,0 mmol). El producto se cristalizó y se separó por filtración. El polvo blanco se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C, para proporcionar el ácido 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico (856 mg). Método A; t_R: 0,75 min. m/z : 263,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 264,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,22 - 3,38 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 7,47 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 13,06 (s, 1 H). El compuesto **171** se preparó de un modo similar al compuesto **170** utilizando el ácido 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico (594 mg, 2,25 mmol) y dio como resultado el compuesto **171** (670 mg) como un polvo blanco. Método A; t_R: 1,59 min. m/z : 381 (M-H)⁻ Masa exacta: 382,09. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,26 - 3,42 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,48 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,32 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 204,47 °C.

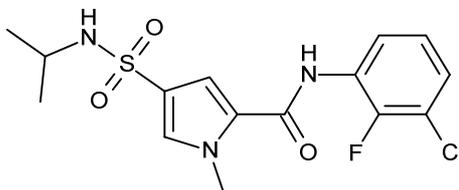
Compuesto **172**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El ácido 4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico (250 mg, 1,02 mmol) se disolvió en CH₃CN (15 mL). Se añadieron trietilamina (0,56 mL), 3-cloro-2,4-difluoroanilina (183 mg, 1,12 mmol) y HATU (463 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación a 50 °C durante 80 h y después durante 24 h a 75 °C. Se dejó que se enfriara la solución. Se evaporó el disolvente para obtener un aceite amarillo, el cual se disolvió en CH₂Cl₂/MeOH (2 mL, 95:5) y se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice utilizando un gradiente de EtOAc-heptano [desde 0/100 hasta 100/0]. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporó el disolvente para obtener una espuma estable de color marrón, la cual se disolvió en una mezcla hirviendo de éter diisopropílico (3 mL) y CH₃CN (0,5 mL). Se dejó que la solución se enfriara a la vez que se agitaba. El precipitado se separó por filtración, se lavó una vez con su propio filtrado y con éter diisopropílico (2 mL). El producto se recolectó

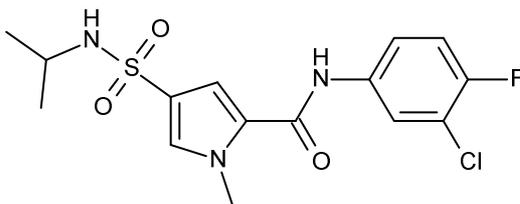
como un sólido blanco y se secó al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **172** (60 mg). Método B; t_R : 0,98 min. m/z : 390,1 (M-H) Masa exacta: 391,06. 1H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,26 (dd, $J=13,4, 6,8$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,25 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 7,48 - 7,59 (m, 2 H), 10,16 (s, 1 H).

Compuesto **173**: *N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



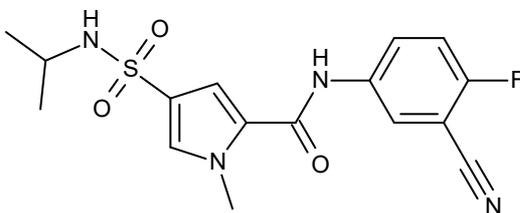
5 El ácido 4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico (0,75 g, 3,05 mmol) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (2 mL). Se añadió HATU (1,27 g, 3,35 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió DIPEA (1,31 mL, 7,61 mmol) seguida de 3-cloro-2-fluoroanilina (0,44 g, 3,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. A continuación, esta mezcla 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 residuo obtenido se cristalizó con MeOH/agua. El precipitado se recolectó sobre un filtro de vidrio y se secó en un horno de vacío a 55 °C durante 24 horas para proporcionar el compuesto **173** (477 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 0,97 min. m/z : 372,1 (M-H) Masa exacta: 373,07. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,21 - 3,30 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 7,32 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,44 (ddd, $J=8,2, 6,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,50 (ddd, $J=8,1, 6,8, 1,8$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H).

Compuesto **174**: *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



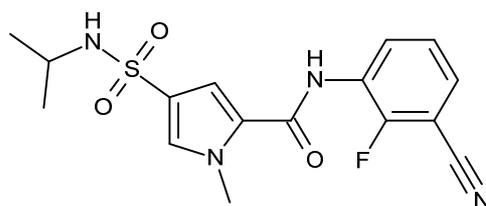
20 El compuesto **174** (681 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **173**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina (0,44 g, 3,05 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoroanilina y dio como resultado un polvo blanco. Método B; t_R : 1,02 min. m/z : 372,1 (M-H) Masa exacta: 373,07. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,20 (s a, 1 H), 7,32 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,55 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,66 (ddd, $J=9,0, 4,2, 2,6$ Hz, 1 H), 8,02 (dd, $J=6,8, 2,6$ Hz, 1 H), 10,22 (s a, 1 H).

Compuesto **175**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



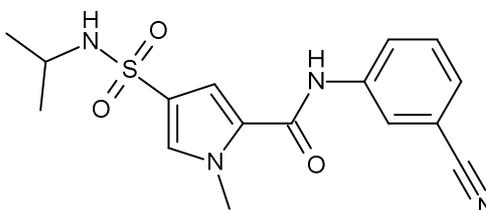
25 El compuesto **175** (576 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **173**, utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (0,41 g, 3,05 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoroanilina y dio como resultado un polvo blanco. Método B; t_R : 0,91 min. m/z : 363,2 (M-H) Masa exacta: 364,10. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,18 - 3,29 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,22 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,49 - 7,56 (m, 1 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,89 - 8,10 (m, 1 H), 8,15 - 8,27 (m, 1 H), 10,37 (s a, 1 H).

30 Compuesto **176**: *N*-(3-ciano-2-fluorofenil)-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



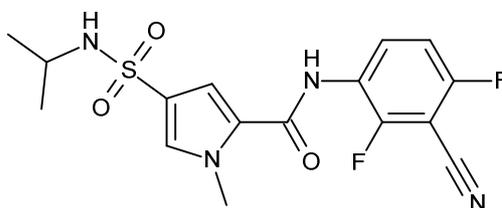
5 El compuesto **176** (294 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **173**, utilizando 3-ciano-2-fluoroanilina (0,41 g, 3,05 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoroanilina y dio como resultado un polvo blanco. Método B; t_R : 0,85 min. m/z : 363,1 (M-H) Masa exacta: 364,10. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H), 3,18 - 3,30 (m, 1 H), 3,79 - 3,97 (m, 3 H), 7,22 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 1 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 1 H), 7,83 - 7,98 (m, 1 H), 10,25 (s a, 1 H).

Compuesto 177: N-(3-ciano-fenil)-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



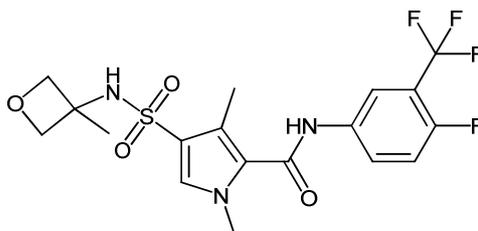
10 El compuesto **177** (629 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **173**, utilizando 3-aminobenzonitrilo (0,36 g, 3,05 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoroanilina y dio como resultado un polvo blanco. Método A; t_R : 1,49 min. m/z : 345,1 (M-H) Masa exacta: 346,11. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,21 (s a, 1 H), 7,36 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,61 (m, 3 H), 7,94 - 8,04 (m, 1 H), 8,11 - 8,26 (m, 1 H), 10,34 (s a, 1 H).

Compuesto 178: N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **178** (244 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **173**, utilizando 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo (0,47 g, 3,05 mmol) en lugar de 3-cloro-2-fluoroanilina y dio como resultado un polvo blanco. Método B; t_R : 0,89 min. m/z : 381,1 (M-H) Masa exacta: 382,09. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,22 (d, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,32 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,45 (td, $J=8,9$, 1,5 Hz, 1 H), 7,56 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,94 (td, $J=8,9$, 6,2 Hz, 1 H), 10,25 (s a, 1 H).

20 Compuesto 179: N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1,3-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

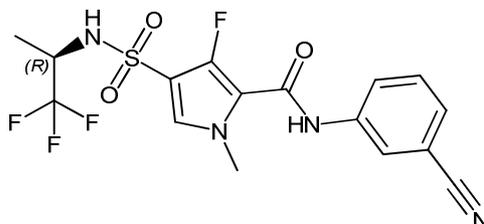


25 El compuesto **179** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **144** utilizando 3-metil-3-oxetanamina (2,29 g, 26,3 mmol) en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en el Paso 2 y, en el Paso 4, el ácido 1,3-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (155 mg, 0,54 mmol), 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina (0,2 g, 1,08 mmol) y HATU (0,25 g, 0,65 mmol) se disolvieron en DMF (0,72 mL) que contenía DIPEA (0,23 mL, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 42 horas y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 10

hasta un 70%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener un aceite de color amarillo claro. El aceite amarillo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 40 hasta un 70%) para proporcionar el compuesto **179** (93 mg) como un polvo blanco, el cual se secó en un horno de vacío a 50 °C. Método B; t_R : 0,97 min. m/z : 448,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 449,10. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,54 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,13 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,63 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,48 (s, 1 H), 7,52 (t, $J=9,8$ Hz, 1 H), 7,89 - 8,00 (m, 2 H), 8,20 (dd, $J=6,6, 2,6$ Hz, 1 H), 10,42 (s, 1 H).

5

Compuesto **180**: *N*-(3-cianofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **180** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **170**, utilizando 3-aminobenzonitrilo (138 mg, 1,16 mmol) en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. Las fracciones de la columna se concentraron y el residuo se cristalizó disolviéndolo en 10 mL metanol caliente y añadiendo agua. Los cristales se separaron por filtración y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C para proporcionar un polvo blanco (121 mg). Método A; t_R : 1,72 min. m/z : 417,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 418,07. ¹H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 3 H), 7,89 - 7,96 (m, 1 H), 8,14 (d, $J=1,1$ Hz, 1 H), 8,64 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 10,40 (s, 1 H).

10

15

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



El compuesto **181** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **180**, utilizando 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo (143 mg, 0,928 mmol) en lugar de 3-aminobenzonitrilo y dio como resultado un polvo blanco (79 mg). Método A; t_R : 1,77 min. m/z : 453,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 454,05. ¹H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 1 H), 7,59 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 7,98 - 8,08 (m, 1 H), 8,66 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 10,06 (s, 1 H).

20

Compuesto **182**: *N*-(3-ciano-2-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

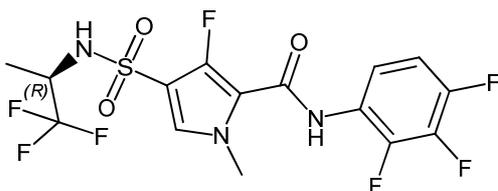
25



El compuesto **182** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **180**, utilizando 3-amino-2-fluorobenzonitrilo (127,5 mg, 0,936 mmol) en lugar de 3-aminobenzonitrilo y dio como resultado un polvo blanco (66 mg). Método A; t_R : 1,78 min. m/z : 435,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 436,06. ¹H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) 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 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 7,78 (ddd, $J=7,8, 5,9, 1,6$ Hz, 1 H), 8,03 (td, $J=8,0, 1,6$ Hz, 1 H), 8,66 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 10,06 (s, 1 H).

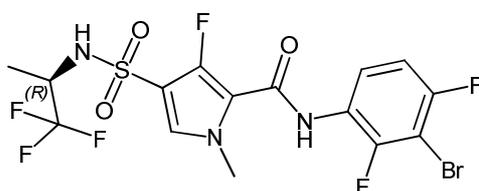
30

Compuesto **183**: 3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-*N*-(2,3,4-trifluorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



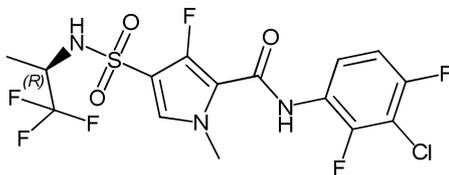
- 5 El compuesto **183** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **180**, utilizando 2,3,4-trifluoroanilina (136,8 mg, 0,911 mmol) en lugar de 3-aminobenzonitrilo y dio como resultado un polvo blanco (79 mg). Método A; t_R : 1,89 min. m/z : 446,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 447,05. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,56 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,61 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 9,93 (s, 1 H).

Compuesto **184**: N-(3-bromo-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



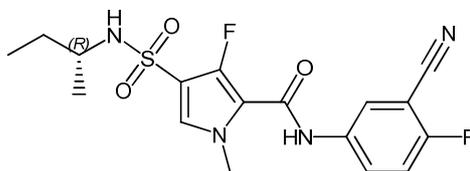
- 10 El compuesto **184** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **180**, utilizando 3-bromo-2,4-difluoroanilina (194,9 mg, 0,937 mmol) en lugar de 3-aminobenceno y dio como resultado un polvo blanco (115 mg). Método A; t_R : 1,98 min. m/z : 508,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 506,97. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,90 - 4,04 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 1 H), 7,56 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 1 H), 8,61 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 9,86 (s, 1 H).

15 Compuesto **185**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



- 20 El compuesto **185** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **180**, utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina (150,9 mg, 0,923 mmol) en lugar de 3-aminobenceno y dio como resultado un polvo blanco (115 mg). Método A; t_R : 1,97 min. m/z : 462,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 463,02. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,76 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,98 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,31 - 1,40 (m, 2 H), 3,01 - 3,18 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,27 (c, J=7,2 Hz, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H). Al 3-fluoro-1-metil-4-((1R)-1-metilpropil)sulfamoil)pirrol-2-carboxilato de etilo (354 mg, 1,156 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (201,7 mg, 1,483 mmol) en THF anhidro (20 mL) a 0 °C, se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio en THF (4,62 mL, 4,62 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH₄Cl (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

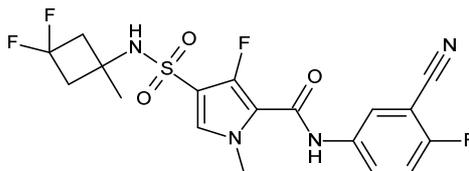
Compuesto **186**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-((1R)-1-metilpropil)sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



- 25 El intermedio 3-fluoro-1-metil-4-((1R)-1-metilpropil)sulfamoil)pirrol-2-carboxilato de etilo se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **170** utilizando el ácido 5-etoxicarbonil-4-fluoro-1-metilpirrol-3-sulfónico (541,4 mg, 2,155 mmol), convirtiéndolo en el cloruro de sulfonilo correspondiente con cloruro de tionilo (calentando a 80 °C durante 90') y haciéndolo reaccionar con (R)-(-)-2-aminobutano (238,8 mg, 3,233 mmol) para proporcionar el 3-fluoro-1-metil-4-((1R)-1-metilpropil)sulfamoil)pirrol-2-carboxilato de etilo (354 mg) como un polvo blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,76 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,98 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 1,31 - 1,40 (m, 2 H), 3,01 - 3,18 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 4,27 (c, J=7,2 Hz, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 2 H). Al 3-fluoro-1-metil-4-((1R)-1-metilpropil)sulfamoil)pirrol-2-carboxilato de etilo (354 mg, 1,156 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (201,7 mg, 1,483 mmol) en THF anhidro (20 mL) a 0 °C, se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio en THF (4,62 mL, 4,62 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH₄Cl (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

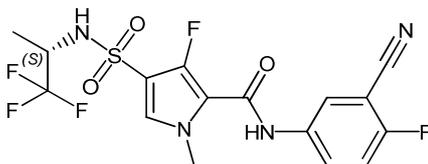
con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo (disuelto en 1 mL de DMF) se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo sólido se cristalizó en 50 mL de metanol caliente al añadir agua. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C durante toda la noche, para proporcionar el compuesto **186** (306 mg). Método A; t_R : 1,83 min. m/z : 395,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 396,11. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 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), 3,06 - 3,20 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,47 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 7,96 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Hz, 1 H), 8,17 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 10,31 (s, 1 H).

10 Compuesto **187**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-3-fluoro-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



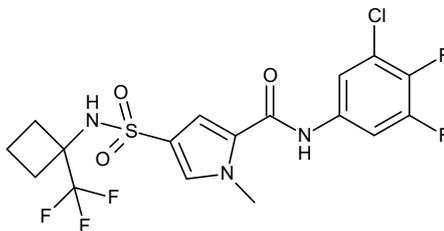
15 El compuesto **187** (290 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **186**, utilizando el clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina (509,4 mg, 3,232 mmol) en lugar de (*R*)-(-)-2-aminobutano y dio como resultado un polvo blanco. Método A; t_R : 1,84 min. m/z : 443,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 444,09. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,42 (s, 3 H), 2,47 - 2,62 (m, 2 H), 2,80 - 2,97 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,96 (ddd, $J=9,2, 5,0, 2,8$ Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H).

Compuesto **188**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



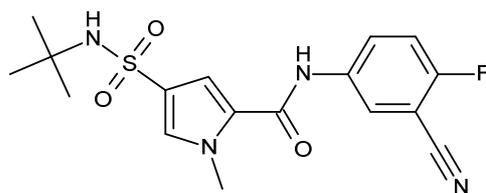
20 El compuesto **188** (409 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **186**, utilizando (2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-amina en lugar de (*R*)-(-)-2-aminobutano y dio como resultado un polvo blanco. Método A; t_R : 1,89 min. m/z : 435,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 436,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,05 (m, 1 H), 7,50 - 7,59 (m, 2 H), 7,96 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,9$ Hz, 1 H), 8,17 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 8,62 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: máximo a 190,92 °C.

25 Compuesto **189**: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



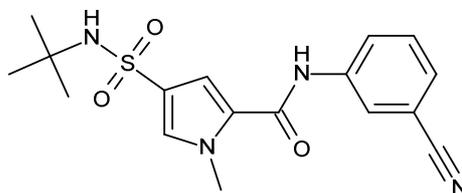
30 El cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (470,2 mg, 0,966 mmol), 1-trifluorometilciclobutan-1-amina (268,7 mg, 1,932 mmol) y DIPEA (0,518 mL, 2,99 mmol) se disolvieron en CH₃CN y se calentaron a reflujo durante todo el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con HCl 1 M, 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 un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar un polvo de color beis. Este polvo se volvió a purificar mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN), para proporcionar un polvo blanco, el cual se secó al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **189** (32,9 mg). Método B; t_R : 1,18 min. m/z : 470,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 471,04. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,71 - 1,87 (m, 2 H), 2,24 - 2,36 (m, 2 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 7,37 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,76 - 7,87 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H).

Compuesto **190**: 4-(*terc*-butilsulfamoil)-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



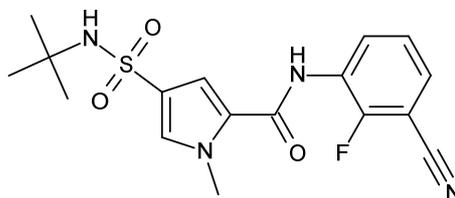
El 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5 g, 1,04 mmol) se disolvió en acetonitrilo (100 mL). A esto, se añadió diisopropiletilamina (9,06 mL, 52,6 mmol) seguida de *tert*-butilamina (3,23 g, 44,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (250 mL) y 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 un polvo de 4-(*tert*-butilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo, el cual se utilizó como tal (6,07 g). Método B; t_R : 1,52 min. m/z : 273,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 274,10. ¹H RMN (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13 (s, 9 H), 3,77 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,60 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H). El 4-(*tert*-butilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (11,269 g, 41,077 mmol) se disolvió en THF (120 mL). A esto, se añadió hidróxido de litio (1,476 g, 1,5 eq) en agua destilada (16 mL) y se obtuvo una mezcla turbia. A continuación, se añadió MeOH (6 mL) y la mezcla se volvió transparente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas. A continuación, se concentró hasta que quedó agua y se añadió agua destilada (30 mL). La mezcla se neutralizó utilizando una cantidad exacta de ácido clorhídrico (1 M / ac / 61,6 mL, 61,62 mmol). La mezcla resultante se extrajo utilizando 2-metiltetrahidrofurano. Los extractos combinados se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el ácido 4-(*tert*-butilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico como un polvo blanco, el cual se utilizó sin purificaciones adicionales para el siguiente paso (10,62 g). Método B; t_R : 0,83 min. m/z : 258,9 (M-H)⁺ Masa exacta: 260,08. El compuesto **190** (2140 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **158** utilizando 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (1348 mg, 9,604 mmol) y ácido 4-(*tert*-butilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico, se agitó a 50°C en lugar de a temperatura ambiente y dio como resultado un sólido blanco. Método B; t_R : 0,96 min. m/z : 377,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 378,12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H) 3,91 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,34 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 2 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,22 (dd, $J=5,83, 2,75$ Hz, 1 H) 10,34 (s, 1 H).

Compuesto 191: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-*N*-(3-cianofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



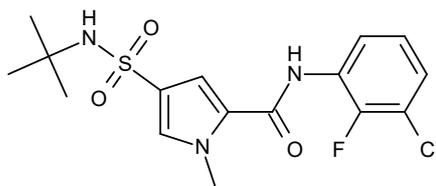
El compuesto **191** (758 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **190** utilizando 3-aminobenzonitrilo (458,4 mg, 3,84 mmol) en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo y dio como resultado un sólido blanco. Método B; t_R : 0,92 min. m/z : 359,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 360,13. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (s, 9 H) 3,92 (s, 3 H) 7,13 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 3 H) 7,99 (d, $J=7,04$ Hz, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).

Compuesto 192: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-*N*-(3-ciano-2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



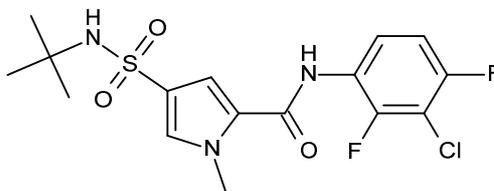
El compuesto **192** (733 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **190** utilizando 3-amino-2-fluorobenzonitrilo (522,9 mg, 3,842 mmol) en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo y dio como resultado un sólido blanco. Método B; t_R : 0,90 min. m/z : 377,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 378,12. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (s, 9 H) 3,89 (s, 3 H) 7,15 (s, 1 H) 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H) 7,42 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H) 7,55 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 7,77 (ddd, $J=7,7, 5,9, 1,8$ Hz, 1 H) 7,90 (td, $J=7,90, 1,5$ Hz, 1 H) 10,23 (s, 1 H).

Compuesto 193: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-*N*-(3-cloro-2-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



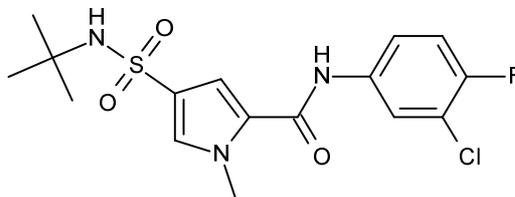
5 El compuesto **193** (787 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **190** utilizando 3-cloro-2-fluoroanilina (0,435 mL, 3,84 mmol) y dio como resultado un sólido blanco. Método B; t_R : 1,02 min. m/z : 386,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 387,08. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (s, 9 H) 3,89 (s, 3 H) 7,14 (s, 1 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H) 7,32 (d, $J=1,76$ Hz, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 10,10 (s, 1 H).

Compuesto **194**: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-*N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



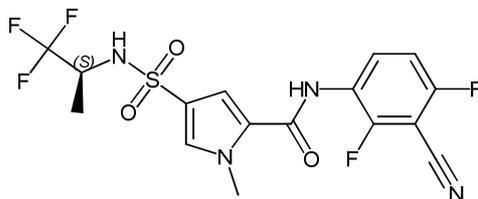
10 El compuesto **194** (708 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **190** utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina (628,3, 3,84 mmol) y dio como resultado un sólido blanco. Método B; t_R : 1,03 min. m/z : 404,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 405,07. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (s, 9 H) 3,89 (s, 3 H) 7,15 (s, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H) 10,11 (s, 1 H).

Compuesto **195**: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **195** (705 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **190** utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina (559,2 mg, 3,842 mmol) y dio como resultado un sólido blanco. Método A; t_R : 1,95 min. m/z : 386,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 387,08. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 3,91 (s, 3 H), 7,12 (s, 1 H), 7,32 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,39 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 1 H), 8,02 (dd, $J=6,8, 2,6$ Hz, 1 H), 10,19 (s, 1 H).

20 Compuesto **196**: *N*-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-((1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

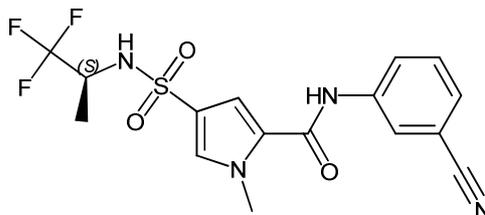


25 El 1-metil-4-[[*(1S)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (0,7 g, 2,23 mmol) se disolvió en THF (10 mL) en atmósfera de nitrógeno. A esto, se añadió 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo (0,45 g, 2,9 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua a la vez que se agitaba en atmósfera de nitrógeno. A esto, se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio 1 M en tolueno (6,68 mL, 6,68 mmol) durante un periodo de 10 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a la vez que se siguió enfriando. La mezcla se desactivó con cloruro de amonio saturado (25 mL) y la mezcla resultante se extrajo utilizando EtOAc (3 x 25 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se disolvió en 2 mL de diclorometano y esto se añadió a un lecho de sílice seca. Esto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (desde 100:0 hasta 0:100). Las fracciones

deseadas se recolectaron y se concentraron al vacío para proporcionar un polvo. Este polvo se recristalizó con MeOH/agua. Los cristales obtenidos se recolectaron sobre un filtro, se lavaron con agua y a continuación con éter diisopropílico y se secaron al vacío a 55 °C durante 24 horas para proporcionar *N*-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[[[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida (563 mg) como un polvo. Método A; t_R : 1,75 min. m/z : 435,0 (M-H) Masa exacta: 436,06. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 3,80 - 4,06 (m, 4 H), 7,36 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,40 - 7,51 (m, 1 H), 7,66 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,85 - 8,02 (m, 1 H), 8,54 (s a, 1 H), 10,14 (s a, 1 H).

5

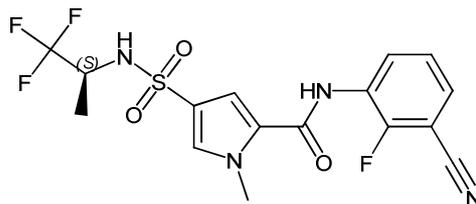
Compuesto 197: *N*-(3-cianofenil)-1-metil-4-[[[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **197** (697,6 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **196** utilizando 3-aminobenzonitrilo (342 mg, 2,895 mmol) en lugar de 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo y dio como resultado *N*-(3-cianofenil)-1-metil-4-[[[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida como un sólido. Método B; t_R : 0,93 min. m/z : 399,1 (M-H) Masa exacta: 400,08. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H) 3,93 (s, 4 H) 7,39 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 2 H) 7,65 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H) 7,99 (dt, $J=6,9, 2,3$ Hz, 1 H) 8,20 (s a, 1 H) 8,17 - 8,20 (m, 1 H) 10,35 (s a, 1 H).

15

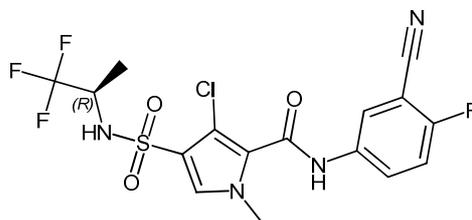
Compuesto 198: *N*-(3-ciano-2-fluorofenil)-1-metil-4-[[[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



20 El compuesto **198** (691 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **196**, utilizando 3-amino-2-fluoro-benzonitrilo (394 mg, 2,895 mmol) en lugar de 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo y dio como resultado un sólido. Método B; t_R : 0,91 min. m/z : 417,1 (M-H) Masa exacta: 418,07. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 - 1,18 (m, 3 H), 3,84 - 4,03 (m, 4 H), 7,38 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,42 (t, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,66 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,77 (ddd, $J=7,6, 6,0, 1,5$ Hz, 1 H), 7,91 (td, $J=7,8, 1,5$ Hz, 1 H), 7,99 - 9,14 (m, 1 H), 10,26 (s a, 1 H).

20

Compuesto 199: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



25

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-1*H*-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). 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) δ 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

30

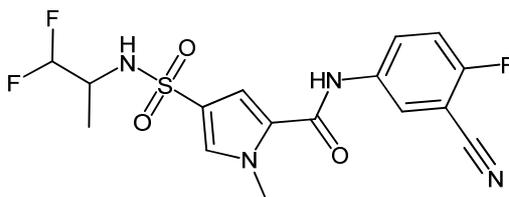
35

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) δ ppm 3,94 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 7,46 (s, 1 H). En un tubo para microondas, el 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,51 mmol) se disolvió en acetonitrilo (10 mL). A esto, se añadió DIPEA (1,42 mL, 0,75 g/mL, 8,27 mmol) seguida de (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (0,94 g, 8,27 mmol) y tamices moleculares, el tubo se cerró y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró y el aceite pegajoso de color marrón resultante se disolvió en diclorometano (50 mL), se lavó con HCl (1 N, 2 x 10 mL) y salmuera (5 mL) y se secó con sulfato de sodio. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color marrón. El aceite de color marrón se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100%) para obtener el 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (660 mg) como un polvo blanco, el cual se utilizó como tal. Método B; t_R: 0,88 min. m/z : 347 (M-H)⁻ Masa exacta: 348,02. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,89 - 4,02 (m, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 8,51 (d, J=8,8 Hz, 1 H). El 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (660 mg, 1,89 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (332 mg, 2,37 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tetrahidrofurano (5,46 mL, 5,46 mmol, 1 M) durante un periodo de 2 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 2 minutos a la vez que se siguió enfriando. La mezcla se desactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 mL) y la mezcla resultante se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un polvo de color rojo. El residuo obtenido se lavó disgregándolo en una mezcla a reflujo de CH₂Cl₂/EtOAc/metanol (10/5/5 mL). El sólido se filtró para obtener un polvo de color rosa oscuro, el cual se recristalizó en metanol/agua (7/0,5 mL) para obtener el compuesto **199** como un polvo (325 mg). Método B; t_R: 0,99 min. m/z : 451,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 452,03. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,51 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,68 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 190,1 °C.

Procedimiento alternativo para la síntesis de 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo

El 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,68 mmol) se disolvió 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 NaHCO₃ (926 mg, 11,0 mmol). El recipiente se cerró y se agitó durante toda la noche a 80 °C. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc, para obtener el 3-cloro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1,04 g) como un polvo blanco.

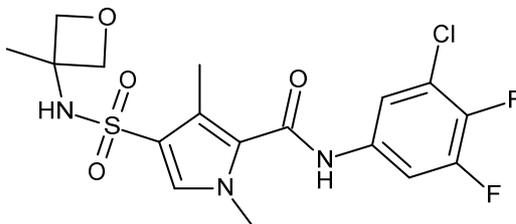
Compuesto **200**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[[2,2-difluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



Se añadió 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (5,62 g, 41,3 mmol) a una solución de cloruro de 4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carbonilo (descrito en la síntesis del compuesto **3**) (10 g, 41,3 mmol) en tolueno (300 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas y se filtró en caliente. El filtrado se concentró a sequedad para obtener un polvo amarillo, el cual se secó durante todo el fin de semana al vacío. El polvo amarillo se lavó disgregándolo en acetato de etilo caliente (50 mL), se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró 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 el cloruro de 5-[[3-ciano-4-fluorofenil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (5,05 g) como un polvo blanquecino. El cloruro de 5-[[3-ciano-4-fluorofenil]carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (1,00 g, 2,93 mmol) se disolvió en una solución de 1,1-difluoropropan-2-amina (417 mg, 4,39 mmol, sintetizada de acuerdo con la Solicitud Internacional de PCT 2012049277) en THF (17 mL) anhidrizado con tamices moleculares y se agitó a 60 °C durante 20 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó el filtrado a sequedad. El residuo se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 10 hasta un 70%) para proporcionar el compuesto **200** crudo como un polvo blanco. El compuesto **200** se purificó mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, MeOH con un 0,2% de iPrNH₂), las fracciones deseadas se recolectaron, se evaporaron, se disolvieron en metanol y se evaporaron de nuevo, para proporcionar el compuesto **200a** (192 mg) como un polvo blanco. Método A; t_R: 1,67 min. m/z : 399,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 400,08. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 5,90 (td, J=56,1, 2,6 Hz, 1 H), 7,36

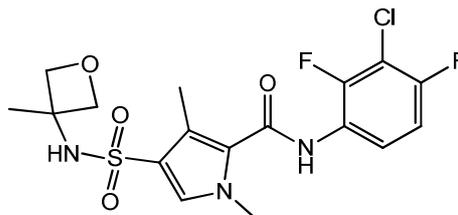
(d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,83 (s a, 1 H), 8,01 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,6$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H). Y el compuesto **200b** (190 mg) como un polvo blanco. Método A; t_R : 1,67 min. m/z : 399,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 400,08. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,42 - 3,57 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 5,90 (td, $J=56,1, 2,6$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,77 (s a, 1 H), 8,01 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,9$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J=5,9, 2,6$ Hz, 1 H), 10,37 (s a, 1 H).

Compuesto **201**: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



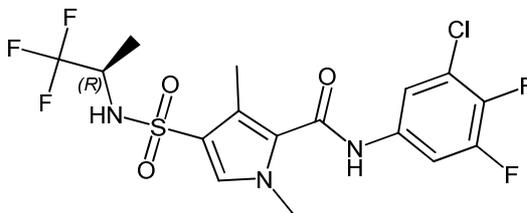
El compuesto **201** (69 mg) se preparó como un polvo blanco de un modo similar al descrito para el compuesto **179**, utilizando 3-cloro-4,5-difluoroanilina (0,18 g, 1,08 mmol) en lugar de 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina. La reacción se agitó a 50 °C durante 92 horas. Método B; t_R : 0,98 min. m/z : 432,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 433,07. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 4,12 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,61 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,49 (s, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 2 H), 7,93 (s a, 1 H), 10,40 (s a, 1 H).

Compuesto **243**: *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

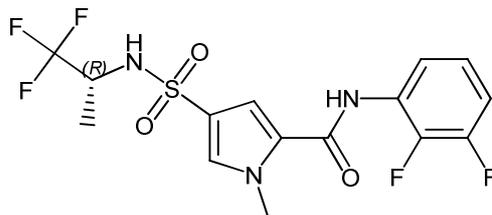


El ácido 1,3-dimetil-4-(*N*-(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxílico (500 mg, 1,73 mmol), 3-cloro-2,4-difluoroanilina (0,57 g, 3,47 mmol) y HATU (0,88 g, 2,31 mmol) se disolvieron en DMF (2 mL) que contenía DIPEA (0,69 mL, 3,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 28 horas y a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 10 hasta un 70%). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener un aceite de color marrón claro, el cual solidificó al dejarlo en reposo. El sólido se recristalizó en etanol (5 mL) para obtener un sólido blanco, el cual se filtró y se lavó con etanol (1 mL). El sólido blanco se secó durante toda la noche al vacío, para proporcionar el compuesto **243** (318 mg) como un sólido blanquecino. Método D; t_R : 1,73 min. m/z : 432,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 433,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,52 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,11 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,61 (d, $J=5,9$ Hz, 2 H), 7,35 (td, $J=9,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,67 (td, $J=8,7, 5,8$ Hz, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 10,03 (s a, 1 H).

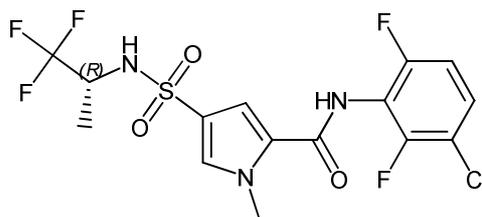
Compuesto **202**: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



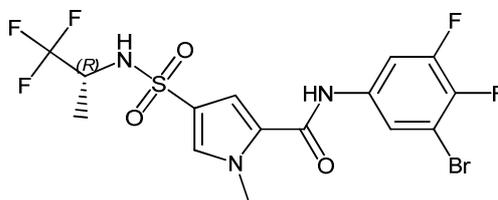
El compuesto **202** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **144**. En el Paso 4, se utilizó el ácido 1,3-dimetil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (260 mg, 0,83 mmol) y se utilizó 3-cloro-4,5-difluoroanilina (0,27 g, 1,65 mmol) en lugar de 3,4-difluoroanilina. La reacción se llevó a cabo a 50 °C durante 92 horas. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron para obtener un polvo, el cual se recristalizó en CH_2Cl_2 . Los cristales blancos se filtraron, se lavaron con CH_2Cl_2 y se secaron durante toda la noche en un horno de vacío a 50 °C para obtener un sólido blanco (170 mg). Método B; t_R : 1,12 min. m/z : 458,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 459,04. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,72 (s, 3 H), 3,78 - 3,90 (m, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,66 - 7,84 (m, 2 H), 8,18 (s a, 1 H), 10,39 (s, 1 H).

Compuesto 203: N-(2,3-difluorofenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

En un matraz de fondo redondo de 100 mL provisto de una barra agitadora magnética, se añadieron 1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (0,9 g, 2,86 mmol), THF anhidro (40 mL) y 2,3-difluoroanilina (490 mg, 3,72 mmol). El vial se selló y se introdujo en un baño de hielo-agua y a este se le añadió LHMDS (8,6 mL de una solución 1 M en THF/etilbenceno) lentamente con una jeringa (tasa de aproximadamente 2 mL/min). Se observó conversión en el producto después de 30 min a 0 °C. Se añadió cloruro de amonio ac. sat. para desactivar la reacción. Esta se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (sulfato de magnesio), se separó el sólido mediante filtración y los disolventes del filtrado se eliminaron a presión reducida. El crudo se purificó parcialmente mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente de heptano a acetato de etilo. El disolvente de las mejores fracciones se eliminó a presión reducida y el compuesto se recrystalizó en éter/heptano para obtener el compuesto **203** como un sólido blanco (395 mg). Método A; t_R : 1,75 min. m/z : 410,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 411,07. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,10 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,85 - 4,00 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,16 - 7,40 (m, 4 H), 7,65 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,17 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 10,15 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 157,94 °C.

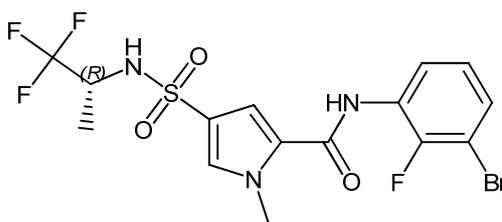
Compuesto 204: N-(3-cloro-2,6-difluorofenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

El compuesto **204** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **203** utilizando 3-cloro-2,6-difluoroanilina (627,7 mg, 3,72 mmol) y el crudo se recrystalizó en éter diisopropílico/heptano para obtener un sólido blanco (423 mg). Método A; t_R : 1,79 min. m/z : 444,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 445,03. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,12 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,84 - 4,01 (m, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 (t, J=8,8 Hz, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 8,21 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 10,17 (s, 1 H).

Compuesto 205: N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

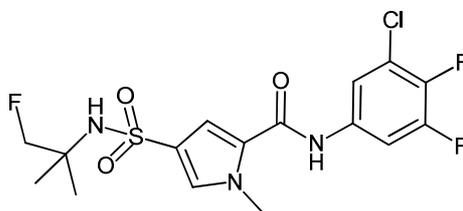
El compuesto **205** (893 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **158** utilizando 3-bromo-4,5-difluoroanilina (970 mg, 4,663 mmol) en lugar de 3-aminobenzonitrilo y agitando a 60 °C durante 18 h. El residuo obtenido se calentó con CH₂Cl₂/heptanos y el sólido blanco se recolectó por filtración. Método A; t_R : 1,79 min. m/z : 489,9 (M-H)⁺ Masa exacta: 488,98. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,84 - 3,99 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,67 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,80 - 7,93 (m, 2 H), 8,19 (s a, 1 H), 10,30 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 196,72 °C.

Compuesto 206: N-(3-bromo-2-fluorofenil)-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



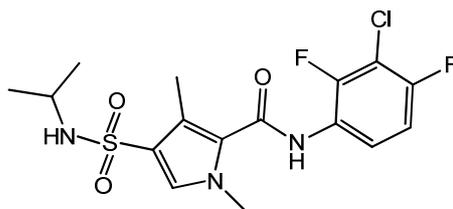
El compuesto **206** (637 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **158** utilizando 3-bromo-2-fluoroanilina (886 mg, 4,663 mmol) en lugar de 3-aminobenzonitrilo y agitando a 60 °C durante 18 h. El residuo se calentó con heptano y, al añadir 1 gota de EtOAc, tuvo lugar la precipitación. El sólido blanco se separó por filtración y se secó al vacío. Método A; t_R : 1,88 min. m/z : 470,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 470,99. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,85 - 4,00 (m, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 7,18 (td, J=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 7,65 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,17 (s a, 1 H), 10,11 (s a, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300°C a 10 °C/min: máximo a 216,73 °C.

Compuesto **207**: N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-4-[(2-fluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



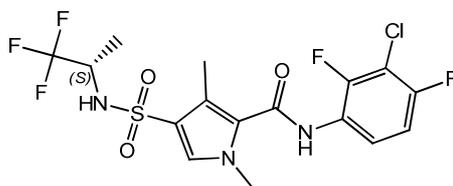
El cloruro de 5-[(3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (212,7 mg, 0,437 mmol) [112433-52-0], el clorhidrato de 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina (69,7 mg, 0,546 mmol) y Et₃N (0,152 mL, 1,09 mmol) se disolvieron en CH₃CN (35,4 mL, 678,73 mmol), se agitaron durante toda la noche y se concentraron. El residuo se disolvió en DMF (2 mL) y se purificó mediante cromatografía en columna de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron. El residuo se cristalizó en metanol (10 mL) al añadir agua. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **207** (93 mg). Método A; t_R : 2,02 min. m/z : 422,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 423,06. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (d, J=1,8 Hz, 6 H), 3,91 (s, 3 H), 4,23 (d, J=1,0 Hz, 2 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,58 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 2 H), 10,29 (s, 1 H).

Compuesto **208**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **208** se preparó a partir del 4-[*tert*-butoxicarbonil(isopropil)sulfamoil]-1,3-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo y 3-cloro-2,4-difluoroanilina utilizando LiHMDS en THF y a continuación se eliminó la protección Boc mediante el tratamiento con HCl en iPrOH/CH₂Cl₂, para proporcionar el compuesto **208** (266 mg). Método B; t_R : 1,02 min. m/z : 404,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 405,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 2,34 (s, 3 H), 3,14 - 3,25 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 7,20 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,35 (td, J=9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 7,66 (td, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 9,99 (s, 1 H).

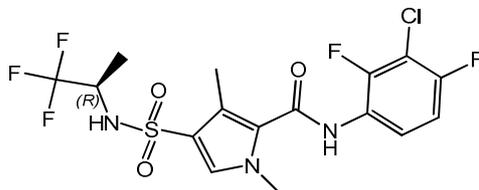
Compuesto **209**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **209** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **146**, utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. El compuesto **209** se recrystalizó en EtOH, para proporcionar un polvo

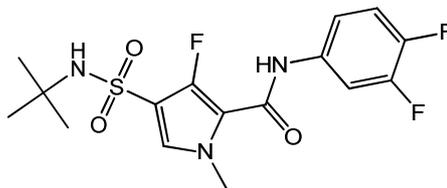
blanco (211 mg). Método D; t_R : 1,97 min. m/z : 458,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 459,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,76 - 3,90 (m, 1 H), 7,36 (td, $J=9,0$, 2,0 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,66 (td, $J=8,7$, 5,8 Hz, 1 H), 8,16 (d a, $J=7,3$ Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

5 Compuesto 210: *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1,3-dimetil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilsulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **210** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **144** utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. El sólido obtenido se recrystalizó en etanol (5 mL) para proporcionar el compuesto **210** (206 mg) como un sólido blanco. Método D; t_R : 1,97 min. m/z : 458,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 459,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,11 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,76 - 3,89 (m, 1 H), 7,36 (td, $J=9,0$, 2,0 Hz, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,66 (td, $J=8,7$, 5,7 Hz, 1 H), 8,16 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H), 10,02 (s, 1 H).

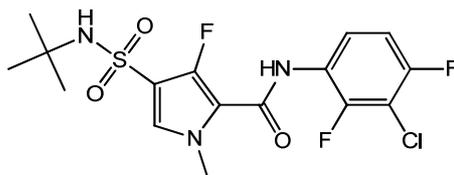
Compuesto 211: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **211** (516 mg, cristales blancos) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **214**, utilizando 3,4-difluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo.

Método D; t_R : 1,96 min. m/z : 388,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 389,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (s, 9 H), 3,79 (s, 3 H), 7,35 - 7,48 (m, 4 H), 7,77 - 7,86 (m, 1 H), 10,19 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a: 184,9 °C.

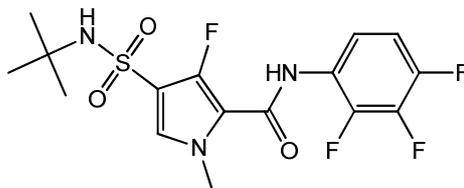
Compuesto 212: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-*N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



20 El compuesto **212** (396 mg, cristales blancos) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **214**, utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. Método D; t_R : 2,05 min. m/z : 422,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 423,1.

25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (s, 9 H), 3,80 (s, 3 H), 7,34 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,45 - 7,50 (m, 2 H), 7,60 - 7,70 (m, 1 H), 9,80 (s a, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a: 230,3 °C.

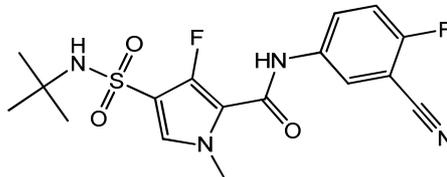
Compuesto 213: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-fluoro-1-metil-*N*-(2,3,4-trifluorofenil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



30 El compuesto **213** (25 mg, cristales blancos) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **214**, utilizando 2,3,4-trifluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo.

Método D; t_R : 1,97 min. m/z : 406,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 407,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (s, 9 H), 3,80 (s, 3 H), 7,27 - 7,39 (m, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 3 H), 9,85 (s a, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a: 223,3 °C.

Compuesto 214: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

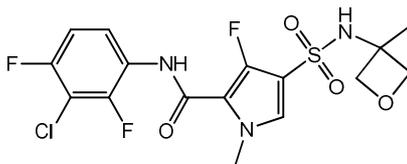


5

Una mezcla de 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (purificado mediante cromatografía en columna con desde un 10 hasta un 50% de EtOAc en heptano, 1,50 g, 5,6 mmol), *tert*-butilamina (934 mg, 12,8 mmol) y acetonitrilo (75 mL) se agitó durante 2 horas y a continuación se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (150 mL), se lavó con agua, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para obtener el 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1,65 g) como unos cristales de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (s, 9 H), 1,28 (t, $J=7,0$ Hz, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 4,27 (c, $J=7,1$ Hz, 2 H), 7,45 (s, 1 H), 7,51 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H). Método D; t_R : 1,79 min. m/z : 305,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 306,1. Una mezcla del 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (1,65 g, 5,4 mmol), hidróxido de litio (386 mg, 16,1 mmol), THF (20 mL) y agua (5 mL) se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en agua (50 mL) y se neutralizó con HCl (1 M en H₂O). Los cristales blancos formados se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C durante 4 horas, para proporcionar el ácido 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxílico (1,1 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (s, 9 H), 3,81 (s, 3 H), 7,42 (s, 1 H), 7,46 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H), 13,02 (s a, 1 H). Método B; t_R : 0,43 min. m/z : 277,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 278,1.

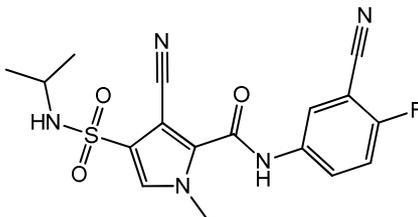
El ácido 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxílico (100 mg, 0,359 mmol), HATU (170,781 mg, 0,449 mmol), Et₃N (0,15 mL, 0,728 g/mL, 1,078 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (97,8 mg, 0,72 mmol) en DMF (1 mL) se agitaron durante toda la noche a 65 °C. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se sometió como tal a cromatografía en columna de gel de sílice (120 g) utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo obtenido se disolvió en metanol caliente (10 mL). Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **214** (94 mg). Método D; t_R : 1,87 min. m/z : 395,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 396,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (s, 9 H), 3,80 (s, 3 H), 7,44 - 7,49 (m, 2 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,92 - 8,00 (m, 1 H), 8,17 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 10,29 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a: 198,3 °C.

Compuesto 215: *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **215** (94 mg, sólido blanco) se preparó a partir de 3-cloro-2,4-difluoroanilina y el ácido 3-fluoro-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxílico de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto **214** a partir de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo y el ácido 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxílico. Método D; t_R : 1,80 min. m/z : 436,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 437,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 4,18 (d, $J=6,4$ Hz, 2 H), 4,65 (d, $J=6,2$ Hz, 2 H), 7,35 (td, $J=9,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=4,4$ Hz, 1 H), 7,64 (td, $J=8,7, 5,8$ Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H).

Compuesto 216: 3-ciano-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida

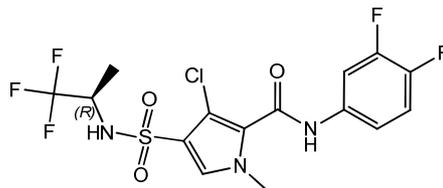


El compuesto **171** (60 mg, 0,16 mmol) y cianuro de potasio (102 mg, 1,6 mmol) se disolvieron en acetonitrilo (2 mL, 38,3 mmol) y se calentaron a 130 °C durante 8,5 horas con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró,

40

se añadió decalite al filtrado y la suspensión se evaporó a sequedad. El sólido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 10 hasta un 100 %) para proporcionar el compuesto **216** como un polvo amarillo. Método B; t_R : 0,90 min. m/z : 388,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 389,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,4 Hz, 6 H), 3,35 - 3,46 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 7,58 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,74 (s a, 1 H), 7,94 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 11,15 (s a, 1 H).

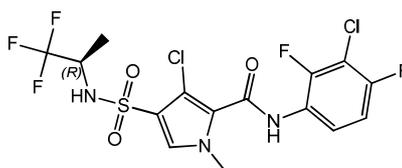
Compuesto **217**: 3-cloro-N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (4 g, 14,7 mmol) se dispensó en acetonitrilo (20 mL), se añadieron (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (2493 mg, 22,1 mmol), base de Hunig (3,8 mL, 22,1 mmol) y tamices moleculares (100 mg) y la mezcla de reacción se calentó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para obtener el 3-cloro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (1,76 g) como un polvo blanco. El 3-cloro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (590 mg, 1,69 mmol) y 3,4-difluoroanilina (286 mg, 2,2 mmol) se disolvieron en THF (10 mL) y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF, 5,08 mL, 1 M, 5,08 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida hasta que quedaron +/- 5 mL. El residuo se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase acuosa se neutralizó utilizando ácido clorhídrico acuoso (1 M) para formar un precipitado blanco. El sólido blanco se filtró y se lavó con agua. La fase orgánica se introdujo en un cartucho de gel de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Las fracciones deseadas se evaporaron hasta que quedaron +/- 50 mL. Se formó un precipitado blanco. El sólido blanco se filtró y se lavó con heptano para proporcionar una segunda fracción sólida. Los dos sólidos se combinaron y se recrystalizaron en metanol (5 mL) para proporcionar el compuesto **217** (255 mg) como un polvo blanco. El filtrado se concentró a sequedad y se recrystalizó en acetato de etilo (6 mL) y heptano (20 mL) para proporcionar más compuesto **217** (185 mg) como un polvo blanco, el cual se secó al vacío. Método B; t_R : 1,06 min. m/z : 444,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 445,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,89 - 4,06 (m, 1 H), 7,38 - 7,50 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 1 H), 8,49 (s a, 1 H), 10,56 (s a, 1 H).

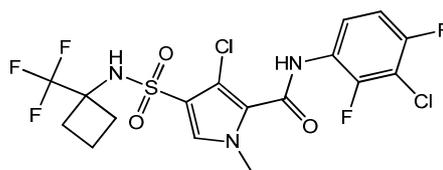
Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a: 203,9 °C (EtOAc/heptano).

Compuesto **218**: 3-cloro-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **218** se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto **217** utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Después de la repartición entre CH₂Cl₂ y agua, la fase acuosa se neutralizó utilizando ácido clorhídrico acuoso (1 M) para formar un precipitado blanco. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL) y EtOAc (2 x 150 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a sequedad. El polvo de color marrón obtenido se recrystalizó en acetato de etilo (20 mL) para proporcionar el compuesto **218** (576 mg) como un polvo, el cual se secó al vacío. Método B; t_R : 1,13 min. m/z : 478,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 479,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,90 - 4,05 (m, 1 H), 7,37 (td, J=9,0, 2,0 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 8,50 (s a, 1 H), 10,24 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a: 213,0 °C.

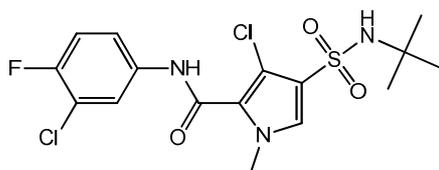
Compuesto **219**: 3-cloro-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



5

El compuesto **219** (136 mg) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto **221** utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,75 - 1,87 (m, 2 H), 2,24 - 2,35 (m, 2 H), 2,41 - 2,47 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 7,37 (td, J=9,0, 2,1 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 10,22 (s, 1 H). Método D; t_R : 2,14 min. m/z : 504,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 505,0. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 237,3 °C.

Compuesto **220**: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-cloro-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

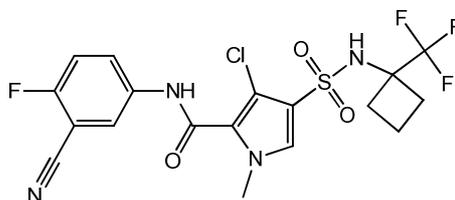


10

El compuesto **220** (614 mg) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto **226** utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. Método D; t_R : 2,07min. m/z : 420,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 421,0. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 3,76 (s, 3 H), 7,34 (s, 1 H), 7,42 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 1 H), 7,98 (dd, J=6,7, 2,5 Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 195,9 °C.

15

Compuesto **221**: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



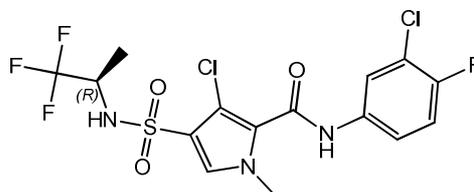
20

El 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (2000 mg, 7,35 mmol) se dispensó en acetonitrilo (15 mL) en un tubo para microondas, se añadieron 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina (1,53 mg, 11,0 mmol) y base de Hunig (1,9 mL, 11,03 mmol) y el tubo se selló y se calentó a 85 °C durante 8 horas. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó en gel de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para obtener el 3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo como un polvo blanquecino (382 mg). El 3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,4 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (0,52 mmol) se disolvieron en THF anhidro y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1,24 mL, 1 M en THF, 1,24 mmol) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (0,5 mL, 1 M en THF, 0,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó en gel de sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Las fracciones recolectadas se evaporaron a sequedad y el residuo se cristalizó en una mezcla de heptano/EtOAc para obtener el compuesto **221** (91 mg) como un polvo blanquecino. Método D; t_R : 1,95min. m/z : 477,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 478,0. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,75 - 1,88 (m, 2 H), 2,25 - 2,37 (m, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,99 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 10,67 (s, 1 H).

25

30

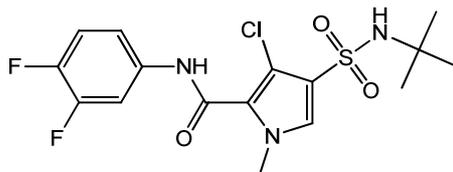
Compuesto **222**: 3-cloro-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



35

El compuesto **222** se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto **217** utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Después de la repartición entre CH₂Cl₂ y agua, la fase acuosa se neutralizó utilizando ácido clorhídrico acuoso (1 M) para formar un precipitado blanco. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron hasta que quedaron 15 mL. El sólido blanco se filtró y se lavó con heptano para proporcionar el compuesto **222** (632 mg) como un polvo blanquecino. Método B; t_R: 1,12 min. m/z : 460,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 461,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,92-4,04 (m, 1 H), 7,43 (t, J=9,0 Hz, 1 H), 7,63 (ddd, J=9,0, 4,2, 2,6 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,99 (dd, J=6,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,14 (s a, 1 H), 10,56 (s a, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 218,8 °C.

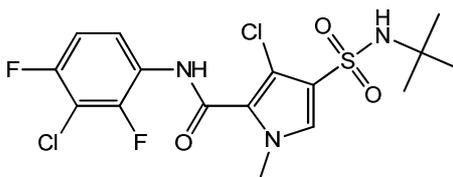
10 Compuesto **223**: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-cloro-*N*-(3,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **223** (579 mg) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto **226** utilizando 3,4-difluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 3,76 (s, 3 H), 7,34 (s, 1 H), 7,39 - 7,50 (m, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 1 H), 10,50 (s a, 1 H). Método D; t_R: 1,99 min. m/z : 404,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 405,1.

15

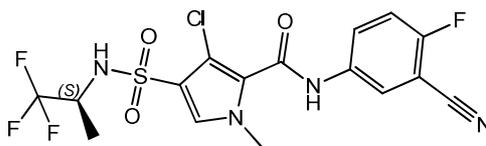
Compuesto **224**: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-cloro-*N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **224** (405 mg) se preparó de un modo similar al descrito para la síntesis del compuesto **226** utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. Método B; t_R: 1,16 min. m/z : 438,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 439,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 3,78 (s, 3 H), 7,31 - 7,40 (m, 2 H), 7,61 (s, 1 H), 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 10,16 (s a, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 241,6 °C.

20

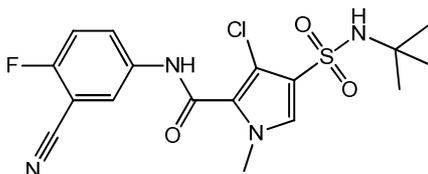
Compuesto **225**: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida



25

El compuesto **225** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **199** utilizando (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. Método D; t_R: 1,86 min. m/z : 451,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 452,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,92 - 4,05 (m, 1 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,51 (s a, 1 H), 10,67 (s, 1 H).

30 Compuesto **226**: 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida

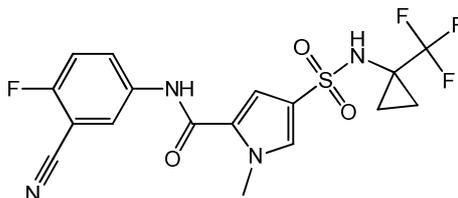


El 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (4 g, 14,7 mmol) se dispensó en acetonitrilo (25 mL) y se añadió *tert*-butilamina (4388 mg, 58,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración y el filtrado se evaporó 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 CH₂Cl₂ y éter diisopropílico. ¹H RMN (400

35

MHz, DMSO- d_6) δ 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). El 4-(*tert*-butilsulfamoil)-3-cloro-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,619 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (295,4 mg, 2,11 mmol) se disolvieron en THF (10 mL) y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (5 mL, 1 M en tolueno, 5 mmol) y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió más bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 mL, 1 M en THF, 1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y agua. La fase orgánica se introdujo en un cartucho de sílice y se aplicó un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Las fracciones deseadas se evaporaron a sequedad y el residuo se cristalizó en una mezcla de EtOAc/heptano. El precipitado se separó por filtración, se lavó disgregándolo con éter diisopropílico y se secó, para proporcionar el compuesto **226** (513 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R : 1,01 min. m/z : 411,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 412,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (s, 9 H), 3,77 (s, 3 H), 7,36 (s, 1 H), 7,55 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,99 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 10,61 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 207,0 °C.

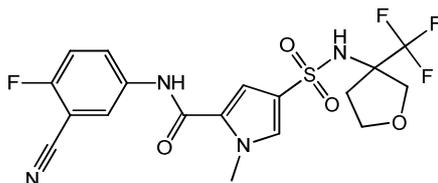
Compuesto 227: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El cloruro de 5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (600 mg, 1,76 mmol) se mezcló con 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina (329 mg, 2,63 mmol), acetonitrilo (10 mL), tamices moleculares y base de Hunig (0,91 mL, 0,75 g/mL, 5,27 mmol) en un vial para microondas (20 mL) y se agitó a 100 °C durante 1 hora y a continuación a 110 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a sequedad. El residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 10 hasta un 70%) y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (fase estacionaria: Uptisphere C18 ODB - 10 μ m, 200 g, 5 cm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, CH_3CN), para proporcionar el compuesto **227** (63 mg) después de concentrarlo y secarlo al vacío a 50 °C.

Método B; t_R : 0,98 min. m/z : 429,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 430,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,09 - 1,21 (m, 4 H), 3,91 (s, 3 H), 7,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,58 (m, 1 H), 8,01 (ddd, $J=9,2, 5,0, 2,8$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,74 (s a, 1 H), 10,36 (s a, 1 H).

Compuesto 228: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[3-(trifluorometil)tetrahidrofurán-3-il]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **228** (153 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **227**, utilizando el clorhidrato de 3-(trifluorometil)tetrahidrofurán-3-amina en lugar de 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina. El compuesto racémico **228** se separó en sus enantiómeros mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Daicel IC 20 x 250 mm; fase móvil: CO_2 , 12-50% de MeOH con un 0,4% de $iPrNH_2$), para proporcionar el compuesto **228a** (primero eluido) y **228b** (segundo eluido, 41 mg). El compuesto **228a** se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, CH_3CN) para proporcionar el compuesto **228a** (28 mg) como un sólido blanco.

228a: Método D; t_R : 1,79 min. m/z : 459,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 460,1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,18 (dt, $J=13,8, 8,1$ Hz, 1 H), 2,42 - 2,49 (m, 1 H), 3,60 (c, $J=7,8$ Hz, 1 H), 3,83 (td, $J=8,3, 4,4$ Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,91 - 3,96 (m, 1 H), 4,04 - 4,10 (m, 1 H), 7,35 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,60 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,01 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,49 (s a, 1 H), 10,39 (s, 1 H). **228b:** Método D; t_R : 1,79 min. m/z : 459,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 460,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,20 (dt, $J=13,8, 8,1$ Hz, 1 H), 2,43 - 2,49 (m, 1 H), 3,60 (c, $J=7,7$ Hz, 1 H), 3,79 - 3,88 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 3,91 - 3,96 (m, 1 H), 4,04 - 4,10 (m, 1 H), 7,35 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,62 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,01 (ddd, $J=9,3, 4,9, 2,8$ Hz, 1 H), 8,21 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 8,46 (s a, 1 H), 10,38 (s, 1 H).

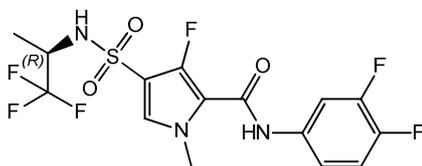
Síntesis del clorhidrato de 3-(trifluorometil)tetrahidrofurán-3-amina:

Una mezcla de 3-oxotetrahidrofurano (30 g, 348,5 mmol), bencilamina (39,2 g, 365,8 mmol), MgSO₄ (21 g, 174,5 mmol) y CH₂Cl₂ (200 mL) se agitó a 28 °C durante 24 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido (63,1 g) se utilizó directamente en el siguiente paso. El residuo obtenido (63 g) se disolvió en acetonitrilo (600 mL). Se añadieron ácido trifluoroacético (45 g, 394 mmol), hidrogenofluoruro de potasio (22,5 g, 288 mmol) y DMF (60 mL) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (77 g, 541 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió Na₂CO₃ acuoso saturado (200 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en HCl 2 M/MeOH y se evaporó el disolvente.

La sal clorhídrica resultante se cristalizó en CH₃CN para proporcionar *N*-bencil-3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina (30,5 g). Una mezcla de *N*-bencil-3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina (30,5 g), paladio sobre alúmina (1,5 g) y MeOH se agitó en atmósfera de H₂ (20 psi) a 28 °C durante 12 horas.

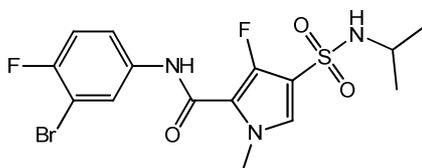
La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el clorhidrato de 3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina (20,5 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,21 - 2,43 (m, 2 H) 3,83 - 4,16 (m, 4 H) 9,68 (s a, 3 H).

Compuesto 229: *N*-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



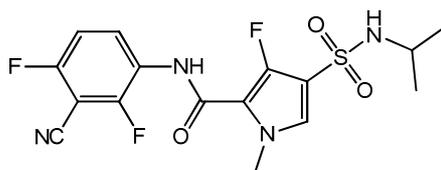
Al 3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,15 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,28 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,90 - 4,02 (m, 1 H), 4,28 (c, J=7,0 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 8,59 (d, J=8,8 Hz, 1 H); 1,10 g, 3,18 mmol) y 3,4-difluoroanilina (534 mg, 4,14 mmol) disueltos en THF (47 mL) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (12,7 mL, 1 M en tolueno, 12,72 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 NH₄Cl (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 sílice (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 blancos se separaron por filtración y se secaron al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **229** (945 mg). Método D; t_R: 1,93 min. m/z : 428,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 429,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 7,37 - 7,48 (m, 2 H), 7,54 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,76 - 7,86 (m, 1 H), 8,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,26 (s, 1 H).

Compuesto 230: *N*-(3-bromo-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



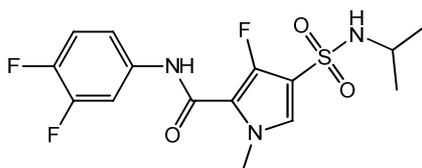
El ácido 3-fluoro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxílico (153 mg, 0,579 mmol), HATU (275 mg, 0,724 mmol), Et₃N (0,242 mL, 1,74 mmol), 3-bromo-4-fluoroanilina (220 mg, 1,16 mmol) y DMF (1,1 mL) se agitaron durante toda la noche a 65 °C. La solución se sometió a cromatografía en columna en un cartucho de gel de sílice Reveleris de 120 g utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron. El residuo se disolvió en metanol caliente (50 mL). Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C. Método D; t_R: 2,04 min. m/z : 436,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 437,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 (d, J=6,6 Hz, 6 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 7,37 (t, J=8,8 Hz, 1 H), 7,45 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 7,64 (ddd, J=9,0, 4,4, 2,6 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J=6,4, 2,4 Hz, 1 H), 10,18 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 200,9 °C.

Compuesto 231: *N*-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



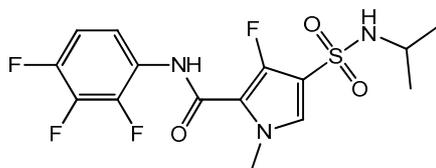
- 5 El compuesto **231** (88 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **230**, utilizando 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo en lugar de 3-bromo-4-fluoroanilina. Método D; t_R : 1,86 min. m/z : 399,3 (M-H) Masa exacta: 400,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,61 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 8,03 (td, $J=8,9, 6,2$ Hz, 1 H), 9,96 (s, 1 H).

Compuesto **232**: N-(3,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



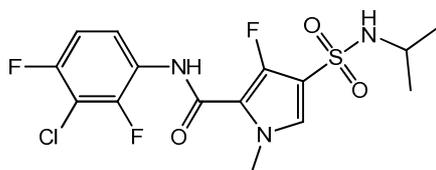
- 10 El compuesto **232** (144 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **230**, utilizando 3,4-difluoroanilina en lugar de 3-bromo-4-fluoroanilina. Método D; t_R : 1,95 min. m/z : 374,3 (M-H) Masa exacta: 375,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,31 - 3,41 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 7,35 - 7,49 (m, 3 H), 7,57 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,76 - 7,87 (m, 1 H), 10,22 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 195,8 °C.

Compuesto **233**: 3-fluoro-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-N-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-pirrol-2-carboxamida



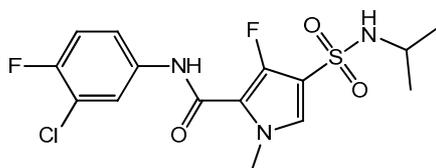
- 15 El compuesto **233** (89 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **230**, utilizando 2,3,4-trifluoroanilina en lugar de 3-bromo-4-fluoroanilina. Método D; t_R : 1,95 min. m/z : 392,3 (M-H) Masa exacta: 393,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,28 - 7,39 (m, 1 H), 7,41 - 7,51 (m, 2 H), 7,59 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 9,87 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 214,3 °C.

20 Compuesto **234**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



- 25 El compuesto **234** (95 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **230**, utilizando 3-cloro-2,4-difluoroanilina en lugar de 3-bromo-4-fluoroanilina. Método D; t_R : 2,03 min. m/z : 408,3 (M-H) Masa exacta: 409,0. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,06 (d, $J=6,4$ Hz, 6 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 7,35 (td, $J=9,0, 2,1$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H), 7,65 (td, $J=8,7, 5,8$ Hz, 1 H), 9,83 (s, 1 H).

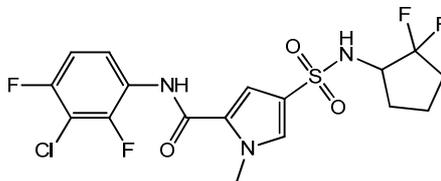
Compuesto **235**: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1-metiletil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



- 30 El compuesto **235** (156 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **230**, utilizando 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-bromo-4-fluoroanilina. Método D; t_R : 2,03 min. m/z : 390,3 (M-H) Masa exacta: 391,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,05 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,31 - 3,40 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,40 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H),

7,45 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 2 H), 7,96 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1 H), 10,19 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 201,9 °C.

Compuesto 236: *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-[[2,2-difluorociclopentil]sulfamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



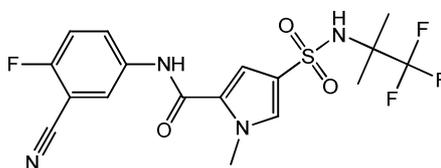
- 5 El cloruro de 5-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (532,5 mg, 1,442 mmol), el clorhidrato de 2,2-difluorociclopentan-1-amina (261 mg, 1,66 mmol) y Et₃N (0,501 mL, 3,61 mmol) en acetonitrilo (50 mL) se agitaron y se calentaron a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (50 mL), se lavó con HCl 1 M, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar el compuesto **236** (518 mg) como un sólido blanco.

El compuesto racémico **236** se separó en sus enantiómeros **236a** (primero eluido) y **236b** (segundo eluido) mediante SFC prep. (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO₂, un 30% de EtOH-iPrOH (50-50) con un 0,2% de iPrNH₂).

- 15 **236a:** Método D; t_R: 1,98 min. m/z : 452,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 453,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 - 1,72 (m, 3 H), 1,76 - 1,87 (m, 1 H), 1,90 - 2,18 (m, 2 H), 3,61 - 3,78 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,31 - 7,38 (m, 2 H), 7,53 (td, J=8,7, 5,9 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,81 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H).

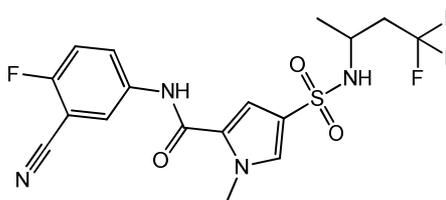
- 20 **236b:** Método D; t_R: 1,98 min. m/z : 452,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 453,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,40 - 1,74 (m, 3 H), 1,75 - 1,89 (m, 1 H), 1,90 - 2,18 (m, 2 H), 3,62 - 3,78 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,48 - 7,61 (m, 2 H), 7,81 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H).

Compuesto 237: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



- 25 El cloruro de 5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (0,25 g, 0,73 mmol) se disolvió en acetonitrilo (6 mL) y se anhidrizó con tamices moleculares de 4 A en polvo durante un periodo de 30 minutos en un tubo resistente a la presión. La 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina (139 mg, 1,1 mmol) y bicarbonato de sodio (307,3 mg, 3,66 mmol) se dispersaron en acetonitrilo (2 mL), se anhidizaron con tamices moleculares de 4 A en polvo durante un periodo de 30 minutos y la mezcla resultante 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 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se lavó utilizando diclorometano (50 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: EtOAc-heptano desde 0:100 hasta 100:0). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el polvo obtenido se secó en un horno de vacío a 55 °C durante 24 horas para proporcionar el compuesto **237** (213 mg). Método D; t_R: 1,89 min. m/z : 431,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 432,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,36 (s, 6 H), 3,93 (s, 3 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,84 - 8,15 (m, 2 H), 8,21 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H).

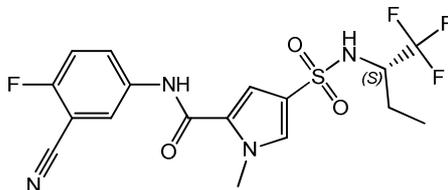
- 35 **Compuesto 238:** *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **238** (206 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando 4,4,4-trifluorobutan-2-amina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina y un tiempo de reacción de 48 horas en lugar de 24 horas. Método D; t_R: 1,86 min. m/z : 431,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 432,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,06

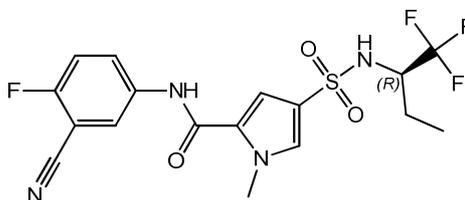
(d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,29 - 2,47 (m, 2 H), 3,50 (sext., J=6,6 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,36 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,40 - 7,88 (m, 3 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,38 (s a, 1 H).

Compuesto 239: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1*S*)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



- 5 El compuesto **239** (236 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando (*S*)-1-trifluorometilpropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina. Método D; t_R : 1,89 min. m/z : 431,1 (M-H) Masa exacta: 432,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,70 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,32 - 1,51 (m, 1 H), 1,56 - 1,74 (m, 1 H), 3,68 - 3,85 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 7,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,06 - 8,33 (m, 2 H), 10,37 (s a, 1 H).

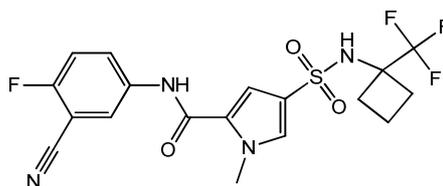
10 **Compuesto 240:** *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1*R*)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **240** (244 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando (*R*)-1-trifluorometilpropilamina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina.

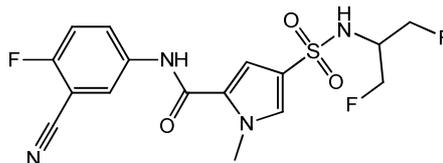
- 15 Método D; t_R : 1,89 min. m/z : 431,1 (M-H) Masa exacta: 432,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,70 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,53 (m, 1 H), 1,55 - 1,73 (m, 1 H), 3,62 - 3,83 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,37 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,06 - 8,51 (m, 2 H), 10,37 (s a, 1 H).

Compuesto 241: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



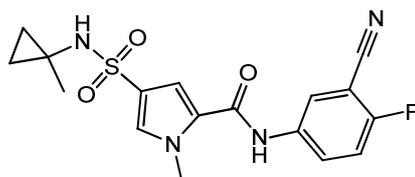
- 20 El compuesto **241** (119 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando 1-trifluorometilciclobutilamina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina y un tiempo de reacción de 48 horas en lugar de 24 horas. Método D; t_R : 1,91 min. m/z : 443,1 (M-H) Masa exacta: 444,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 - 1,90 (m, 2 H), 2,23 - 2,36 (m, 2 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 7,39 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,37 (s a, 1 H), 10,39 (s a, 1 H).

25 **Compuesto 242:** *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]sulfamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



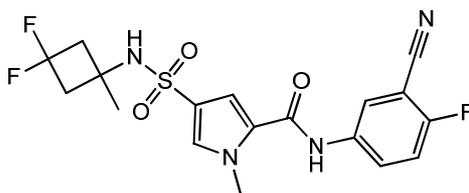
- 30 El compuesto **242** (162 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando el clorhidrato de 1,3-difluoropropan-2-amina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina. Método D; t_R : 1,70 min. m/z : 399,0 (M-H) Masa exacta: 400,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,50 - 3,76 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 4,26-4,54 (m, 4 H), 7,37 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,73 - 8,17 (m, 2 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,38 (s a, 1 H).

Compuesto 244: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1-metilciclopropil)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



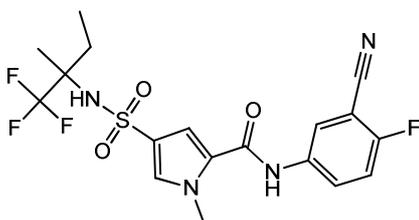
5 El compuesto **244** (144 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando el clorhidrato de (1-metilciclopropil)amina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina. Método B; t_R : 0,93 min. m/z : 375,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 376,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,30 - 0,47 (m, 2 H), 0,63 - 0,73 (m, 2 H), 1,18 (s, 3 H), 3,93 (s, 3 H), 7,33 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

Compuesto **245**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



10 El compuesto **245** (243 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando el clorhidrato de 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina. Método B; t_R : 0,99 min. m/z : 425,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 426,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,39 (s, 3 H), 2,40 - 2,57 (m, 2 H), 2,74 - 2,95 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,87 (s a, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,37 (s a, 1 H).

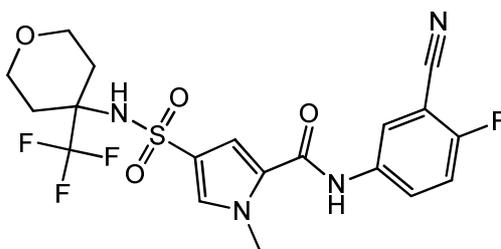
Compuesto **246**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[1-metil-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



15 El compuesto **246** (130 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando el clorhidrato de 1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-amina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina y un tiempo de reacción de 48 horas en lugar de 24 horas.

20 Método B; t_R : 1,05 min. m/z : 445,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 446,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,79 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,37 (s, 3 H), 1,46-1,58 (m, 1 H), 1,73 - 1,89 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,37 (s, 1 H).

Compuesto **247**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida

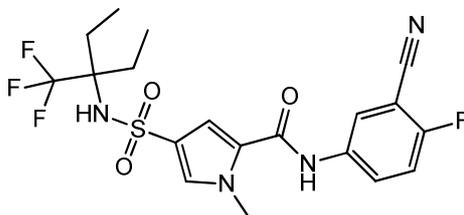


25 El compuesto **247** (23 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando el clorhidrato de 4-(trifluorometil)oxan-4-amina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina y un tiempo de reacción de 48 horas en lugar de 24 horas. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, MeOH). Método B; t_R : 0,96 min. m/z : 473,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 474,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,64 - 1,79 (m, 2 H), 2,11 (d, J=13,4

30

Hz, 2 H), 3,50 (t, J=11,4 Hz, 2 H), 3,70-3,81 (m, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,92 (s a, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,41 (s a, 1 H).

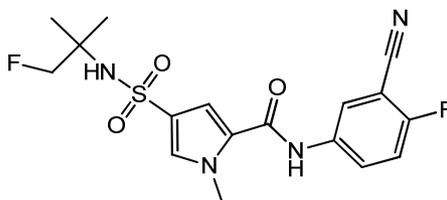
Compuesto 248: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[[1-etil-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



- 5 El compuesto **248** (40 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando el clorhidrato de 3-(trifluorometil)pentan-3-amina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina. Método B; t_R : 1,11 min. m/z : 459,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 460,1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,82 (t, J=7,4 Hz, 6 H), 1,70-1,83 (m, 2 H), 1,84 - 1,97 (m, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 7,34 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,61 (m, 2 H), 7,73 (s a, 1 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,38 (s a, 1 H).

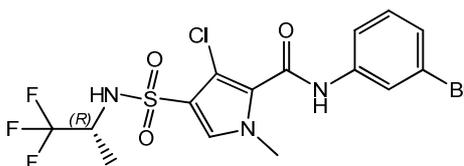
Compuesto 249: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[[2-fluoro-1,1-dimetiletil]sulfamoil]-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El compuesto **249** (178 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **237**, utilizando 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina.

- 15 Método B; t_R : 0,94 min. m/z : 395,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 396,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,13 - 1,20 (m, 6 H), 3,92 (s, 3 H), 4,24 (d, J=47,5 Hz, 2 H), 7,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,41 (s a, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,58 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,9, 2,6 Hz, 1 H), 10,36 (s a, 1 H).

Compuesto 250: *N*-(3-bromofenil)-3-cloro-1-metil-4-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



- 20 Se disolvieron 3-bromoanilina (92 mg, 0,53 mmol) y 3-cloro-1-metil-4-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (143 mg, 0,41 mmol) en THF (10 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (1,23 mL, 1 M, 1,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl (ac) sat. (5 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (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 CH₂Cl₂, se lavaron disgregándolos con éter diisopropílico y se secaron, para proporcionar el compuesto **250** (156 mg) como un polvo blanco. Método D; t_R : 2,05 min. m/z : 487,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 489,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,91 - 4,01 (m, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,97 - 8,04 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 10,51 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 197,9 °C.

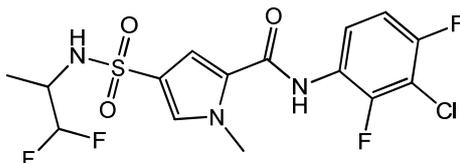
- 30 **Compuesto 251:** *N*-(3-bromofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[3-metioxetan-3-il]sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



El ácido 3-fluoro-1-metil-4-[[3-metioxetan-3-il]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (250 mg, 0,855 mmol), HATU (407 mg, 1,07

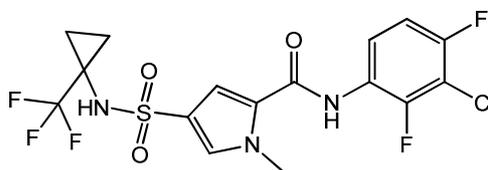
mmol), Et₃N (0,36 mL, 2,57 mmol) y 3-bromoanilina (294 mg, 1,71 mmol) en DMF (4 mL) se agitaron durante 4 horas a 65 °C. La solución se sometió a cromatografía en columna en un cartucho de gel de sílice Reveleris de 120 g utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el compuesto **251** se cristalizó disolviendo el residuo líquido obtenido en metanol (30 mL) y añadiendo agua. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C. Método D; t_R: 1,81 min. m/z : 446,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 447,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,56 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 4,17 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 4,65 (d, J=6,2 Hz, 2 H), 7,26 - 7,35 (m, 2 H), 7,50 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,62 (dt, J=6,5, 2,4 Hz, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 193,4 °C.

10 Compuesto **252**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-[(2,2-difluoro-1-metiletil)sulfamoil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



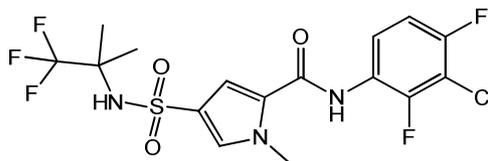
15 El cloruro de 5-[(3-cloro-2,4-difluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (0,25 g, 0,68 mmol) se disolvió en acetonitrilo (6 mL) en un tubo resistente a la presión y esto se anhidrizó con tamices moleculares en polvo (4 Å) durante un periodo de 30 minutos. En otro tubo, se introdujeron 1,1-difluoropropan-2-amina (1,0 mmol) y bicarbonato de sodio (284 mg, 3,39 mmol) y esto se dispersó en acetonitrilo (2 mL) y se anhidrizó con tamices moleculares en polvo (4 Å) 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 24 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró y se lavó utilizando diclorometano (50 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: EtOAc-heptano desde 0:100 hasta 100:0). El polvo
20 obtenido se secó en un horno de vacío a 55 °C durante 24 horas para obtener el compuesto **252** (204 mg) como un polvo blanco. Método B; t_R: 1,00 min. m/z : 426,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 427,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,01 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,39 - 3,59 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 5,91 (td, J=55,9, 2,4 Hz, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,85 (s a, 1 H), 10,14 (s a, 1 H).

25 Compuesto **253**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1-(trifluorometil)ciclopropil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



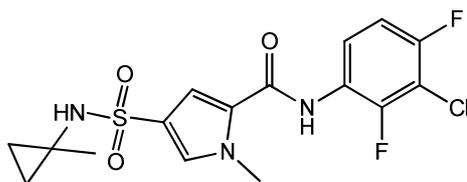
30 El compuesto **253** (104 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando 1-trifluorometil-1-ciclopropilamina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina y un tiempo de reacción de 48 horas en lugar de 24 horas. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, MeOH). Método B; t_R: 1,05 min. m/z : 456,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 457,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 - 1,24 (m, 4 H), 3,89 (s, 3 H), 7,29 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,35 (td, J=9,0, 1,9 Hz, 1 H), 7,46 - 7,56 (m, 1 H), 7,57 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,65 (s a, 1 H), 10,13 (s a, 1 H).

35 Compuesto **254**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



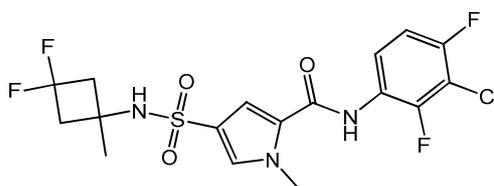
40 El compuesto **254** (75 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, MeOH). Método B; t_R: 1,09 min. m/z : 458,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 459,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 6 H), 3,90 (s, 3 H), 7,28 - 7,42 (m, 2 H), 7,47 - 7,57 (m, 1 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 8,08 (s a, 1 H), 10,16 (s a, 1 H).

Compuesto **255**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1-metilciclopropil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



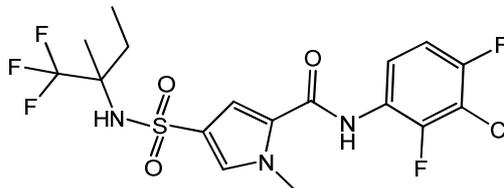
- 5 El compuesto **255** (211 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando el clorhidrato de (1-metilciclopropil)amina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina. Método B; t_R : 1,00 min. m/z : 402,1 (M-H) Masa exacta: 403,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,36 - 0,44 (m, 2 H), 0,66 - 0,75 (m, 2 H), 1,20 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 7,30 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,34 (td, $J=8,9, 2,0$ Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,56 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,67 (s a, 1 H), 10,13 (s a, 1 H).

Compuesto **256**: *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-[(3,3-difluoro-1-metilciclobutil)sulfamoil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



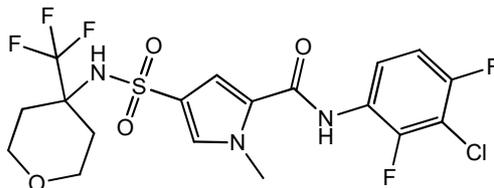
- 10 El compuesto **256** (258 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando 3,3-difluoro-1-metilciclobutanamina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina. Método B; t_R : 1,05 min. m/z : 452,1 (M-H) Masa exacta: 453,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (s, 3 H), 2,43 - 2,57 (m, 2 H), 2,73 - 2,94 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 7,48 - 7,57 (m, 1 H), 7,60 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,87 (s a, 1 H), 10,14 (s a, 1 H).

15 Compuesto **257**: *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[[1-metil-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



- 20 El compuesto **257** (71 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando el clorhidrato de 1,1,1-trifluoro-2-metilbutan-2-amina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina y un tiempo de reacción de 48 h en lugar de 24 h. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, MeOH). Método B; t_R : 1,13 min. m/z : 472,1 (M-H) Masa exacta: 473,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,81 (t, $J=7,3$ Hz, 3 H), 1,38 (s, 3 H), 1,53 (dc, $J=14,0, 7,2$ Hz, 1 H), 1,73 - 1,89 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,57 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 7,89 (s a, 1 H), 10,14 (s a, 1 H).

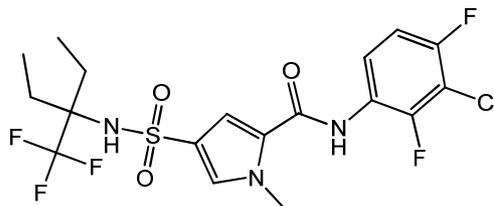
25 Compuesto **258**: *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[[4-(trifluorometil)tetrahidropiran-4-il]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



- 30 El compuesto **258** (29 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando el clorhidrato de 4-(trifluorometil)oxan-4-amina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina y un tiempo de reacción de 48 h en lugar de 24 h. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, MeOH). Método B; t_R : 1,03 min. m/z : 500,1 (M-H) Masa exacta: 501,1. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 2,06 - 2,18 (m, 2 H), 3,51 (t, $J=11,4$ Hz, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 7,27 - 7,41 (m, 2 H), 7,49 - 7,57 (m, 1 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,91 (s a, 1 H), 10,17 (s a, 1 H).

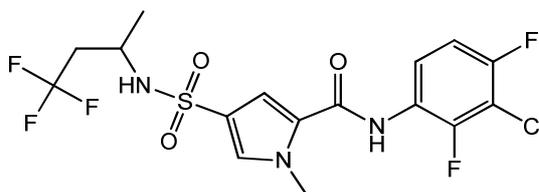
Compuesto **259**: *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-[[1-etil-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]-1-metil-1H-pirrol-2-

carboxamida



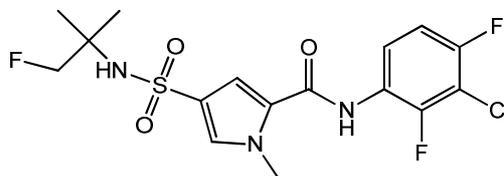
- 5 El compuesto **259** (114 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando el clorhidrato de 3-(trifluorometil)pentan-3-amina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina. Método B; t_R : 1,16 min. m/z : 486,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 487,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 (t, J=7,4 Hz, 6 H), 1,68 - 2,02 (m, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 7,29 - 7,41 (m, 2 H), 7,47 - 7,54 (m, 1 H), 7,55 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,62 - 7,94 (m, 1 H), 10,14 (s a, 1 H).

Compuesto 260: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(3,3,3-trifluoro-1-metilpropil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



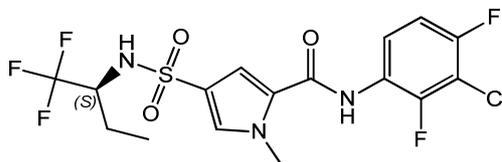
- 10 El compuesto **260** (252 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando 4,4,4-trifluorobutan-2-amina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina. Método B; t_R : 1,06 min. m/z : 458,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 459,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,24 - 2,49 (m, 2 H), 3,50 (sext., J=6,5 Hz, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,20 - 7,41 (m, 2 H), 7,42 - 7,81 (m, 3 H), 10,13 (s a, 1 H).

Compuesto 261: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-[(2-fluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



- 15 El compuesto **261** (143 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando 1-fluoro-2-metilpropan-2-amina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina. Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un polvo. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, MeOH). Método B; t_R : 1,03 min. m/z : 422,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 423,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,13-1,22 (m, 6 H), 3,90 (s, 3 H), 4,24 (d, J=47,3 Hz, 2 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,41 (s a, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 10,13 (s a, 1 H).

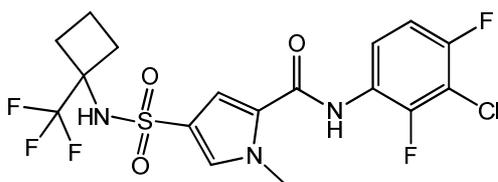
Compuesto 262: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1S)-1-(trifluorometil)propil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



- 25 El compuesto **262** (227 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando (S)-1-trifluorometilpropilamina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina.

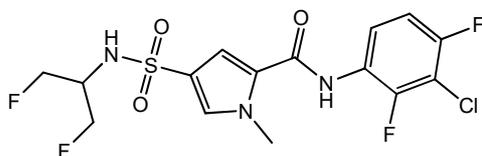
Método B; t_R : 1,08 min. m/z : 458,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 459,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,73 (t, J=7,5 Hz, 3 H), 1,38-1,52 (m, 1 H), 1,58 - 1,73 (m, 1 H), 3,62 - 3,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,28 - 7,40 (m, 2 H), 7,45 - 7,58 (m, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,15 (s a, 1 H), 10,12 (s a, 1 H).

Compuesto 263: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[(1-trifluorometil)ciclobutil)sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



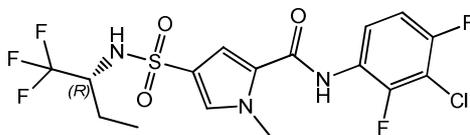
- 5 El compuesto **263** (154 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando 1-trifluorometilciclobutilamina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina y un tiempo de reacción de 48 h en lugar de 24 h. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, MeOH). Método B; t_R : 1,10 min. m/z : 470,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 471,0. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,71 - 1,92 (m, 2 H), 2,21 - 2,37 (m, 2 H), 2,39 - 2,49 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 7,25 - 7,43 (m, 2 H), 7,46 - 7,58 (m, 1 H), 7,62 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,38 (s a, 1 H), 10,16 (s a, 1 H).

Compuesto **264**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-4-([2-fluoro-1-(fluorometil)etil]sulfamoil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida



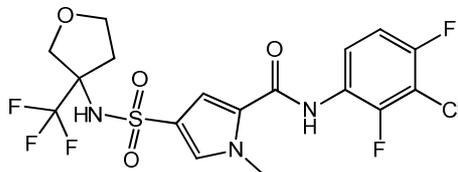
- 10 El compuesto **264** (231 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando el clorhidrato de 1,3-difluoropropan-2-amina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina. Método B; t_R : 0,96 min. m/z : 426,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 427,0. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,53 - 3,75 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 4,28 - 4,53 (m, 4 H), 7,24 - 7,41 (m, 2 H), 7,45 - 7,58 (m, 1 H), 7,62 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,04 (s a, 1 H), 10,02 (s a, 1 H).

15 Compuesto **265**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-([(1R)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



- 20 El compuesto **265** (241 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando (R)-1,1,1-trifluoro-2-butilamina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina y un tiempo de reacción de 48 horas en lugar de 24 h. Método B; t_R : 1,09 min. m/z : 458,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 459,0. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 (t, $J=7,5$ Hz, 3 H), 1,38-1,52 (m, 1 H), 1,58 - 1,73 (m, 1 H), 3,67 - 3,83 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 7,29 - 7,39 (m, 2 H), 7,45 - 7,58 (m, 1 H), 7,63 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 8,16 (s a, 1 H), 10,13 (s a, 1 H).

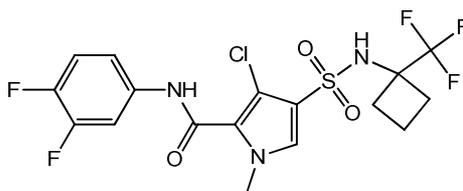
Compuesto **266**: N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-([3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-il]sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



- 25 El compuesto **266** (140 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **252**, utilizando el clorhidrato de 3-(trifluorometil)tetrahidrofuran-3-amina en lugar de 1,1-difluoropropan-2-amina. Se llevó a cabo una purificación adicional mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, MeOH).

- 30 Método B; t_R : 1,03 min. m/z : 486,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 487,0. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,19 (dt, $J=13,8$, 8,1 Hz, 1 H), 2,40 - 2,48 (m, 1 H), 3,62 (c, $J=7,8$ Hz, 1 H), 3,79-3,87 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,95 (d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 4,01 - 4,11 (m, 1 H), 7,27 - 7,41 (m, 2 H), 7,49-7,57 (m, 1 H), 7,60 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 8,52 (s a, 1 H), 10,15 (s a, 1 H).

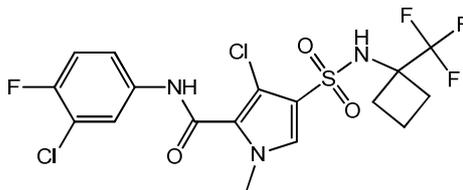
Compuesto **267**: 3-cloro-N-(3,4-difluorofenil)-1-metil-4-([1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil)-1H-pirrol-2-carboxamida



El 3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (83 mg, 0,22 mmol) y 3,4-difluoroanilina (37 mg, 0,29 mmol) se disolvieron en THF anhidro (10 mL) y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (0,66 mL, 1 M, 0,66 mmol) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN), para proporcionar el compuesto **267** (60 mg). Método B; t_R: 1,11 min. m/z : 470,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 471,0.

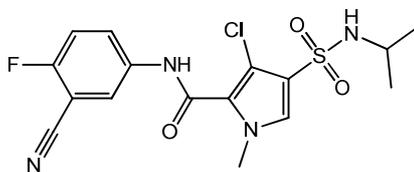
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,74 - 1,91 (m, 2 H), 2,24 - 2,36 (m, 2 H), 2,41 - 2,50 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 7,38 - 7,51 (m, 2 H), 7,65 (s, 1 H), 7,80 - 7,90 (m, 1 H), 8,59 (s a, 1 H), 10,55 (s, 1 H).

Compuesto **268**: 3-cloro-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El 3-cloro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (155 mg, 0,2 mmol) y 3-cloro-4-fluoroanilina (38 mg, 0,26 mmol) se disolvieron en THF anhidro (10 mL) y se enfriaron hasta 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (0,6 mL, 1 M, 0,6 mmol) gota a gota y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Después de 1 hora, se añadió más bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF) (0,6 mL, 1 M, 0,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN), para proporcionar el compuesto **268** (23 mg). Método B; t_R: 1,17 min. m/z : 486,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 487,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,72 - 1,88 (m, 2 H), 2,20 - 2,36 (m, 2 H), 2,41 - 2,53 (m, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 7,43 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 7,99 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1 H), 8,61 (s a, 1 H), 10,53 (s, 1 H).

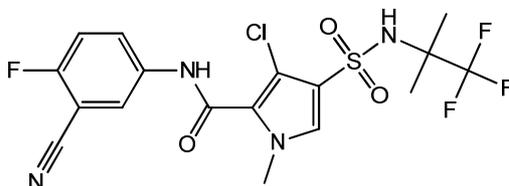
Compuesto **269**: 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[1-(metiletil) sulfamoil]-1H-pirrol-2-carboxamida



El 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1,5 g, 5,51 mmol) se disolvió en acetonitrilo (8 mL) y se anhidrizó con tamices moleculares. Se añadió NaHCO₃ (1389 mg, 16,54 mmol). Se disolvió isopropilamina (493,71 mg, 8,27 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y se anhidrizó con tamices moleculares. Las dos suspensiones se combinaron y se calentaron a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetonitrilo y se evaporó a sequedad para obtener un residuo crudo (1,68 g). El crudo 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-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1,62 g). Método D; t_R: 1,62 min. m/z : 293,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 294,0. El 3-cloro-4-(isopropilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,7 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (0,26 g, 1,86 mmol) se disolvieron en THF anhidro en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en tolueno) (5,09 mL, 1 M, 5,09 mmol) durante un periodo de 2 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 2 minutos a la vez que se siguió enfriando. La mezcla se desactivó con cloruro de amonio saturado (50 mL) y se extrajo utilizando EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un polvo de color marrón oscuro, el cual se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100%) y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep

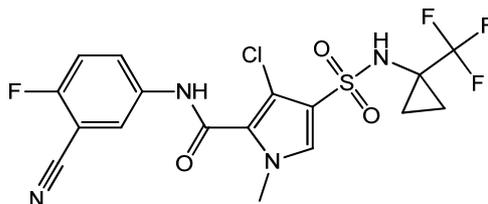
C18 OBD-10 μm , 30x150 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, CH_3CN), para obtener el compuesto **269** (449 mg). Método B; t_{R} : 0,94 min. m/z : 397,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 398,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H), 3,24 - 3,38 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 7,49 (d a, $J=6,8$ Hz, 1 H), 7,55 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,99 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 10,67 (s a, 1 H).

5 Compuesto **270**: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



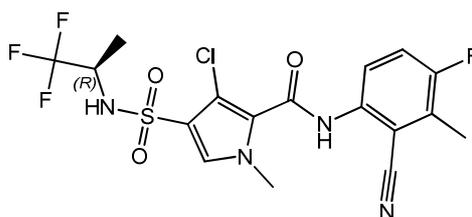
10 El compuesto **270** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **269**, utilizando 3 equivalentes de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina en lugar de 1,5 equivalentes de isopropilamina (se siguió calentando durante más de 44 horas a 80 °C en lugar de durante 2 horas a 70 °C). Método B; t_{R} : 1,04 min. m/z : 465,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 466,0. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 (s, 6 H), 3,78 (s, 3 H), 7,56 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,99 (ddd, $J=9,1, 4,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,20 (dd, $J=5,7, 2,6$ Hz, 1 H), 8,34 (s a, 1 H), 10,64 (s a, 1 H).

Compuesto **271**: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1-(trifluorometil)ciclopropil)sulfamoil]-1*H*-pirrol-2-carboxamida



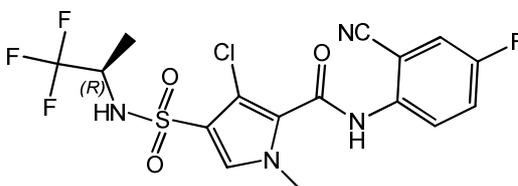
15 El compuesto **271** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **270**, utilizando 1-(trifluorometil)ciclopropanamina en lugar de 2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletilamina. Método B; t_{R} : 1,01 min. m/z : 463,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 464,1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 209,5 °C. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10-1,25 (m, 4 H), 3,78 (s, 3 H), 7,56 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,98 (ddd, $J=9,1, 4,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,19 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 9,01 (s a, 1 H), 10,67 (s a, 1 H).

Compuesto **272**: 3-cloro-*N*-(2-ciano-4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



25 El compuesto **272** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **250** utilizando 6-amino-3-fluoro-2-metilbenzonitrilo en lugar de 3-bromoanilina. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 235,1 °C. Método B; t_{R} : 1,05 min. m/z : 465,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 466,0. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,19 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H), 2,43 (d, $J=2,2$ Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,05 (m, 1 H), 7,50 (dd, $J=8,8, 4,8$ Hz, 1 H), 7,59 (t, $J=9,0$ Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,49 (d, $J=6,6$ Hz, 1 H), 10,44 (s a, 1 H).

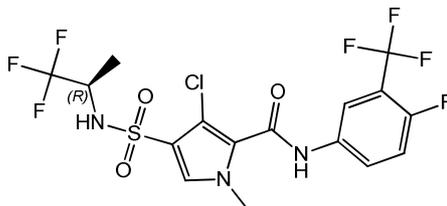
30 Compuesto **273**: 3-cloro-*N*-(2-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **273** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **250** utilizando 2-amino-5-fluorobenzonitrilo en lugar de 3-bromoanilina. Método D; t_R : 1,82 min. m/z : 451,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 452,0. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 200,7 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,06 (m, 1 H), 7,61 - 7,69 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,87 - 7,95 (m, 1 H), 8,50 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,49 (s, 1 H).

5

Compuesto **274**: 3-cloro-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

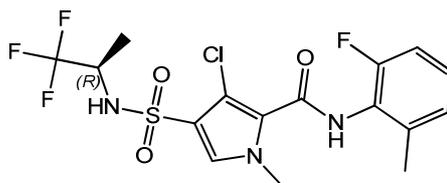


El compuesto **274** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **250**, utilizando 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina en lugar de 3-bromoanilina. Método B; t_R : 1,15 min. m/z : 494,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 495,0. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 189,8 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 7,54 (t, J=9,8 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,91 - 8,02 (m, 1 H), 8,19 (dd, J=6,4, 2,4 Hz, 1 H), 8,49 (s a, 1 H), 10,67 (s, 1 H).

10

Compuesto **275**: 3-cloro-N-(2-fluoro-6-metilfenil)-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

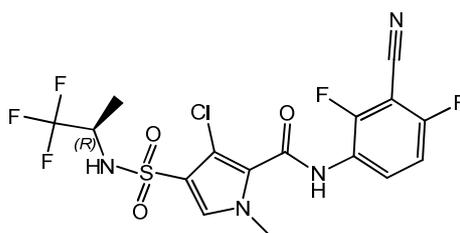
15



El compuesto **275** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **250**, utilizando 2-fluoro-6-metilánilina en lugar de 3-bromoanilina. Método B; t_R : 0,99 min. m/z : 440,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 441,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 - 1,29 (m, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 2 H), 7,22 - 7,32 (m, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 8,45 (s a, 1 H), 9,85 (s, 1 H).

20

Compuesto **276**: 3-cloro-N-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

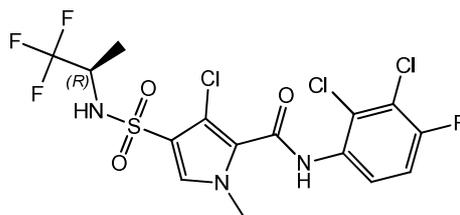


El compuesto **276** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **250**, utilizando 3-amino-2,6-difluorobenzonitrilo en lugar de 3-bromoanilina. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 217,6 °C. Método B; t_R : 1,03 min. m/z : 469,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 470,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 7,47 (dt, J=8,9, 1,5 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 8,09 (td, J=9,0, 6,2 Hz, 1 H), 8,50 (s a, 1 H), 10,36 (s a, 1 H).

25

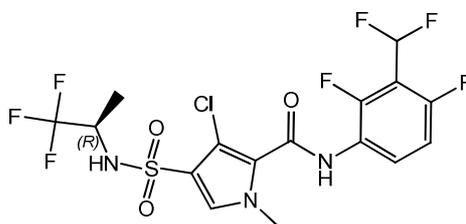
Compuesto **277**: 3-cloro-N-(2,3-dicloro-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

30



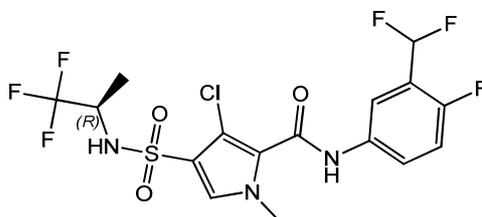
El compuesto **277** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **250**, utilizando 2,3-dicloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-bromoanilina. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 206,0°C. Método B; t_R : 1,20 min. m/z : 496,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 495,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 7,52 (t, J=8,9 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,76 (dd, J=9,1, 5,4 Hz, 1 H), 8,49 (s a, 1 H), 10,08 (s a, 1 H).

Compuesto **278**: 3-cloro-N-[3-(difluorometil)-2,4-difluorofenil]-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



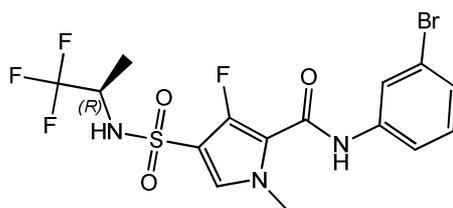
Se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (23,4 mL) a una solución de 2,6-difluoro-3-nitrobenzaldehído (18 g, 96,21 mmol) en diclorometano (180 mL) a -78 °C en atmósfera de N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora y a continuación se calentó hasta 25 °C durante 4 horas. La mezcla se vertió sobre NaHCO₃ acuoso/hielo y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para proporcionar el 2-(difluorometil)-1,3-difluoro-4-nitrobenceno crudo (15 g). El 2-(difluorometil)-1,3-difluoro-4-nitrobenceno (10 g, 47,8 mmol) se agitó en agua (100 mL) y etanol (100 mL). Se añadieron Fe (16,0 g, 286,8 mmol) y cloruro de amonio (15,34 g, 286,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas, se separó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (5 mL), a continuación se añadió HCl/acetato de etilo (2 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 20 minutos. Los componentes volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar el clorhidrato de 3-(difluorometil)-2,4-difluoroanilina (5,1 g). El compuesto **278** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **250**, utilizando el clorhidrato de 3-(difluorometil)-2,4-difluoroanilina en lugar de 3-bromoanilina. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 189,5 °C. Método B; t_R : 1,07 min. m/z : 494,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 495,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,97 (s a, 1 H), 7,32 (t, J=9,8 Hz, 1 H), 7,35 (t, J=52,0 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,87 - 7,98 (m, 1 H), 8,48 (s a, 1 H), 10,19 (s a, 1 H).

Compuesto **279**: 3-cloro-N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



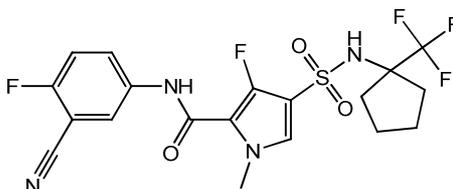
El compuesto **279** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **250**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3-bromoanilina. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 190,4 °C. Método B; t_R : 1,06 min. m/z : 476,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 477,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,90 - 4,06 (m, 1 H), 7,24 (t, J=54,4 Hz, 1 H), 7,39 (t, J=9,7 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 1 H), 8,01 - 8,08 (m, 1 H), 8,49 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 10,58 (s, 1 H).

Compuesto **280**: N-(3-bromofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



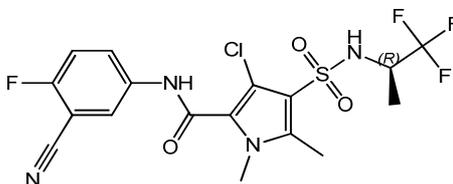
El compuesto **280** (344 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **229**, utilizando 3-bromoanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Método D; t_R : 2,02 min. m/z : 472,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 473,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,91 - 4,04 (m, 1 H), 7,27 - 7,35 (m, 2 H), 7,54 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 8,59 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,21 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 216,8 °C.

Compuesto **281**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Una mezcla de 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (302 mg, 1,04 mmol), 1-(trifluorometil)ciclopentanamina (216 mg, 1,4 mmol), NaHCO₃ (261 mg, 3,1 mmol), acetonitrilo (20 mL) y tamices moleculares de 4 Å (1000 mg) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla de reacción 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 para obtener el 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (60,5 mg) como un polvo de color amarillo claro. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (0,59 mL, 1 M, 0,59 mmol) al 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclopentil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (57 mg, 0,148 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (26,1 mg, 0,19 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se desactivó con una solución de NH₄Cl (25 mL), se diluyó con salmuera (25 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). 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. El residuo se disolvió en metanol caliente (10 mL). El producto cristalizó al añadir agua. El compuesto **281** (30,5 mg) se separó por filtración y se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C. Método D; t_R : 2,02 min. m/z : 475,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 476,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,42 - 1,54 (m, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 2 H), 1,72 - 1,85 (m, 2 H), 2,21 - 2,32 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,97 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 10,33 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 187,0 °C.

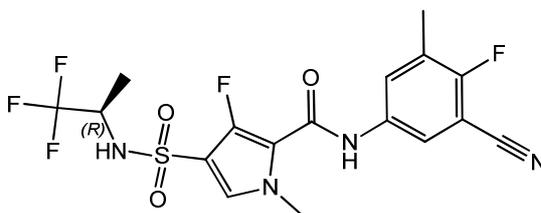
Compuesto **282**: 3-cloro-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[[1-(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El 4-clorosulfonil-1,5-dimetilpirrol-2-carboxilato de etilo (600 mg, 2,26 mmol) se disolvió en acetonitrilo (4 mL), se anhidrizó con tamices moleculares y se añadió NaHCO₃ (569 mg, 6,77 mmol). Se disolvió (1R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (766 mg, 6,77 mmol) en acetonitrilo (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, se lavó con acetonitrilo y se evaporó a sequedad para obtener un polvo pegajoso de color amarillo (730 mg), el cual se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el 1,5-dimetil-4-[[1-(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (600 mg) como un polvo pegajoso incoloro. El 1,5-dimetil-4-[[1-(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (402 mg, 1,17 mmol) se disolvió en HOAc (10 mL) y se añadió N-clorosuccinimida (156,8 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 (en primer lugar acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100% y a continuación utilizando de nuevo metanol en CH₂Cl₂ desde un 0,1 hasta un 0,5%) para obtener el 3-cloro-1,5-dimetil-4-[[1-(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (177 mg). Método D; t_R : 1,89 min. m/z : 375,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 376,0.

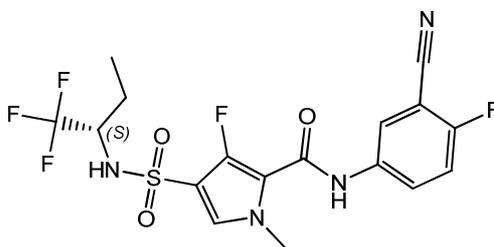
Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (0,934 mL, 1 M, 0,934 mmol) al 3-cloro-1,5-dimetil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (88 mg, 0,234 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (41,3 mg, 0,30 mmol) disueltos en THF (5 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH₄Cl (5 mL), se diluyó con salmuera (5 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se disolvió en DMF (1 mL) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se disolvió en metanol caliente (10 mL). Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El compuesto **282** (44 mg) se separó por filtración y se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C. Método D; t_R: 1,89 min. m/z : 465,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 466,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 3,64 (s, 3 H), 3,87 - 4,00 (m, 1 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,40 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 10,71 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 240,0 °C.

Compuesto **283**: *N*-(3-ciano-4-fluoro-5-metilfenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



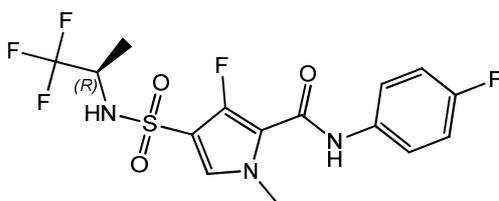
Se añadió 2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (18 g, 133 mmol) a una solución de nitrato de potasio (13,5 g, 133 mmol) en ácido sulfúrico (250 mL) enfriada a 0 °C y se dejó que la mezcla se agitara a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y el precipitado de color amarillo pálido se separó por filtración y se secó en un horno de vacío para proporcionar 2-fluoro-3-metil-5-nitrobenzonitrilo crudo (18 g). El 2-fluoro-3-metil-5-nitrobenzonitrilo crudo (18 g) se agitó en MeOH (210 mL) y agua (70 mL). Se añadieron Fe en polvo (16,7 g) y HCl (36 mL, 5 eq) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y, después de eliminar el disolvente orgánico, el pH de la mezcla se ajustó hasta un pH de 9 con una solución saturada de carbonato de sodio y se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron a sequedad para proporcionar un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar 5-amino-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (5,1 g) como un sólido de color amarillo pálido. El compuesto **283** (123 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **229**, utilizando 5-amino-2-fluoro-3-metilbenzonitrilo en lugar de 3,4-difluoroanilina. Método D; t_R: 1,95 min. m/z : 449,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 450,1. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 2,30 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,98 (dc, J=15,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, J=4,3 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J=6,5, 2,3 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J=5,2, 2,6 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=8,7 Hz, 1 H), 10,31 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 214,8 °C.

Compuesto **284**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1*S*)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



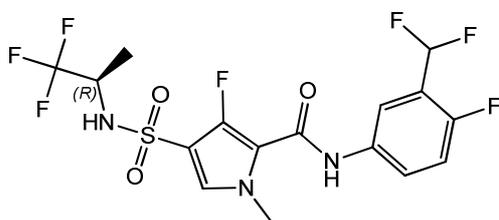
El compuesto **284** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **281**, utilizando (S)-1-trifluorometilpropilamina en lugar de 1-(trifluorometil)ciclopentanamina. Método D; t_R: 1,92 min. m/z : 449,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 450,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,80 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,43 - 1,56 (m, 1 H), 1,62 - 1,74 (m, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,94 - 7,99 (m, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,33 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 177,3 °C.

Compuesto **285**: 3-fluoro-*N*-(4-fluorofenil)-1-metil-4-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



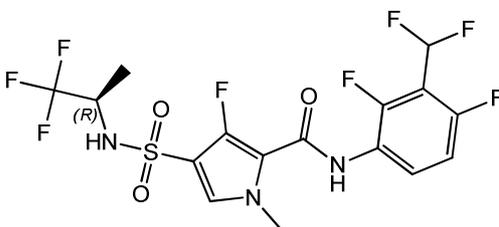
- 5 El compuesto **285** (105 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **229**, utilizando 4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Método D; t_R : 1,87 min. m/z : 410,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 411,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 2 H), 7,51 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 2 H), 8,57 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,12 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 212,9 °C.

Compuesto **286**: N-[3-(difluorometil)-4-fluorofenil]-3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



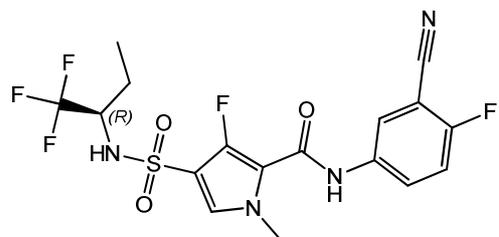
- 10 El compuesto **286** (130 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **229**, utilizando 3-(difluorometil)-4-fluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Método D; t_R : 1,93 min. m/z : 460,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 461,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,18 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,03 (m, 1 H), 7,07 - 7,41 (m, 2 H), 7,54 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,01 (dd, J=6,3, 2,5 Hz, 1 H), 8,60 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,28 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 198,8 °C.

- 15 Compuesto **287**: N-[3-(difluorometil)-2,4-difluorofenil]-3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



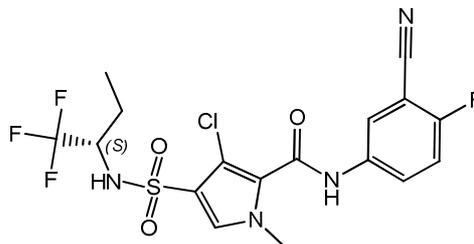
- 20 El compuesto **287** (80 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **229**, utilizando 3-(difluorometil)-2,4-difluoroanilina en lugar de 3,4-difluoroanilina. Método D; t_R : 1,95 min. m/z : 478,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 479,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 7,19 - 7,48 (m, 2 H), 7,56 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,82 - 7,91 (m, 1 H), 8,62 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 9,84 (s, 1 H).

Compuesto **288**: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[(1R)-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

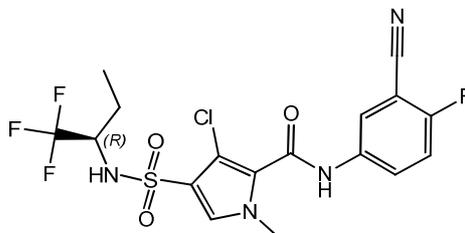


- 25 El compuesto **288** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **281**, utilizando (R)-1-trifluorometilpropilamina en lugar de 1-(trifluorometil)ciclopentanamina. Método D; t_R : 1,92 min. m/z : 449,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 450,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,80 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 1,43 - 1,56 (m, 1 H), 1,62 - 1,74 (m, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,97 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,58 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,34 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 175,7 °C.

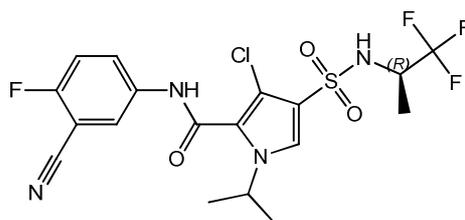
30

Compuesto 289: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[*(1S)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

El 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (1000 mg, 3,68 mmol) se disolvió en CH₃CN (18 mL) en un tubo resistente a la presión y esto se anhidizó con tamices moleculares en polvo (4 Å) durante un periodo de 30 minutos. En otro tubo, se introdujeron (*S*)-1-trifluorometilpropilamina (700,7 mg, 5,51 mmol) y NaHCO₃ (926 mg, 11,03 mmol) y esto se dispersó en acetonitrilo (2 mL) y se anhidizó con tamices moleculares en polvo (4 Å) 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 y a continuación durante 1 hora a 125 °C con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL), se filtró y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para obtener el 3-cloro-1-metil-4-[[*(1S)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (829 mg) como una resina solidificada blanca. Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio en tolueno (1,844 mL, 1 M, 1,84 mmol) al 3-cloro-1-metil-4-[[*(1S)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (167,2 mg, 0,461 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (81,6 mg, 0,599 mmol) disueltos en THF (2 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH₄Cl (5 mL), se diluyó con salmuera (5 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (20 mL). 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 (10 mL). Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El compuesto **289** (160 mg) se separó por filtración y se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C. Método D; t_R: 1,92 min. m/z : 465,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 466,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,46 - 1,59 (m, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 1 H), 3,72 - 3,82 (m, 4 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,99 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,65 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 184,8 °C.

Compuesto 290: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[*(1R)*-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

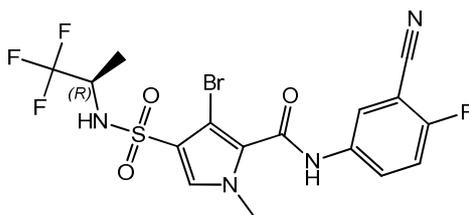
El compuesto **290** (133 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **289** utilizando (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-butilamina en lugar de (*S*)-1-trifluorometilpropilamina. Método D; t_R: 1,95 min. m/z : 465,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 466,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,81 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,45 - 1,59 (m, 1 H), 1,61 - 1,73 (m, 1 H), 3,71 - 3,82 (m, 4 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,99 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,65 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 183,8 °C.

Compuesto 291: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-isopropil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

Se disolvió 3-cloro-1-*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (2 g, 12,5 mmol) en DMF (20 mL) en atmósfera de N₂. Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral) (601,6 mg, 15,0 mmol) en porciones y la mezcla se agitó durante 10 minutos

a temperatura ambiente. Se añadió 2-yodopropano (1,5 mL, 15,0 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se desactivó con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente en gradiente de heptano-EtOAc; 100-0 -> 50-50. Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron al vacío para proporcionar el 3-cloro-1-isopropilpirrol-2-carboxilato de metilo (1,2 g) como un aceite. Se añadió 3-cloro-1-isopropilpirrol-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 5,95 mmol) gota a gota al ácido clorosulfónico (1,99 mL, 29,9 mmol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla de hielo-agua agitada de temperatura controlada (100 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Se formó una suspensión blanca. La suspensión acuosa obtenida se extrajo utilizando Me-THF (2 x 50 mL). Los extractos 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-isopropilpirrol-2-carboxilato de metilo (1,7 g), el cual se utilizó como tal en el siguiente paso. El 3-cloro-4-clorosulfonil-1-isopropilpirrol-2-carboxilato de metilo (1,7 g, 5,66 mmol) se disolvió en acetonitrilo caliente (3 mL), se añadieron tamices moleculares (~ 0,7 g) y la mezcla de reacción se agitó. En un recipiente diferente, se disolvió (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (960,7 mg, 8,5 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y se añadieron tamices moleculares (~ 0,7 g). Esta suspensión se añadió a la mezcla de reacción y a continuación se añadió NaHCO₃ (1,43 g, 17,0 mmol). Se cerró el recipiente y se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente en gradiente de heptano-EtOAc; 100-0 -> 50-50. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el 3-cloro-1-isopropil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (907 mg) como un sólido esponjoso. El 3-cloro-1-isopropil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (450 mg, 1,194 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (201 mg, 1,43 mmol) se disolvieron en THF (anhidrizado con tamices moleculares) (10,1 mL, 124,7 mmol). Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio (1 M en THF) (3,58 mL, 1 M, 3,583 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se desactivó con una solución sat. de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente en gradiente de heptano-EtOAc; 100-0 -> 50-50. Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron al vacío. El producto se cristalizó en 2-propanol, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto **291** (58 mg) como un sólido de color amarillo pálido. El filtrado se concentró al vacío y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa, para proporcionar más compuesto **291** (247 mg). Método B; t_R: 1,10 min. m/z : 479,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 480,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,18 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,42 (d, J=6,6 Hz, 6 H) 4,00 - 4,09 (m, 1 H) 4,71 (quint., J=6,7 Hz, 1 H) 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,95 - 8,00 (m, 1 H) 8,20 (dd, J=5,6, 2,5 Hz, 1 H) 8,47 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 10,91 (s, 1 H).

Compuesto 292: 3-bromo-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

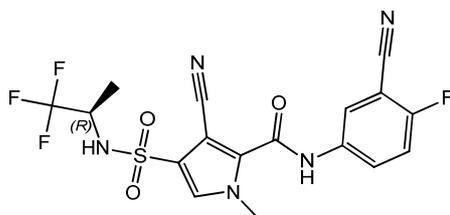


Se añadió 3-bromo-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (5 g, 22,93 mmol) gota a gota al ácido clorosulfónico (13,4 g, 114,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla resultante se añadió gota a gota a una mezcla de hielo-agua agitada (300 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Se formó un precipitado blanquecino. El sólido se filtró y se lavó con agua (20 mL), se lavó disgregándolo con éter diisopropílico y se secó en un horno de vacío durante toda la noche, para proporcionar el 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (3,9 g).

El 3-bromo-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo (3,9 g, 12,32 mmol) se disolvió en acetonitrilo caliente (20 mL) en un recipiente resistente a la presión (100 mL), se añadieron tamices moleculares (10 g) y la mezcla de reacción se agitó. En un recipiente diferente, se disolvió (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (2,09 g, 18,5 mmol) en acetonitrilo (20 mL) y se añadieron tamices moleculares (5 g). Esta suspensión se añadió a la mezcla de reacción y a continuación se añadió NaHCO₃ (3,1 g, 36,96 mmol). Se cerró el recipiente y se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró y se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. El residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a sequedad para proporcionar el 3-bromo-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (4,24 g) como un polvo blanco. El 3-bromo-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,38 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (69,6 mg, 0,5 mmol) se disolvieron en THF anhidro (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio (1 M en THF) (1,14 mL, 1 M, 1,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (5 mL). Se descartó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Las

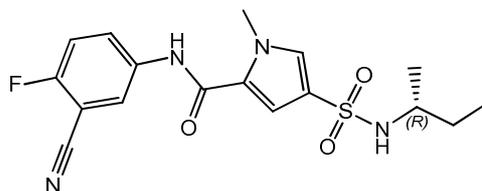
fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó sobre sílice utilizando un gradiente desde heptano hasta EtOAc para proporcionar el compuesto **292** (146 mg) como un polvo de color rosa claro después de lavarlo disgregándolo en CH₂Cl₂/éter diisopropílico. Método B; t_R: 1,00 min. m/z : 496,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 498,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,20 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,01 (s a, 1 H), 7,57 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,44 (s a, 1 H), 10,74 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 189,2 °C.

Compuesto 293: 3-ciano-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[1*R*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



En un vial para microondas, se introdujeron el compuesto **292** (94 mg, 0,189 mmol) y cianuro de zinc (13,6 mg, 0,113 mmol) en DMF (0,8 mL). La mezcla se purgó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (10,9 mg, 0,00945 mmol) y se tapó el vial. La mezcla se calentó a 160 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla se concentró al vacío. Se llevó a cabo una purificación mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN). Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se concentró de nuevo para proporcionar el compuesto **293** (8,3 mg) como un sólido blanco. Método B; t_R: 0,97 min. m/z : 442,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 443,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 - 4,12 (m, 1 H) 7,60 (t, J=9,0 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,95 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H) 8,80 (s a, 1 H) 11,18 (s a, 1 H).

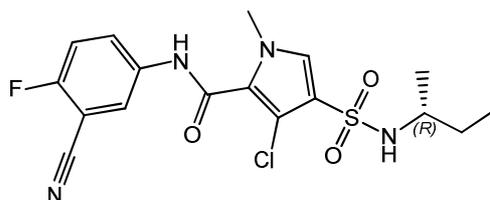
Compuesto 294: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[1*R*]-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El cloruro de 5-[(3-ciano-4-fluorofenil)carbamoil]-1-metilpirrol-3-sulfonilo (200 mg, 0,59 mmol) se disolvió en acetonitrilo (6 mL) en un tubo resistente a la presión y esto se anhidrizó con tamices moleculares en polvo (4 Å) durante un periodo de 30 minutos. En otro tubo, se introdujeron (*R*)-(-)-2-aminobutano (64,2 mg, 0,88 mmol) y NaHCO₃ (245,81 mg, 2,93 mmol) y esto se dispersó en acetonitrilo (4 mL) y se anhidrizó con tamices moleculares en polvo (4 Å) 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 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se filtró en un pequeño lecho de decalite y se lavó utilizando diclorometano (50 mL). El filtrado se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: EtOAc-heptano desde 0:100 hasta 100:0), para proporcionar el compuesto **294** (136 mg).

Método B; t_R: 1,00 min. m/z : 377,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 378,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,91 - 0,99 (m, 3 H), 1,29 - 1,41 (m, 2 H), 3,01 - 3,15 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H), 7,17 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,35 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 2 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,19 - 8,25 (m, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

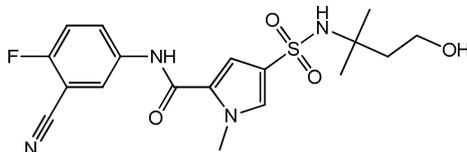
Compuesto 295: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[1*R*]-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **295** (515 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **289** utilizando (*S*)-(+)-2-aminobutano en lugar de (*S*)-1-trifluorometilpropilamina y agitando a 70 °C durante 2 horas para formar el 3-cloro-1-metil-4-[[1*R*]-1-metilpropil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo en lugar de agitar a 80 °C durante 48 horas como se ha descrito para el 3-cloro-1-metil-4-[[1*S*]-1-(trifluorometil)propil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo. Método B; t_R:

1,01 min. m/z : 411,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 412,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,79 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 1,00 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,31 - 1,45 (m, 2 H), 3,03-3,18 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 7,42 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,55 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,1, 4,9, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,64 (s a, 1 H).

Compuesto 296: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[(3-hidroxi-1,1-dimetilpropil)sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



5

El compuesto **296** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **294**, utilizando 3-amino-3-metilbutan-1-ol en lugar de (*R*)-(-)-2-aminobutano. Método B; t_R: 0,85 min. m/z : 407,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 408,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 - 1,20 (m, 6 H), 1,67 (t, J=7,0 Hz, 2 H), 3,48 (t, J=6,9 Hz, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 4,45 (s a, 1 H), 7,07 (s a, 1 H), 7,34 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 2 H), 8,02 (ddd, J=9,2, 5,0, 2,8 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,25 - 10,51 (m, 1 H).

10

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

El ácido (*S*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (39 g, 206 mmol), el clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (24 g, 246 mmol), HATU (117 g, 308 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (66,3 g, 513 mmol) se disolvieron en DMF (500 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (500 mL) y el precipitado formado se separó por filtración. La masa húmeda retenida sobre el filtro se lavó con agua (1 L) y se secó para obtener *N*-[(1*S*)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (36 g) como un polvo blanco. El *N*-[(1*S*)-2-[metoxi(metil)amino]-1-metil-2-oxoetil]carbamato de *tert*-butilo (35 g, 151 mmol) se disolvió en THF (500 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3,0 M en éter dietílico, 140 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (100 mL) y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad para obtener *N*-[(1*S*)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (22 g) como un polvo blanco. A una solución enfriada (-78 °C) de *N*-[(1*S*)-1-metil-2-oxopropil]carbamato de *tert*-butilo (12 g, 64,1 mmol) en CH₂Cl₂ (200 mL), se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (18,9 g, 117,5 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]carbamato de *tert*-butilo (5,8 g) como un sólido de color amarillo pálido. El *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]carbamato de *tert*-butilo (5,8 g, 27,7 mmol) se disolvió en EtOAc (100 mL). Se hizo burbujear HCl (g) a través de la solución durante 30 minutos y a continuación los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar el clorhidrato de (2*S*)-3,3-difluorobutan-2-amina (3,8 g). ¹H RMN (400MHz, DMSO-d₆) δ 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).

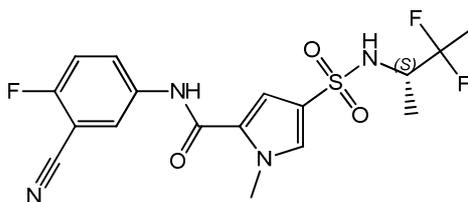
15

20

25

30

Compuesto 297: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[(1*S*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



35

El compuesto **297** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **294**, utilizando el clorhidrato de (2*S*)-3,3-difluorobutan-2-amina en lugar de (*R*)-(-)-2-aminobutano. Método D; t_R: 1,79 min. m/z : 413,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 414,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,97 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,57 (t, J=19,1 Hz, 3 H), 3,42 - 3,56 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,36 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,78 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 8,01 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,22 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

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

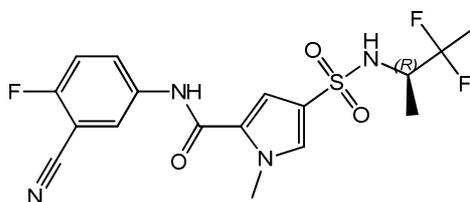
40

El ácido (*R*)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propanoico (30 g, 159 mmol), el clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (17,5 g, 178 mmol), HATU (74 g, 195 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (30 g, 232 mmol) se disolvieron en DMF (300 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (500 mL) y se lavó con salmuera (3 x 200 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando éter de petróleo: EtOAc 2:1 como eluyente para proporcionar *N*-[(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

45

reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con NH_4Cl sat. y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_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 CH_2Cl_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 NaHCO_3 sat. y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con 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).

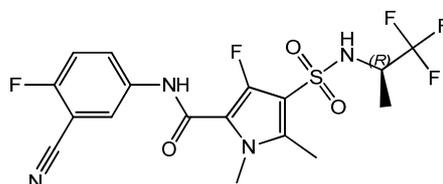
15 Compuesto 298: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[[[(1*R*)-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **298** se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **294**, utilizando el clorhidrato de (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina en lugar de (*R*)-(-)-2-aminobutano. Método D; t_R : 1,79 min. m/z : 413,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 414,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 1,57 (t, $J=19,1$ Hz, 3 H), 3,43 - 3,57 (m, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 7,36 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 7,53 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,63 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 7,78 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H), 8,01 (ddd, $J=9,2, 4,8, 2,9$ Hz, 1 H), 8,22 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

20

Compuesto 299: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



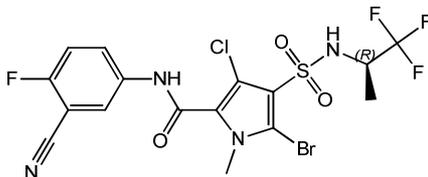
25 Se añadió Br_2 (510 mg, 3,191 mmol) disuelto en HOAc (20 mL) al carboxilato de 3-fluoro-1-metil-4-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (1050 mg, 3,03 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió más Br_2 (0,25 eq) y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora más. Se añadió más Br_2 (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 (50mL), se lavó con una solución de NaHCO_3 , se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, para proporcionar 5-bromo-3-fluoro-1-metil-4-[[[(1*R*)-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)⁺ Masa exacta: 424,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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 del 5-bromo-3-fluoro-1-metil-4-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (963 mg, 2,265 mmol) y tetrametilestano (852,8 mg, 4,53 mmol) en DMF (7 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(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-[[[(1*R*)-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)⁺ Masa exacta: 360,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 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). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (1,66 mL, 1 M, 1,66 mmol) al 3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (149,6 mg, 0,415 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (73,5 mg, 0,54 mmol) disueltos en THF (2 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH_4Cl (5 mL), se diluyó con salmuera (5 mL) y a continuación se extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se disolvió en metanol (2 mL). Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El polvo se separó por

40

45

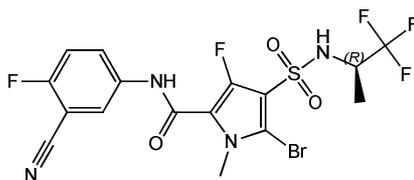
filtración y se secó al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **299** (76 mg). Método D; t_R : 1,88 min. m/z : 449,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 450,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,85 - 3,99 (m, 1 H), 7,53 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,95 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,55 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,35 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 177,5 °C.

Compuesto 300: 5-bromo-3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



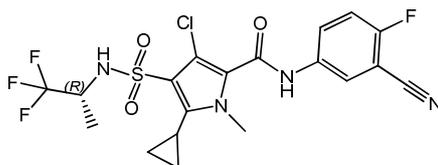
El compuesto **199** (1100 mg, 2,43 mmol), DMF (15 mL) y *N*-bromosuccinimida (449,8 mg, 2,5 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 64 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua (150 mL). El sólido de color rosa se filtró, se lavó con agua y se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 40%) para proporcionar el compuesto **300** (348 mg). Método B; t_R : 1,07 min. m/z : 530,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 531,9. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 3,89 - 4,09 (m, 1 H), 7,57 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,97 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,77 (s a, 1 H), 10,88 (s a, 1 H).

Compuesto 301: 5-bromo-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Una mezcla de 5-bromo-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (174 mg, 0,409 mmol), hidróxido de litio (29,4 mg, 1,23 mmol), THF (20 mL) y agua (destilada, 20 mL) se agitó durante toda la noche. Se añadió más LiOH (3 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo obtenido se disolvió en agua (50 mL) y la solución se neutralizó con HCl (1 M en H₂O). El polvo blanco formado se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C, para proporcionar el ácido 5-bromo-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (111 mg). Método D; t_R : 1,05 min. m/z : 397,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 397,9. El ácido 5-bromo-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (106,9 mg, 0,269 mmol), HATU (127,9 mg, 0,336 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (73,3 mg, 0,538 mmol) se disolvieron en DMF (1 mL), se añadió Et₃N (0,112 mL, 0,808 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante todo el fin de semana a 55 °C. La solución se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (2 mL). Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El polvo blanco se separó por filtración y se secó al vacío durante toda la noche a 50 °C, para proporcionar el compuesto **301** (54 mg). Método D; t_R : 1,99 min. m/z : 515,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 516,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,22 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,95 - 4,07 (m, 1 H), 7,55 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,95 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,91 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,55 (s, 1 H).

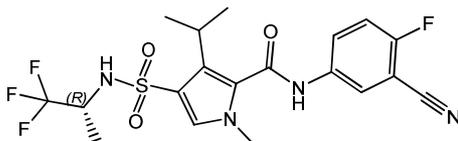
Compuesto 302: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **300** (130 mg, 0,24 mmol) y ciclopropiltrifluoroborato de potasio (54,3 mg, 0,37 mmol) se disolvieron en dimetoxietano (1,5 mL) y agua destilada (0,4 mL). La mezcla se desgasificó con N₂ durante 5 minutos. Se añadió Cs₂CO₃ (239 mg, 0,73 mmol) y la mezcla se desgasificó con N₂. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (28,3 mg, 0,024 mmol) y la mezcla se desgasificó con N₂. Se tapó el vial y la mezcla se calentó a 90 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas, a continuación a 120 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas y 140 °C en un microondas durante 30 minutos con irradiación de microondas. Se enfrió la mezcla y se añadió EtOAc. La fase

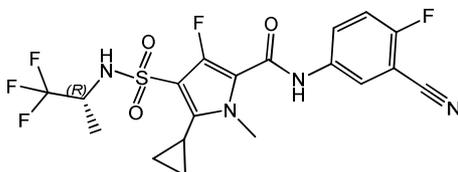
orgánica se separó. La fase acuosa se acidificó con HCl (1 M) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se purificó utilizando cromatografía en columna de gel de sílice con un eluyente en gradiente de heptano-EtOAc, 100-0 -> 0-50, y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN), para proporcionar el compuesto **302** (10 mg). Método B; t_R: 1,10 min. m/z : 491,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 492,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,73 - 0,91 (m, 2 H), 1,03-1,15 (m, 2 H), 1,22 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,72-1,83 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,93 - 4,09 (m, 1 H), 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,97 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,29 (s a, 1 H), 10,73 (s a, 1 H).

Compuesto 303: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-isopropil-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



En un vial para microondas, se introdujeron 3-bromo-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1,27 mmol) e isopropeniltrifluoroborato de potasio (291 mg, 1,9 mmol). Se añadieron tolueno (6,5 mL) y agua destilada (0,65 mL) y la mezcla se purgó con N₂ durante 5 minutos. Se añadieron Pd(OAc)₂ (57,1 mg, 0,254 mmol) y butildi-1-adamantilfosfina (137 mg, 0,382 mmol) en atmósfera de N₂ y a continuación se añadió Cs₂CO₃ (1243 mg, 3,82 mmol). Se tapó el vial y la mezcla se calentó a 110 °C durante 16 horas. Se enfrió la mezcla y se añadió Me-THF. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un eluyente en gradiente de heptano-EtOAc, desde 100-0 hasta 70-30. Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-isopropenil-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (350 mg) como un semisólido. El 3-isopropenil-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (350 mg, 0,988 mmol) se disolvió en THF (50 mL), se añadió Pd/C (10%) (158 mg) en atmósfera de N₂ y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de H₂ hasta que se absorbió 1 eq. de H₂. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre decalite en atmósfera de nitrógeno y se eliminó el disolvente al vacío, para proporcionar 3-isopropil-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo crudo (352 mg). El 3-isopropil-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (175 mg, 0,491 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (89,61 mg, 0,638 mmol) se disolvieron en THF (3,9 mL) anhidrizado con tamices moleculares. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en THF, 1,5 mL, 1,5 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se desactivó con una solución sat. de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un eluyente en gradiente de heptano-EtOAc, desde 100-0 hasta 50-50, y se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN). Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se concentró de nuevo al vacío para proporcionar el compuesto **303** (77 mg) como un sólido de color amarillo claro. Método B; t_R: 1,06 min. m/z : 459,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 460,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,18-1,30 (m, 6 H) 3,32 - 3,41 (m, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 3,75 - 3,90 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,56 (t, J=9,1 Hz, 1 H) 7,90 - 8,02 (m, 1 H) 8,12 - 8,25 (m, 2 H) 10,81 (s, 1 H).

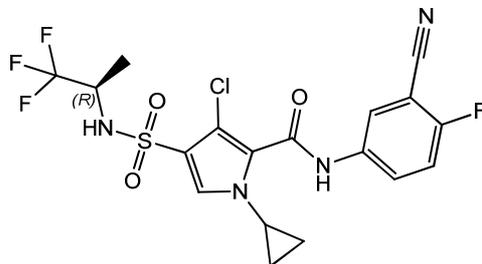
Compuesto 304: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-5-ciclopropil-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Una mezcla del compuesto **301** (44,4 mg, 0,086 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (38,3 mg, 0,26 mmol) y Cs₂CO₃ (84 mg, 0,26 mmol) en dimetoxietano (2 mL) y agua destilada (0,2 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (19,9 mg, 0,0172 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (10 mL) y agua (5 mL). 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 el residuo se disolvió en metanol (2 mL). Se añadió agua hasta que se inició la cristalización. El polvo blanco se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **304** (21 mg). Método D; t_R: 1,98 min. m/z : 475,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 476,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,82 - 0,91 (m, 2 H), 1,04 - 1,10 (m, 2 H), 1,23 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,71 - 1,81 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,90 - 4,03 (m, 1 H), 7,54 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,95 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,47 (d, J=8,4 Hz, 1 H),

10,37 (s, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 161,4 °C.

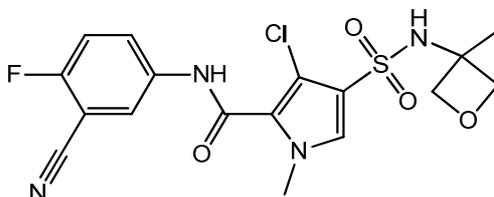
Compuesto 305: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-ciclopropil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



5 En un recipiente (250 mL), se introdujeron 3-cloro-1*H*-pirrol-2-carboxilato de metilo (2 g, 12,53 mmol), ácido ciclopropilborónico (2,153 g, 25,07 mmol) y Na₂CO₃ (2,66 g, 25,07 mmol) en dicloroetano (50 mL). Se añadieron 2,2'-bipiridina (1,98 g, 12,53 mmol) y acetato de cobre (II) (2,3 g, 12,53 mmol) y la mezcla se agitó enérgicamente al aire y se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se lavó con agua/NH₄OH. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente en gradiente de heptano-EtOAc; 100-0 -> 70-30. Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-cloro-1-ciclopropilpirrol-2-carboxilato de metilo (1,15 g) como un aceite amarillo. Se añadió ácido clorosulfónico (0,46 mL, 6,91 mmol) disuelto en diclorometano (1 mL) a 3-cloro-1-ciclopropilpirrol-2-carboxilato de metilo (1,15 g, 5,76 mmol) en CH₂Cl₂ (17,7 mL, 275,9 mmol) en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. La reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora, el precipitado se separó por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se utilizó como tal en el siguiente paso (0,7 g después de secarlo al vacío). El precipitado (0,7 g) se añadió a SOCl₂ (0,7 g, 2,503 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró al vacío. Se añadió hielo al residuo y la mezcla se extrajo con Me-THF. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente en gradiente de heptano-EtOAc; 100-0 -> 70-30. Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-cloro-4-clorosulfonil-1-ciclopropilpirrol-2-carboxilato de metilo (359 mg) como un aceite, el cual solidificó al dejarlo en reposo. El 3-cloro-4-clorosulfonil-1-ciclopropilpirrol-2-carboxilato de metilo (359 mg, 1,20 mmol) se disolvió en acetonitrilo caliente (3 mL), se añadieron tamices moleculares (aproximadamente 0,7 g) y se agitó la mezcla de reacción. En un recipiente diferente, se disolvió (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (204,2 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (2 mL) y se añadieron tamices moleculares (aproximadamente 0,7 g). Esta suspensión se añadió a la mezcla de reacción y a continuación se añadió NaHCO₃ (303,5 mg, 3,61 mmol). Se cerró el recipiente y se agitó durante toda la noche a 80 °C. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo (2 x 50 mL). Las fracciones orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (fase sólida, 40 g) utilizando un eluyente en gradiente de heptano- EtOAc; 100-0 -> 50-50. Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-cloro-1-ciclopropil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (281 mg) como un aceite, el cual solidificó al dejarlo en reposo.

El 3-cloro-1-ciclopropil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0,267 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (48,681 mg, 0,347 mmol) se disolvieron en THF (2,1 mL, 25,8 mmol). Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio (1 M en THF) (0,8 mL, 1 M, 0,8 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se desactivó con una solución sat. de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se llevó a cabo una purificación mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD - 10 µm, 30x150 mm; fase móvil: solución de NH₄HCO₃ al 0,25% en agua, CH₃CN). Las fracciones del producto se recolectaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH y se concentró al vacío nuevamente para obtener el compuesto **305** (80 mg) como un sólido blanco. Método B: t_R: 1,06 min. m/z: 477,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 478,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,85 - 1,05 (m, 4 H), 1,17 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,61 - 3,76 (m, 1 H), 3,93 - 4,12 (m, 1 H), 7,53 - 7,60 (m, 2 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 8,17 - 8,23 (m, 1 H), 8,49 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,86 (s, 1 H).

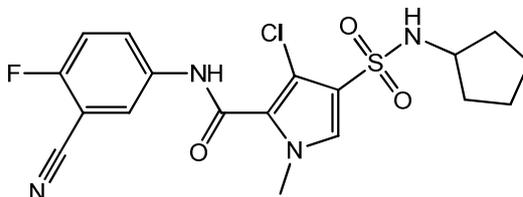
Compuesto 306: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-metil-4-[(3-metiloxetan-3-il)sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



45 El compuesto **306** (179 mg) se preparó en dos pasos a partir de 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de

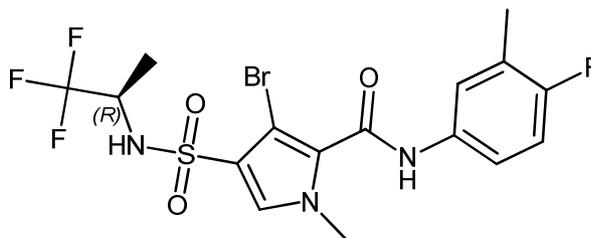
metilo de un modo similar al descrito para el compuesto **269**, utilizando 3 equivalentes de 3-metil-3-oxetanamina en lugar de 1,5 equivalentes de isopropilamina en el primer paso. Método B: t_R : 0,86 min. m/z : 425,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 426,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,53 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,15 (d, J=6,6 Hz, 2 H), 4,66 (d, J=5,9 Hz, 2 H), 7,55 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,78 - 8,76 (m, 1 H), 7,98 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,9 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,65 (s a, 1 H).

Compuesto 307: 3-cloro-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-(ciclopentilsulfamoil)-1-metilpirrol-2-carboxamida



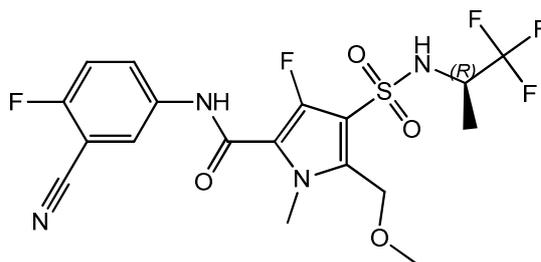
El compuesto **307** (241 mg) se preparó en dos pasos a partir de 3-cloro-4-clorosulfonil-1-metilpirrol-2-carboxilato de metilo de un modo similar al descrito para el compuesto **269**, utilizando 3 equivalentes de ciclopentilamina en lugar de 1,5 equivalentes de isopropilamina en el primer paso. Método B: t_R : 1,05 min. m/z : 423,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 424,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,34 - 1,51 (m, 4 H), 1,51 - 1,77 (m, 4 H), 3,41 - 3,52 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 7,52 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 (s a, 1 H), 7,91 - 8,07 (m, 1 H), 8,14 - 8,27 (m, 1 H), 10,65 (s a, 1 H).

Compuesto 308: 3-bromo-*N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



El compuesto **308** se puede preparar de un modo similar al descrito para el compuesto **292**, utilizando 4-fluoro-3-metilanilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. Método B: t_R : 1,07 min. m/z : 486,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 487,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,23 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,75 (s, 3 H), 3,93 - 4,07 (m, 1 H), 7,13 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 1 H), 7,59 - 7,65 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 8,39 (s a, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

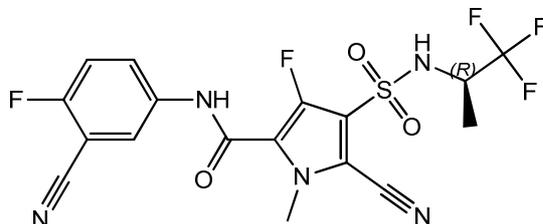
Compuesto 309: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-5-(metoximetil)-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Se hizo burbujear nitrógeno a través de una mezcla del compuesto **301** (preparado de un modo similar al descrito para la síntesis de **301**, pero a mayor escala, 100,1 mg, 0,194 mmol), trifluoro(metoximetil)borato de potasio (88,6 mg, 0,58 mmol), Cs_2CO_3 (189,9 mg, 0,58 mmol), DME (3 mL, 29,0 mmol) y agua (destilada, 0,25 mL) durante 5 minutos. A continuación, se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (44,9 mg, 0,039 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente con irradiación de microondas durante 60 min a 160 °C y a continuación la mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (50 mL) y agua (50 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y se purificaron adicionalmente mediante HPLC prep. (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 ODB - 5 μm , 30x250 mm; fase móvil: solución de NH_4HCO_3 al 0,25% en agua, CH_3CN) para proporcionar el compuesto **309** (20 mg) como un polvo blanco después de secarlo durante toda la noche al vacío a 50°C. Método D: t_R : 1,91 min. m/z : 479,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 480,1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 180,7 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,16 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,31 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,90 - 4,02 (m, 1 H), 4,64 - 4,73 (m, 2 H), 7,55 (t, J=9,1

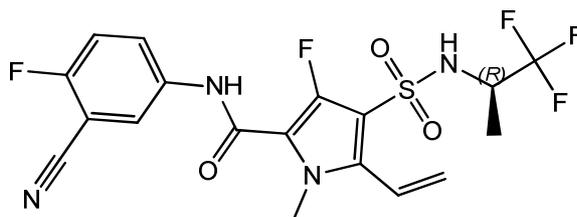
Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,69 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 10,54 (s, 1 H).

Compuesto 310: 5-ciano-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



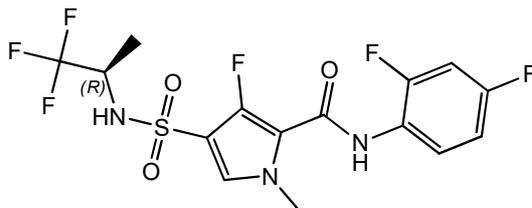
5 El compuesto **301** (preparado de un modo similar al descrito para la síntesis de **301**, pero a mayor escala, 185,6 mg, 0,346 mmol), cianuro de cobre (I) (93,04 mg, 1,04 mmol) y DMF (2 mL, 25,8 mmol) se calentaron durante 110 minutos a 160 °C con irradiación de microondas. Esto se diluyó con EtOAc (50 mL), se lavó con amoníaco, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un gradiente de EtOAc/heptano desde un 10 hasta un 50%. Las fracciones del producto se concentraron. El residuo se disolvió en metanol (5 mL) y el producto cristalizó al añadir agua. El polvo blanco se separó por filtración y se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **310** (45 mg). Método D: t_R : 1,91 min. m/z: 460,3 (M-H)⁻ Masa exacta: 461,1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 211,4 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,24 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 4,04 - 4,15 (m, 1 H), 7,57 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,93 - 7,99 (m, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 9,32 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 10,87 (s, 1 H).

15 Compuesto 311: N-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]-5-vinilpirrol-2-carboxamida



20 Se hizo pasar nitrógeno a través de una mezcla del compuesto **301** (preparado de un modo similar al descrito para la síntesis de **301**, pero a mayor escala, 446 mg, 0,87 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (348,0 mg, 2,60 mmol), Cs₂CO₃ (846,5 mg, 2,60 mmol), DME (7 mL) y agua (1 mL) durante 5 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (200,1 mg, 0,17 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (50 mL) y agua (25 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a una cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde una 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo obtenido se disolvió en metanol (10 mL). Se añadió agua hasta que empezó la cristalización. El polvo blanco se separó por filtración y se secó al vacío a 50 °C para proporcionar el compuesto **311** (297 mg). Método D: t_R : 1,94 min. m/z: 461,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 462,1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 195,8 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,87 - 3,98 (m, 1 H), 5,78 - 5,82 (m, 1 H), 5,84 (s, 1 H), 6,80 - 6,91 (m, 1 H), 7,55 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,8, 2,6 Hz, 1 H), 8,19 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,66 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,51 (s, 1 H).

Compuesto 312: N-(2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

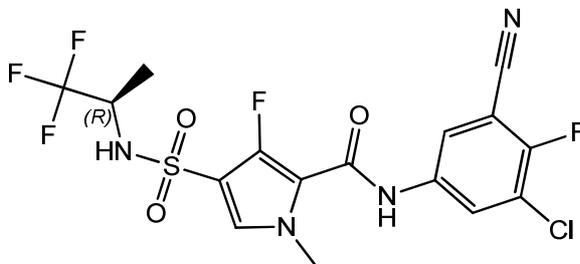


35 Se añadió Et₃N (0,19 mL, 1,35 mmol) al ácido 3-fluoro-1-metil-4-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (146 mg, 0,46 mmol), HATU (218 mg, 0,57 mmol) y 2,4-difluoroanilina (119,8 mg, 0,92 mmol) en DMF (1 mL, 12,92 mmol) y se agitó a 65 °C durante toda la noche. La solución se introdujo directamente en una columna de gel de sílice y 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 cristalizó en metanol (10 mL) al

añadir agua. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron a 50 °C durante toda la noche para proporcionar el compuesto **312** (105 mg). Método D: t_R : 1,88 min. m/z : 428,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 429,1. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 179,4 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,91 - 4,03 (m, 1 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 7,54 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,63 - 7,72 (m, 1 H), 8,59 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 9,69 (s, 1 H).

5

Compuesto **313**: *N*-(3-cloro-5-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



A una solución del ácido 3-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzoico (9 g, 40,99 mmol) en DMF (150 mL), se añadieron HATU (31,17 g, 82,0 mmol) y DIPEA (15,89 g, 123,0 mmol).

10

La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió NH₄Cl (3,29 g, 61,5 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se recolectó, se lavó con salmuera, se secó y se evaporó. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 3-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzamida (3 g). A una solución de 3-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzamida (3 g) en CH₃CN (50 mL), se añadió POCl₃ (6,86 g, 44,74 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se evaporó y se añadió una solución de NaHCO₃ para ajustar el pH a 7-8. Se añadió CH₂Cl₂ y la fase orgánica se recolectó, se secó y se evaporó para proporcionar 3-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzocarbonitrilo (1,6 g). Una mezcla de 3-cloro-2-fluoro-5-nitrobenzocarbonitrilo (1,5 g, 7,48 mmol) en acetato de etilo (40 mL) se hidrógeno a temperatura ambiente con Pd/C (0,3 g) como catalizador. Después de la captación de H₂, el catalizador se separó por filtración y se evaporó el filtrado. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución (columna: ADIKMA Diamonsil(2) C₁₈, 150*25*5 μm, tasa de flujo: 35 mL/min, fase móvil A: agua purificada (que contiene HCl al 0,5%), fase móvil B: CH₃CN, gradiente: 53-83% (%B)). Se añadió una solución de NaHCO₃ para ajustar el pH hasta 8. La fracción deseada se recolectó y el disolvente se concentró al vacío para proporcionar 5-amino-3-cloro-2-fluorobenzocarbonitrilo (253 mg).

15

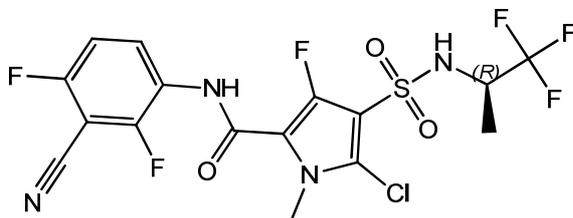
20

El compuesto **313** (118 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **312** utilizando 5-amino-3-cloro-2-fluorobenzocarbonitrilo en lugar de 2,4-difluoroanilina. Método D: t_R : 2,01 min. m/z : 469,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 470,0. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 205,4 °C. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,92 - 4,04 (m, 1 H), 7,58 (d, J=4,4 Hz, 1 H), 8,08 (dd, J=5,1, 2,6 Hz, 1 H), 8,21 (dd, J=6,7, 2,5 Hz, 1 H), 8,64 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 10,40 (s, 1 H).

25

Compuesto **314**: 5-cloro-*N*-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*]-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida

30



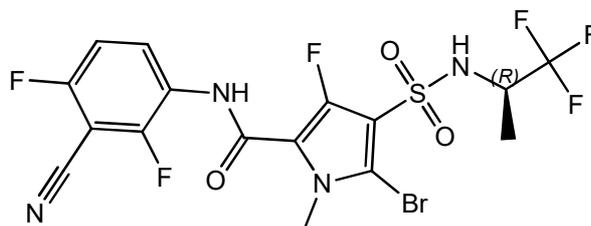
Se añadió NCS (20,0 mg, 0,15 mmol) al compuesto **181** (sintetizado de un modo similar al descrito para el compuesto **181**, pero a mayor escala, 68 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (1 mL, 19,15 mmol) y DMF (1 mL) y se agitó durante todo el fin de semana. Se añadió más NCS (0,75 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se introdujo directamente en una columna de gel de sílice y se purificó 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 (5mL) y el producto se cristalizó al añadir agua. El polvo blanco se separó por filtración y se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **314** (9,6 mg). Método B: t_R : 1,05 min. m/z : 486,9 (M-H)⁻ Masa exacta: 488,0.

35

40

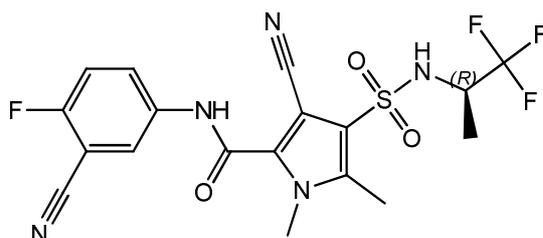
¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,95-4,15 (m, 1 H), 7,47 (td, J=9,0, 1,4 Hz, 1 H), 8,03 (td, J=8,9, 6,2 Hz, 1 H), 8,96 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,22 (s, 1 H).

Compuesto **315**: 5-bromo-*N*-(3-ciano-2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



5 El compuesto **181** (sintetizado de un modo similar al descrito para el compuesto **181**, pero a mayor escala, 221 mg, 0,486 mmol) y NBS (129,9 mg, 0,73 mmol) se disolvieron en DMF (1,5 mL) y acetonitrilo (1,5 mL) y se agitaron durante toda la noche. Se añadió más NBS (50 mg) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió directamente a una cromatografía en columna en un sistema de cromatografía en columna de gel de sílice que utilizaba un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron. El residuo se cristalizó en metanol (10 mL) al añadir agua. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron durante toda la noche al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **315** (125 mg). Método D: t_R : 1,93 min. m/z: 533,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 534,0. Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 197,6 °C. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,22 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,95 - 4,08 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 1 H), 8,95 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 10,28 (s, 1 H).

15 Compuesto **316**: 3-ciano-*N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



20 El 3-fluoro-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (211 mg, 0,59 mmol), cianuro de potasio (190,9 mg, 2,93 mmol), DMA (5 mL, 54,0 mmol) y 18-corona-6 (156,6 mg, 0,59 mmol) se calentaron a 165 °C durante 6 horas y se calentaron adicionalmente durante toda la noche a 150 °C. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo obtenido se disolvió en agua/ EtOAc (10/20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron para proporcionar 3-ciano-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (27 mg) como un aceite transparente, el cual se utilizó como tal. Método D: t_R : 1,74 min. m/z: 366,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 367,1.

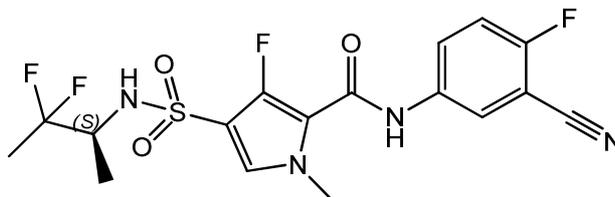
25 Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (0,296 mL, 1 M, 0,296 mmol) a una mezcla de 3-ciano-1,5-dimetil-4-[[*(1R)*-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (27 mg, 0,07 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (13,1 mg, 0,10 mmol) en THF (2 mL) y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se desactivó con una solución de NH₄Cl (5 mL) y se diluyó con salmuera (5 mL), a continuación se extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DMF (1 mL) y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron y el residuo se disolvió en metanol (2 mL). Se añadió agua hasta que empezó la cristalización. Los cristales se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C, para proporcionar el compuesto **316** (8 mg). Método D: t_R : 1,78 min. m/z: 456,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 457,1. ¹H RMN (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,20 (d, J=6,8 Hz, 3 H), el CH₃ se solapa con la señal del DMSO, 3,72 (s, 3 H), 3,93 - 4,05 (m, 1 H), 7,59 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,94 (ddd, J=9,1, 4,8, 2,8 Hz, 1 H), 8,20 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 8,75 (d, J=9,0 Hz, 1 H), 11,16 (s, 1 H).

35 Compuesto **317**: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[[*(1R)*-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



El 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (725 mg, 2,54 mmol), clorhidrato de (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina (415,7 mg), NaHCO₃ (853 mg, 10,2 mmol), acetonitrilo (10 mL) y tamices moleculares de 4A (3000 mg) 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 acetonitrilo (2 x 10 mL). El filtrado se concentró. El residuo (1 g) se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde una 0 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron al vacío a 50 °C para proporcionar 4-[[1*R*]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (882 mg) como un polvo blanco. El 4-[[1*R*]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (150 mg, 0,42 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (75,9 mg, 0,54 mmol) se disolvieron en THF (5 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio (1,67 mL, 1 M, 1,67 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se desactivó con NH₄Cl sat. (ac., 5 mL). Se retiró la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron a sequedad y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 100% y nuevamente con acetato de etilo en heptano desde un 0 hasta un 60%). Las fracciones deseadas se evaporaron a sequedad, el residuo resultante se disolvió en isopropanol a reflujo (7 mL) y se sonicó para proporcionar una suspensión. El sólido blanco se filtró y se lavó con isopropanol (1 mL) para proporcionar el compuesto **317** (115 mg) como un polvo blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,58 (t, J=19,1 Hz, 3 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 7,48 - 7,54 (m, 1 H), 7,54 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,6 Hz, 1 H), 8,04 - 8,37 (m, 1 H), 8,17 (dd, J=5,7, 2,6 Hz, 1 H), 10,32 (s a, 1 H). Método B: t_R: 0,98 min. m/z: 431,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 432,1.

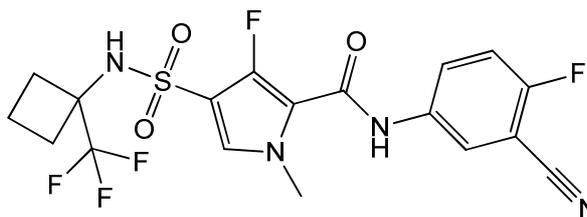
Compuesto 318: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-4-[[1*S*]-2,2-difluoro-1-metilpropil]sulfamoil]-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxamida



El compuesto **318** (111 mg) se preparó de un modo similar al descrito para el compuesto **317**, utilizando el clorhidrato de (2*S*)-3,3-difluorobutan-2-amina en lugar del clorhidrato de (2*R*)-3,3-difluorobutan-2-amina. Método B: t_R: 0,98 min. m/z: 431,1 (M-H)⁺ Masa exacta: 432,1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,58 (t, J=19,1 Hz, 3 H), 3,48 - 3,61 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 7,52 (d, J=4,6 Hz, 1 H), 7,54 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,96 (ddd, J=9,2, 4,9, 2,9 Hz, 1 H), 8,10 - 8,28 (m, 1 H), 8,17 (dd, J=5,8, 2,8 Hz, 1 H), 10,34 (s a, 1 H). Calorimetría diferencial de barrido: desde 30 hasta 300 °C a 10 °C/min: máximo a 167,9 °C.

Compuesto 319: *N*-(3-ciano-4-fluorofenil)-3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxamida



Una mezcla de 4-clorosulfonil-3-fluoro-1-metilpirrol-2-carboxilato de etilo (640 mg, 2,20 mmol), 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina (1710 mg, 12,29 mmol), NaHCO₃ (553 mg, 6,58 mmol), acetonitrilo (12,8 mL, 245,1 mmol) y tamices moleculares de 4A (250 mg) se agitó y se calentó a reflujo durante un total de 5 días (después de 2 días, se añadieron otros 4 equivalentes de 1-(trifluorometil)ciclobutan-1-amina). La mezcla de reacción se filtró cuando todavía estaba caliente. El filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una cromatografía en gel de sílice con un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron al vacío a 50 °C para proporcionar 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (631 mg) como unos cristales blancos. Método D: t_R: 1,90 min. m/z: 371,3 (M-H)⁺ Masa exacta: 372,1. Una solución de 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxilato de etilo (624 mg, 1,68 mmol) y LiOH (120,4 mg, 5,03 mmol) en THF (10 mL) y agua (destilada, 10 mL) se agitó durante toda la noche. Se añadió HCl (1 M en H₂O) (5,03 mL, 1 M, 5,03 mmol) y el THF se separó por destilación. El precipitado blanco se separó por filtración y se seco durante toda la noche al vacío a 50 °C, para obtener el ácido 3-fluoro-1-metil-4-[[1-(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (412 mg) Método D: t_R: 1,04 min. m/z: 343,0 (M-H)⁺ Masa exacta: 344,0. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,82 (quint., J=8,1 Hz, 2 H), 2,26 - 2,35 (m, 2 H), 2,39 - 2,48 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 7,53 (d, J=4,8 Hz, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 13,12 (s a, 1 H). Se añadió Et₃N (0,23 mL, 1,62 mmol) a una mezcla del ácido 3-fluoro-1-metil-4-[[1-

(trifluorometil)ciclobutil]sulfamoil]pirrol-2-carboxílico (186 mg, 0,54 mmol), HATU (257. mg, 0,676 mmol) y 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (147,323 mg, 1,082 mmol) en DMF (2 mL) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 65 °C. La mezcla de reacción se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente desde un 10 hasta un 100% de EtOAc en heptano. Las fracciones del producto se concentraron al vacío para obtener un polvo blanco, el cual se secó durante toda la noche al vacío a 50 °C. Este polvo se disolvió en metanol caliente (25 mL) y se añadió agua hasta que empezó la cristalización. Los cristales blancos se separaron por filtración y se secaron al vacío a 50 °C durante toda la noche, para proporcionar el compuesto 319 (157 mg). Método D: t_R : 1,96 min. m/z : 461,3 (M-H)⁺ Masa exacta: 462,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,78 - 1,91 (m, 2 H), 2,28 - 2,37 (m, 2 H), 2,41 - 2,48 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 7,50 - 7,58 (m, 2 H), 7,97 (ddd, $J=9,2, 4,9, 2,6$ Hz, 1 H), 8,17 (dd, $J=5,8, 2,8$ Hz, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 10,36 (s, 1 H).

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.

15 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.

20 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.

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

Tabla 1

ES 2 787 704 T3

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
1	0,42	3,10	>25
2	0,03	0,06	>25
3	0,07	0,10	>25
4	0,10	0,06	>25
5	0,03	0,02	>25
6	0,02	0,02	>25
7	0,12	0,10	>25
8	0,02	0,02	>25
9	0,01	0,03	>25
10	0,11	0,08	>25
11	0,03	0,02	>25
12	0,12	0,06	>25
13	0,46	0,14	>25
13a	0,35	0,20	>25
13b	1,01	0,46	>25
14	0,04	0,02	>25
15	0,16	0,13	>25
16	0,06	0,03	>25
17	0,03	0,02	>25
18	<0,02	0,03	>25
19	0,06	0,08	>25
20	0,07	0,06	>25
21	0,22	0,84	>25
22	0,08	0,07	>25
23	0,02	0,13	>25
24	0,20	0,30	>25
25	0,34	0,23	>25
26	0,14	0,26	>25
27	0,04	0,06	>25
28	0,10	0,14	>25
29	0,15	0,21	>25
30	0,45	0,33	>25

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
31	0,13	0,39	>25
32	0,18	0,34	>25
33	0,03	0,04	>25
34	0,03	<0,02	>25
35	0,03	0,02	>25
36	0,08	0,04	>25
37	0,73	0,38	>25
38	0,05	0,02	>25
39	0,05	0,04	>25
40	0,20	0,12	>25
41	0,52	0,33	>25
42	0,54	0,72	>25
43	0,11	0,13	>25
44	0,37	0,26	>25
45	0,32	0,34	>25
46	0,12	0,17	>25
47	0,10	0,10	>25
48	0,05	0,06	>25
49	0,07	0,02	>25
50	0,07	0,05	>25
51	>1	>1	>25
52	0,26	0,33	>25
53	0,26	0,18	>25
54	0,20	0,25	>25
55	0,21	0,11	>25
56	0,02	<0,02	>25
57	0,06	0,05	>25
58	0,09	0,06	>25
59	0,03	0,03	>25
60	0,02	0,03	24,1
61		>1	>25
62	0,27	0,14	>25

ES 2 787 704 T3

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
63	0,06	0,04	>25
64	0,13	0,05	>25
65	0,01	0,01	>25
66	0,03	0,03	>25
67	0,02	0,03	>25
68	0,07	0,07	>25
69	0,03	0,07	>25
70	0,02	0,04	>25
71	0,10	0,13	>25
72	0,01	0,01	>25
73		0,10	14,1
74	0,02	0,02	>25
75	0,18	0,18	>25
76	0,18	0,13	>25
77	0,07	0,18	>25
78	0,02	0,03	>25
79	0,53	0,46	>25
80	0,04	0,09	>25
81	0,01	0,05	>25
82	0,17	0,49	>25
83	>1	1,35	>25
84	0,46	0,61	>25
85	0,03	0,05	>25
86	0,37	0,35	>25
87	0,96	>1	>25
88	0,02	0,03	>25
89	0,02	0,02	>25
90	0,05	0,03	>25
91	0,06	0,04	>25
92	0,04	0,03	>25
93	0,03	0,03	>25
94	0,009	0,01	>25

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
95	0,13	0,06	>25
96	0,01	0,03	23,7
97	0,03	0,03	>25
98	0,81	0,54	>25
99	0,13	0,10	>25
100	0,06	0,05	12,2
101	0,03	0,03	>25
102	0,06	0,06	>25
103	0,05	0,02	>25
104	0,02	0,02	>25
105	0,03	0,02	>25
106	0,01	0,01	>25
107	0,01	0,01	>25
108		0,01	>25
109	0,24	0,10	>25
110	0,02	0,03	>25
111	0,007	0,007	>25
112	0,06	0,09	>25
113	0,03	0,02	>25
114	0,10	0,05	>25
115	0,30	0,11	>25
116	0,03	0,02	>25
117	0,007	0,01	>25
118	0,05	0,02	>25
119	0,03	0,01	>25
120	0,03	0,03	>25
121	0,05	0,04	>25
122	0,07	>1	13,1
123	0,04	0,04	>25
124	0,04	0,04	>25
125	0,19	0,08	16,7
126	0,59	0,23	>25

ES 2 787 704 T3

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
127	0,05	0,19	>25
128	0,15	0,09	>25
129	0,17	0,08	>25
130	0,09	0,15	>25
131	0,01	0,01	>25
132	0,08	0,07	>25
133	0,04	0,08	>25
134	0,18	0,13	>25
135	0,02	0,26	>25
136	0,06	0,06	>25
137	0,03	0,04	16,5
138	0,10	0,03	>25
139	0,05	0,03	>25
140	0,10	0,06	>25
141	0,04	0,15	>25
142	0,15	0,42	>25
143	0,05	0,15	>25
144	0,05	0,07	>25
145	0,04	0,03	>25
146	0,07	0,04	>25
147	0,08	0,04	>25
148	0,11	0,07	>25
149	0,04	0,03	>25
150	0,09	0,06	>25
151	0,08	0,07	>25
152	0,24	0,08	>25
153	0,27	0,15	>25
154	0,13	0,08	>25
155	0,03	0,05	>25
156	0,04	0,03	>25
157	0,08	0,05	>25
158	0,12	0,36	>25

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
159	0,09	0,81	>25
160	0,16	0,13	>25
161	>1	0,91	>25
162	>1	0,89	>25
163	0,18	0,11	14,3
164	0,13	0,13	>25
165a	0,15	0,04	9,3
165b	0,12	0,02	4,8
166	0,14	0,12	>25
166a	0,14	0,10	17,9
166b	0,31	0,17	21,3
167	0,12	0,31	>25
168	0,12	0,32	>25
169	0,12	0,07	11,2
169a	0,14	0,05	16,1
169b	0,04	0,03	17,1
170	<0,005	0,005	>100
171	0,02	0,02	>25
172	0,10	0,08	>25
173	0,21	0,32	>25
174	0,08	0,04	>25
175	0,07	0,13	>25
176	0,50	0,37	>25
177	0,33	0,26	>25
178	0,04	0,09	>25
179	0,30	0,27	>25
180	0,01	0,02	>25
181	0,008	0,006	>25
182	0,01	0,03	>25
183	0,02	0,01	>25
184	0,008	0,006	>25
185	0,006	0,005	>25

ES 2 787 704 T3

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
186	0,008	0,005	>25
187	0,008	0,006	>25
188	0,04	0,03	>25
189	0,007	0,007	11,3
190	0,09	0,10	>25
191	0,18	0,16	>25
192	0,57	0,19	>25
193	0,14	0,11	>25
194	0,09	0,05	>25
195	0,04	0,04	>25
196	0,10	0,08	>25
197	0,12	0,09	>25
198	0,15	0,08	>25
199	0,006	0,008	>25
200a	0,10	0,05	>25
200b	0,09	0,10	>25
201	0,07	0,02	>25
202	0,03	0,02	>25
203	0,38	0,47	>25
204	0,65	0,62	>25
205	0,08	0,03	13,0
206	0,03	0,09	>25
207	0,05	0,14	>25
208	0,20	0,66	>25
209	0,09	0,09	>25
210	0,05	0,05	>25
211	0,04	0,04	>25
212	0,09	0,04	>25
213	0,21	0,31	>25
214	0,06	0,02	>25
215	0,02	0,010	>25
216	0,18	0,46	>25

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
217	0,005	0,005	>25
218	0,009	0,007	>25
219	0,01	0,009	>25
220	0,10	0,04	>25
221	0,007	0,006	>25
222	0,004	0,009	>25
223	0,12	0,09	>25
224	0,22	0,26	>25
225	0,07	0,07	>25
226	0,19	0,21	>25
227	0,02	0,04	>25
228a	0,03	0,03	>25
228b	0,03	0,03	>25
229	0,004	0,004	>25
230	0,008	0,03	>25
231	0,04	0,03	>25
232	0,02	0,02	>25
233	0,09	0,16	>25
234	0,02	0,03	>25
235	0,01	0,01	>25
236a	0,02	0,05	>25
236b	0,06	0,05	>25
237	0,08	0,10	>25
238	0,10	0,11	>25
239	0,02	0,01	>25
240	0,02	0,05	>25
241	0,01	0,01	>25
242	0,20	0,30	>25
243	0,11	0,10	>25
244	0,14	0,53	>25
245	0,04	0,04	>25
246	0,05	0,06	>25

ES 2 787 704 T3

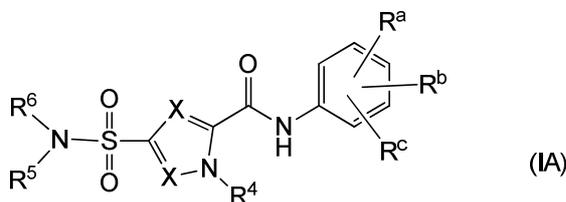
Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
247	0,03	0,03	>25
248	0,03	0,07	>25
249	0,07	0,18	1,7
250	0,007	0,40	20,0
251	0,01	0,06	>25
252	0,05	0,08	>25
253	0,01	0,01	>25
254	0,05	0,05	>25
255	0,09	0,10	>25
256	0,02	0,03	>25
257	0,08	0,09	>25
258	0,03	0,02	>25
259	0,05	0,05	>25
260	0,07	0,09	>25
261	0,04	0,13	>25
262	0,02	0,02	>25
263	0,005	0,008	>25
264	0,09	0,13	>25
265	0,01	0,03	>25
266	0,02	0,03	>25
267	0,006	0,009	>25
268	0,005	0,006	>25
269	0,05	0,07	>25
270	0,06	0,11	>25
271	0,009	0,02	>25
272	0,30	0,76	>25
273	0,42	0,70	>25
274	0,02	0,04	19,4
275	0,60	0,70	>25
276	0,01	0,01	>25
277	0,03	0,04	>25
278	0,006	0,01	>25

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
279	<0,004	0,005	>25
280	0,005	0,06	>25
281	<0,004	0,007	>25
282	<0,005	0,005	>25
283	0,02	0,03	>25
284		0,009	>25
285		0,007	>25
286		0,005	21,9
287	0,004	0,005	>25
288	0,007	0,01	>25
289	0,04	0,05	>25
290		0,02	>25
291	0,42	0,39	>25
292		0,03	>15,5
293	0,02	0,05	>25
294	0,04	0,10	>25
295	0,02	0,03	>25
296	0,10	0,23	>25
297	0,04	0,09	22,6
298	0,02	0,05	23,7
299		0,009	>25
300		0,008	14,2
301		0,007	>25
302		0,03	>25
303		>12,5	>25
304		0,01	>25
305	0,17	0,35	>25
306	0,03	0,06	>25
307		0,03	>25
308		0,01	>25
309	0,53	0,32	>25
310	0,07	0,16	>25

Comp. N.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE ₅₀ (µM)	117 CE ₅₀ (µM)	4 días CC ₅₀ (µM)
311		0,06	>25
312		0,06	>25
313	0,02	0,05	>25
314		0,007	>25
315		0,007	>25
316	0,05	0,05	>25
317		0,006	>25
318		0,019	>25
319		<0,004	>25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (IA)



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

5 cada X representa independientemente CR⁷;

R^a, R^b y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, -OCF₃, -CN, alquilo C₁-C₃ y cicloalquilo C₃-C₄;

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

R⁵ es hidrógeno;

10 R⁶ se selecciona del grupo constituido por alquilo C₂-C₆, (alquil C₁-C₄)-R⁸ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, (alquil C₁-C₄)-R⁹ opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, y un anillo saturado mono- o policíclico 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 C₂-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo
15 constituido por hidrógeno, -OH, flúor, oxo, R⁹, R¹⁰ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con R¹⁰;

R⁷ representa hidrógeno, -CN, flúor, cloro, bromo, -CHF₂, -CF₂-metilo, -CH₂F, -CF₃, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₄;

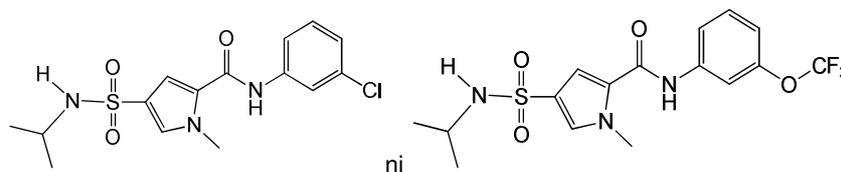
20 R⁸ representa un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos independientemente seleccionados cada uno de ellos del grupo constituido por O, S y N, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más restos alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituidos con R¹⁰;

R⁹ representa alquilo C₁-C₄, -SO₂-metilo, -C(=O)-OR¹¹ o -C(=O)-N(R¹¹)₂;

R¹⁰ representa -CN, -OH, flúor, -CHF₂, -CH₂F o -CF₃;

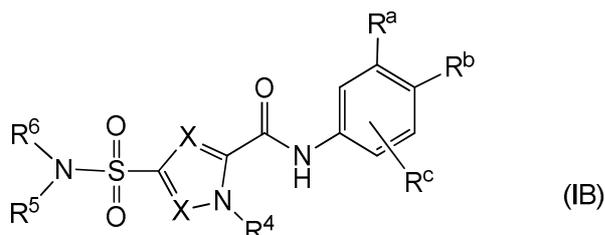
R¹¹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este, donde dicho compuesto no es



25

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

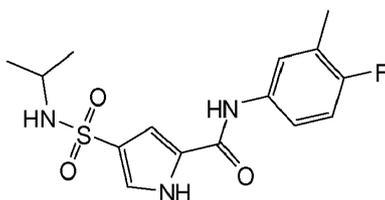


3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R⁴ es metilo.

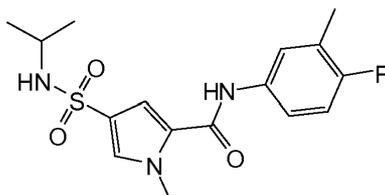
30 4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R⁶ contiene un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R^6 es un anillo saturado de 4 o 5 miembros que contiene un oxígeno, tal como un anillo saturado de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_4 opcionalmente sustituido con R^{10} .
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R^6 comprende un alquilo C_3 - C_6 ramificado opcionalmente sustituido con uno o más restos flúor, 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 flúor o está sustituido con alquilo C_1 - C_4 sustituido con uno o más restos flúor.
7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, donde R^6 es un alquilo C_3 - C_6 ramificado sustituido con uno o más restos flúor.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R^b es hidrógeno o flúor.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, donde R^a y R^c se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, flúor, cloro, -CN y metilo.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas, que se selecciona de entre los compuestos 1-285, 287 y 289-296.

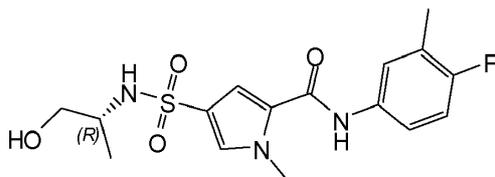
Compuesto 1:



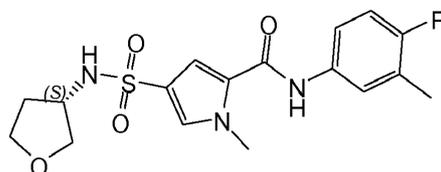
Compuesto 2:



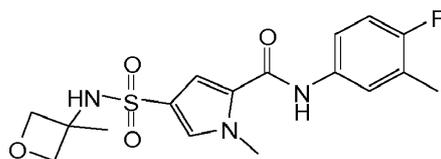
Compuesto 3:



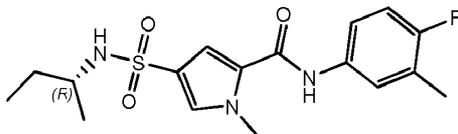
Compuesto 4:



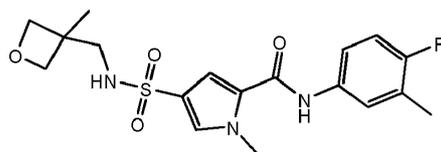
Compuesto 5:



Compuesto 6:

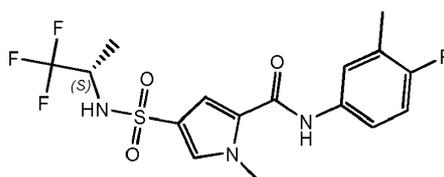


Compuesto 7:

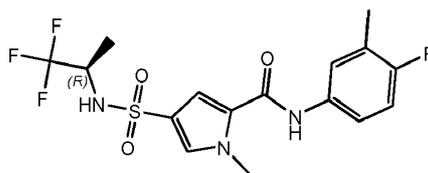


5

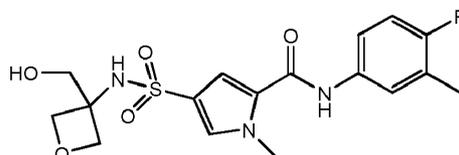
Compuesto 8:



Compuesto 9:

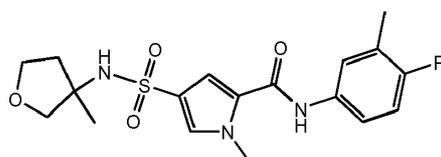


Compuesto 10:

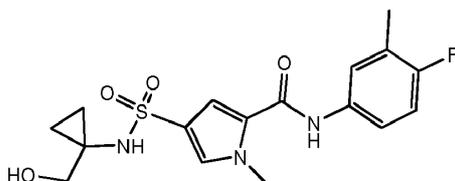


10

Compuesto 11:

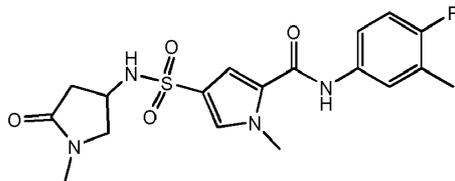


Compuesto 12:

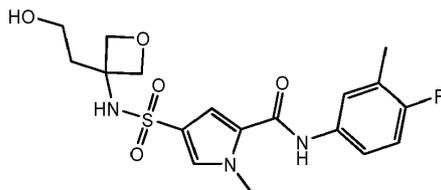


15

Compuesto 13:

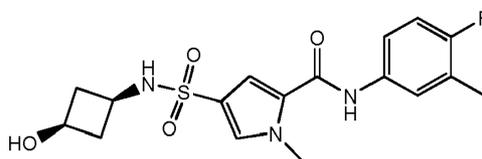


Compuesto 14:

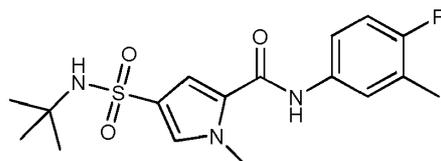


5

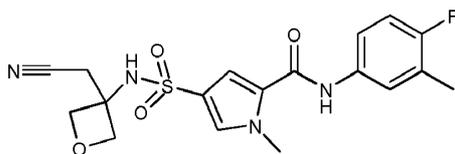
Compuesto 15:



Compuesto 16:

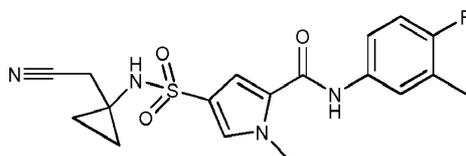


Compuesto 17:

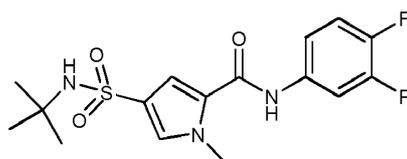


10

Compuesto 18:

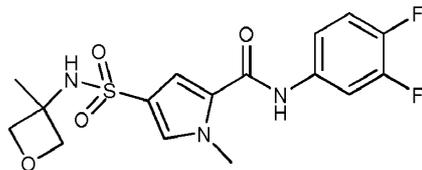


Compuesto 19:

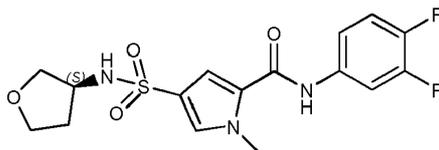


15

Compuesto 20:

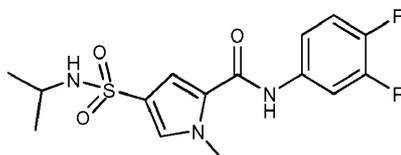


Compuesto 21:

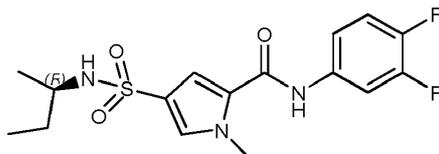


5

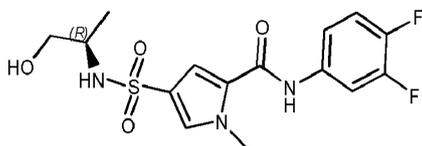
Compuesto 22:



Compuesto 23:

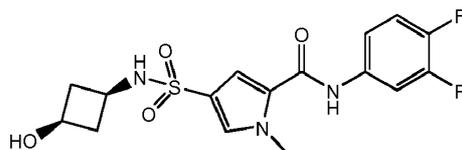


Compuesto 24:

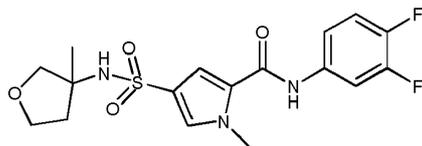


10

Compuesto 25:

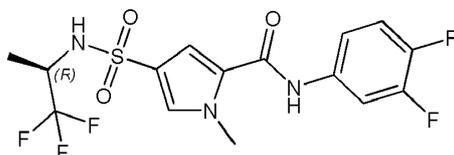


Compuesto 91:

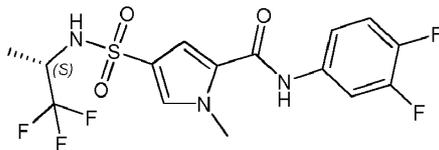


15

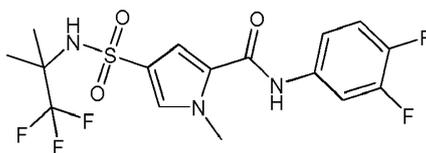
Compuesto 92:



Compuesto 93:

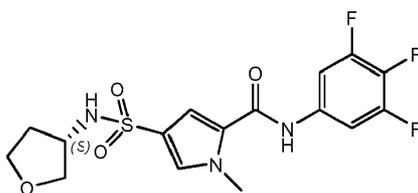


Compuesto 95:

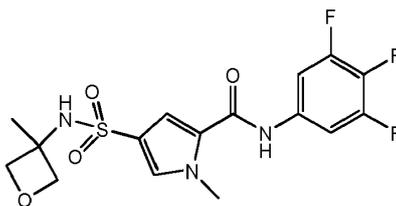


5

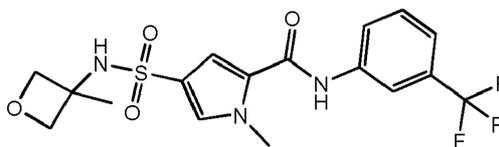
Compuesto 26:



Compuesto 27:

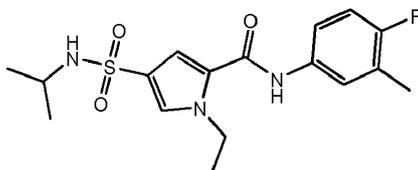


Compuesto 28:

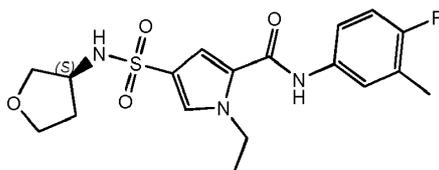


10

Compuesto 29:

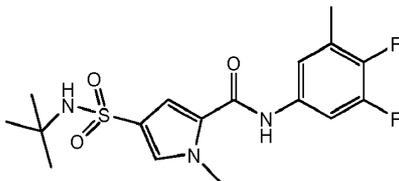


Compuesto 30:

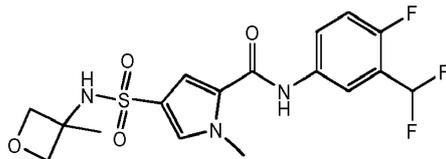


15

Compuesto 38:

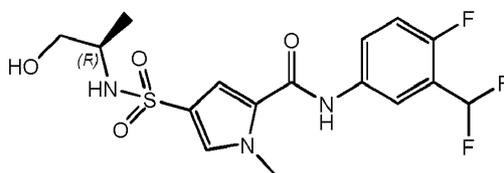


Compuesto 39:

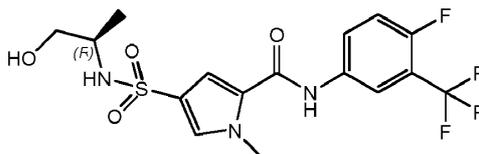


5

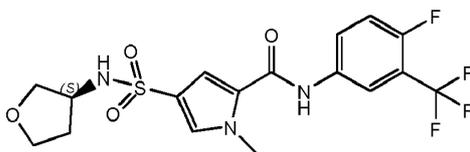
Compuesto 40:



Compuesto 41:

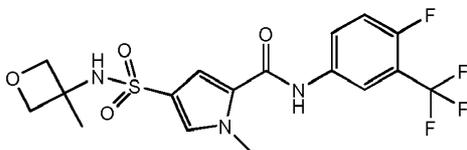


Compuesto 42:

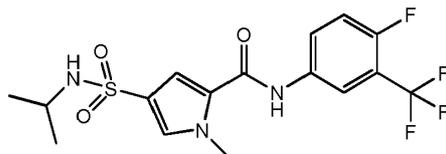


10

Compuesto 43:

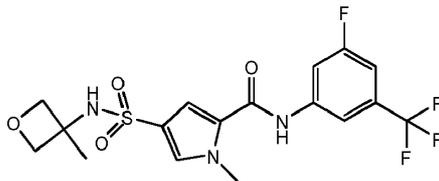


Compuesto 44:

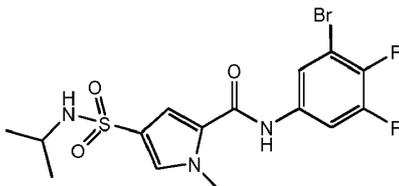


15

Compuesto 45:

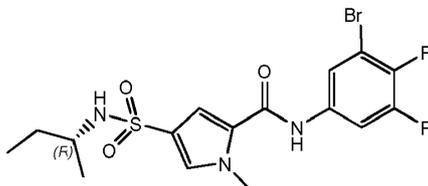


Compuesto 46:

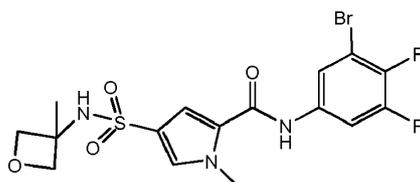


5

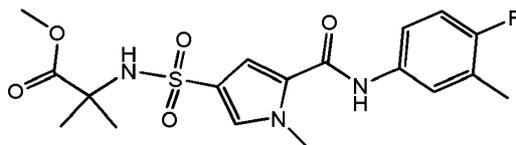
Compuesto 47:



Compuesto 48:

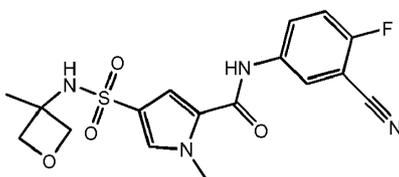


Compuesto 49:

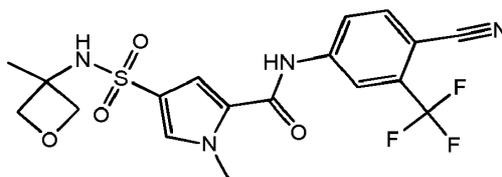


10

Compuesto 50:

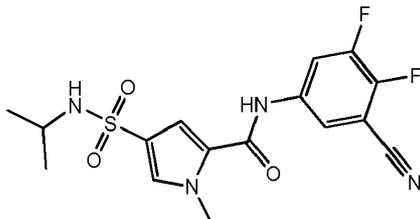


Compuesto 51:

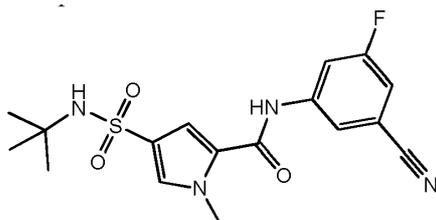


15

Compuesto 52:

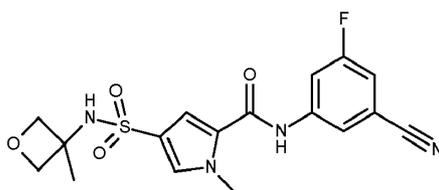


Compuesto 53:

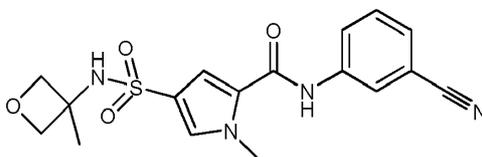


5

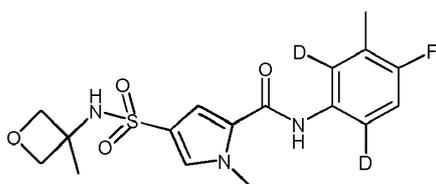
Compuesto 54:



Compuesto 55:

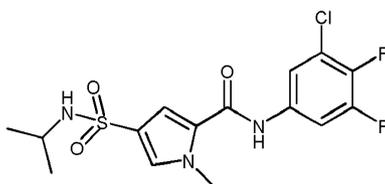


Compuesto 56:

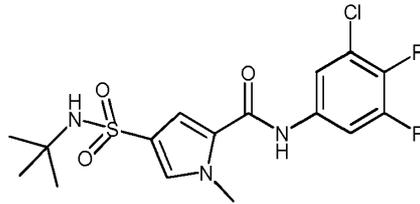


10

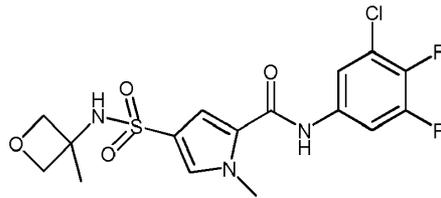
Compuesto 57:



Compuesto 58:

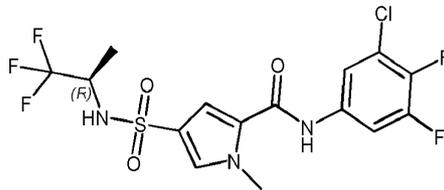


Compuesto 59:

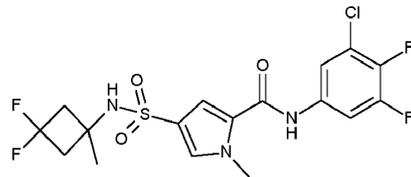


5

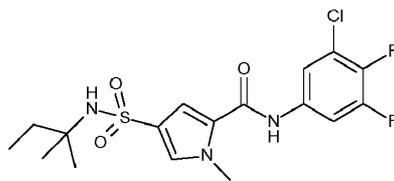
Compuesto 60:



Compuesto 65:

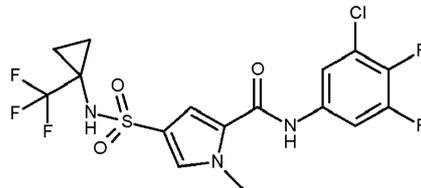


Compuesto 66:

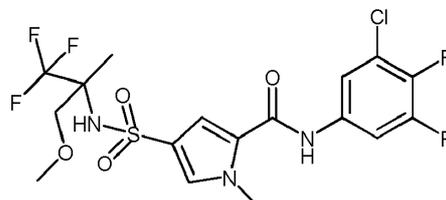


10

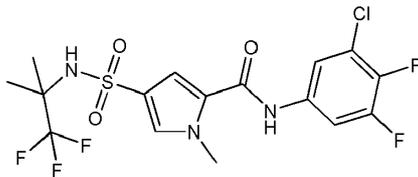
Compuesto 72:



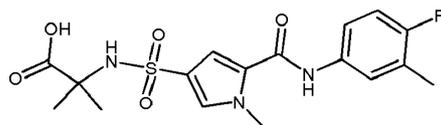
Compuesto 73:



Compuesto 96:

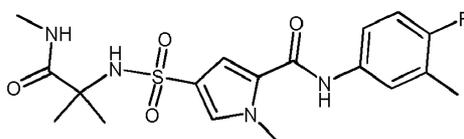


Compuesto 61:

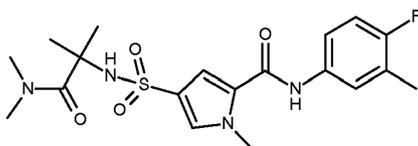


5

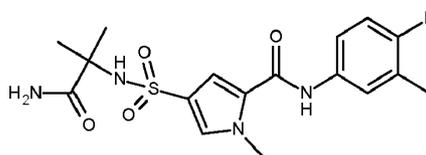
Compuesto 62:



Compuesto 63:

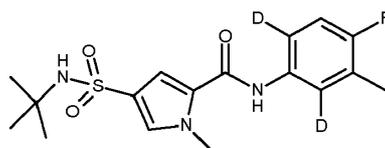


Compuesto 64:

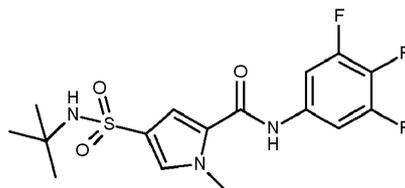


10

Compuesto 67:

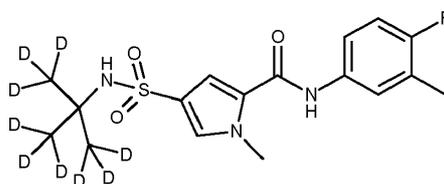


Compuesto 68:

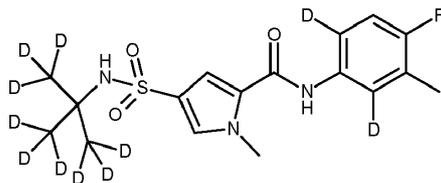


15

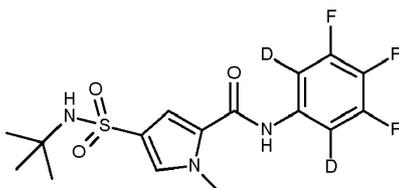
Compuesto 69:



Compuesto 70:

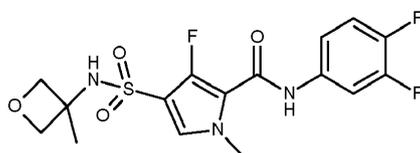


Compuesto 71:

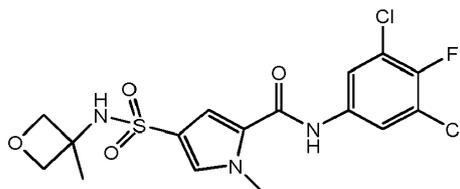


5

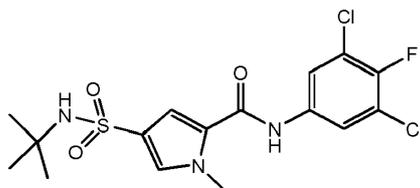
Compuesto 74:



Compuesto 75:

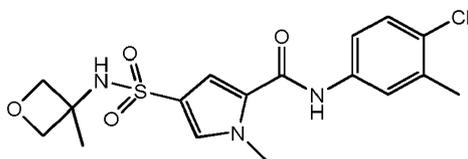


Compuesto 76:

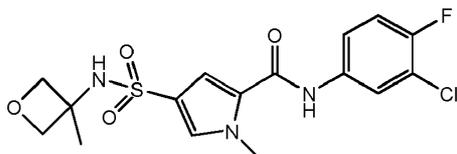


10

Compuesto 77:

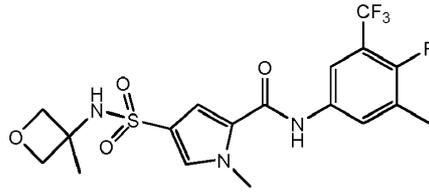


Compuesto 78:

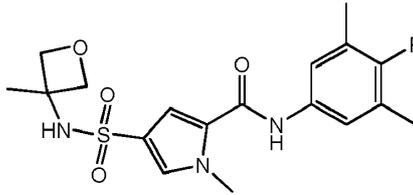


15

Compuesto 79:

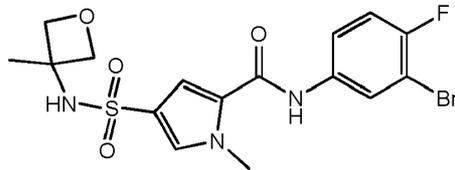


Compuesto 80:

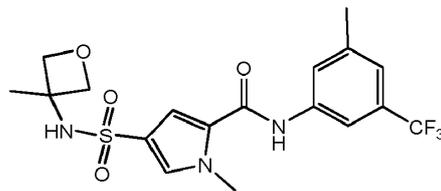


5

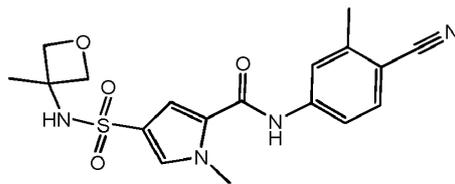
Compuesto 81:



Compuesto 82:

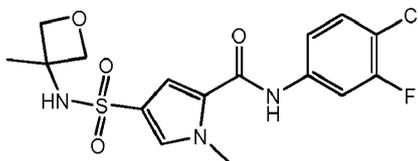


Compuesto 83:

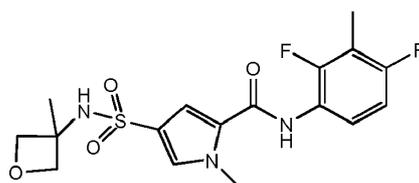


10

Compuesto 84:

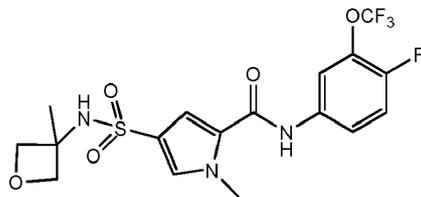


Compuesto 85:

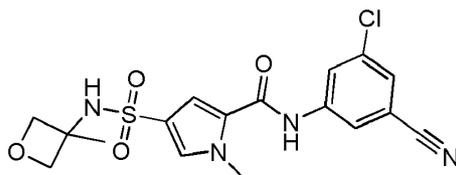


15

Compuesto 86:

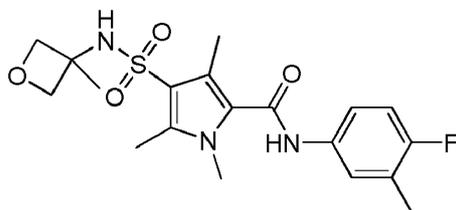


Compuesto 87:

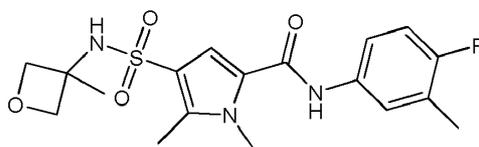


5

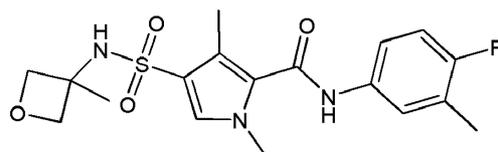
Compuesto 88:



Compuesto 89:

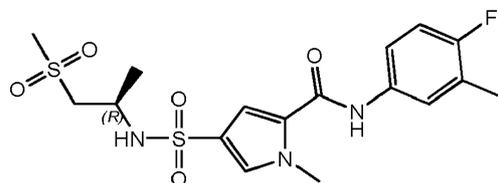


Compuesto 90:

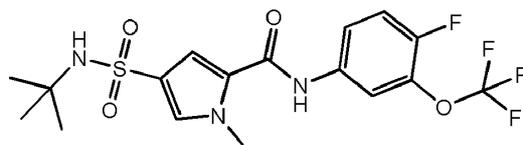


10

Compuesto 97:

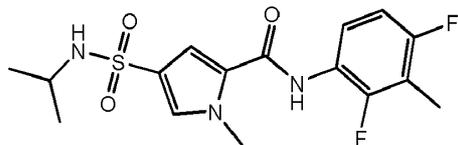


Compuesto 98:

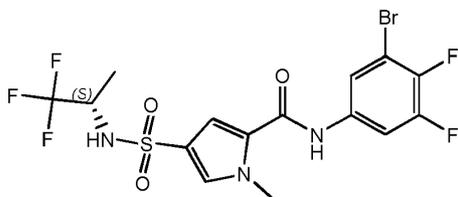


15

Compuesto 99:

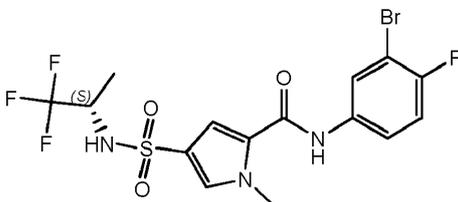


Compuesto 100:

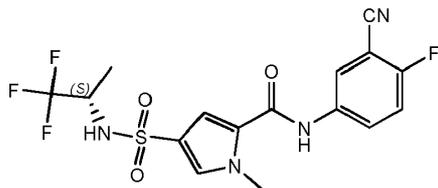


5

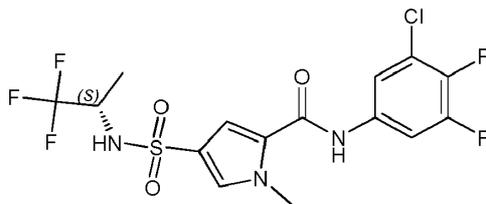
Compuesto 101:



Compuesto 102:

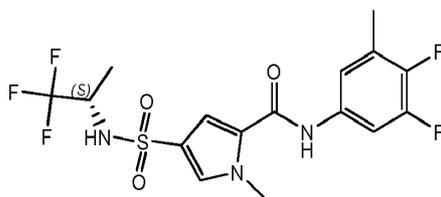


Compuesto 103:

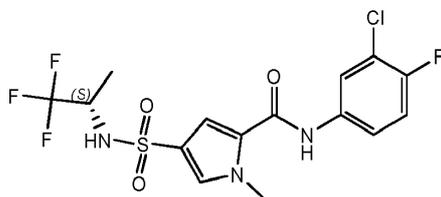


10

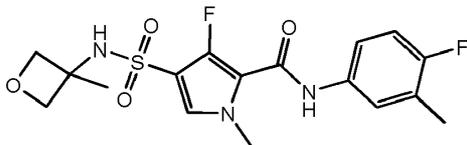
Compuesto 104:



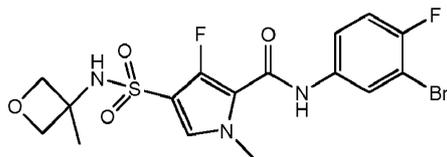
Compuesto 105:



Compuesto 94:



Compuesto 106:

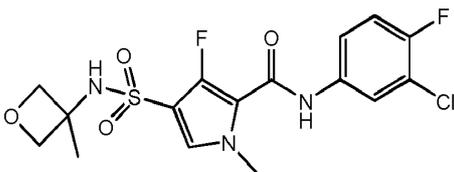


5

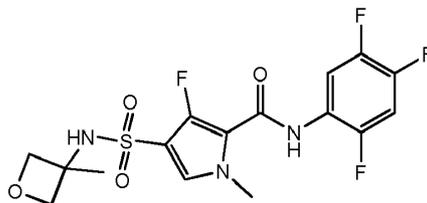
Compuesto 107:



Compuesto 108:

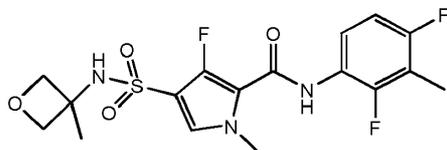


Compuesto 109:

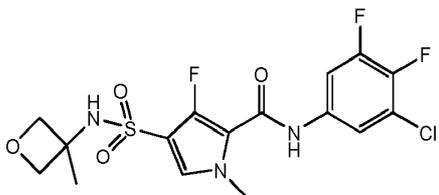


10

Compuesto 110:

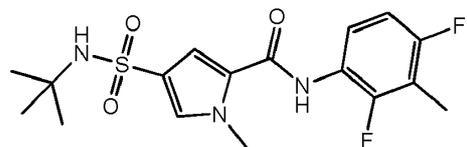


Compuesto 111:

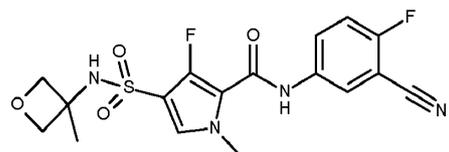


15

Compuesto 112:

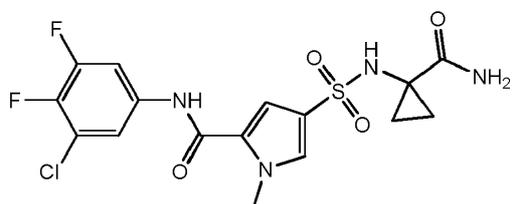


Compuesto 113:

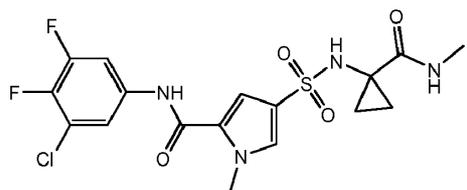


5

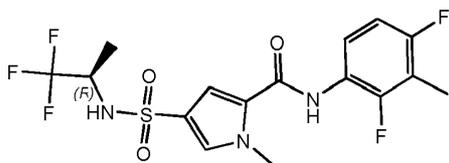
Compuesto 114:



Compuesto 115:

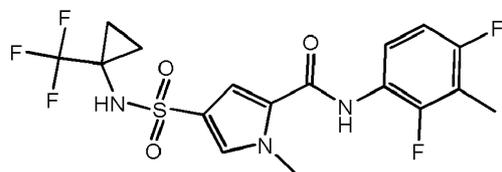


Compuesto 116:

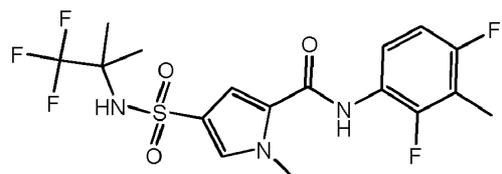


10

Compuesto 117:

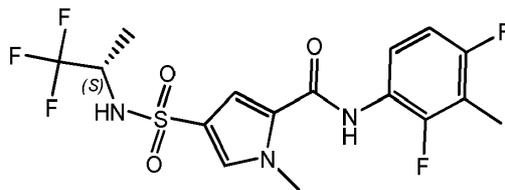


Compuesto 118:

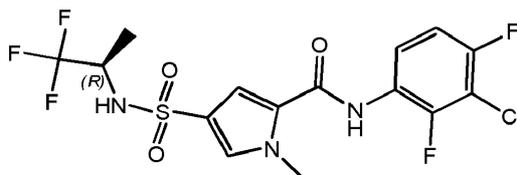


15

Compuesto 119:

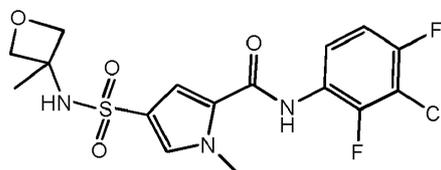


Compuesto 120:

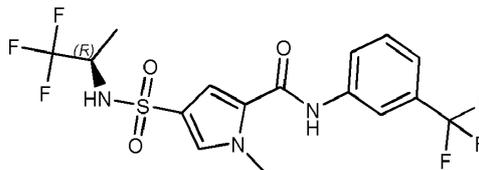


5

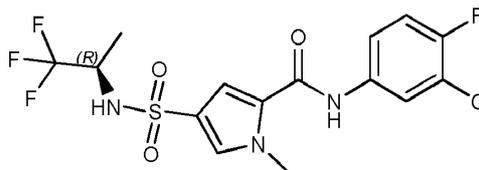
Compuesto 121:



Compuesto 122:

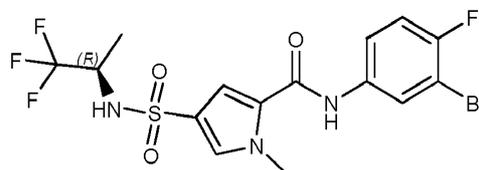


Compuesto 123:

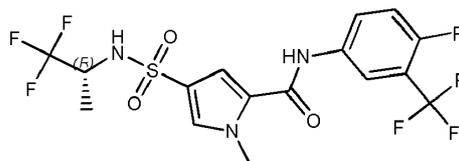


10

Compuesto 124:

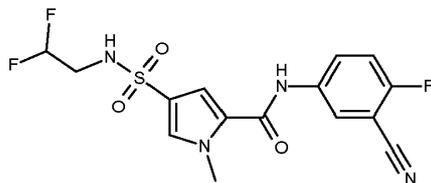


Compuesto 125:

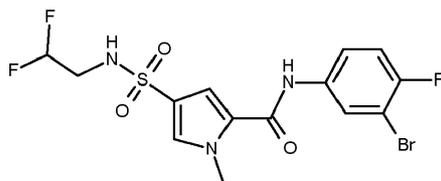


15

Compuesto 126:

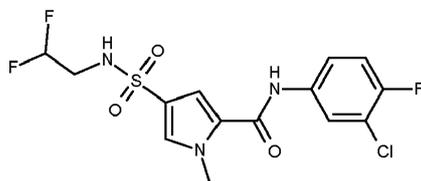


Compuesto 127:

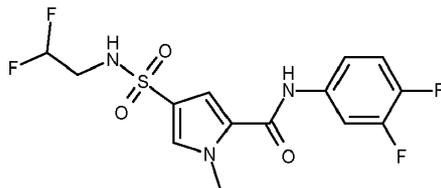


5

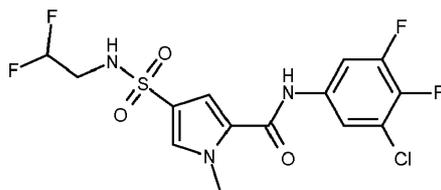
Compuesto 128:



Compuesto 129:

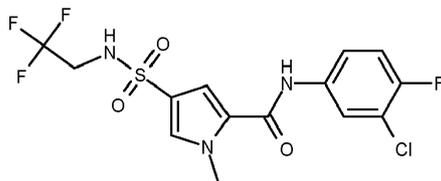


Compuesto 130:

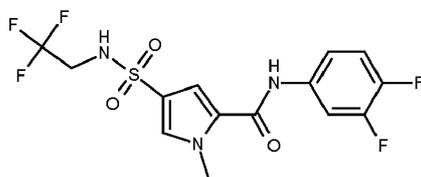


10

Compuesto 131:

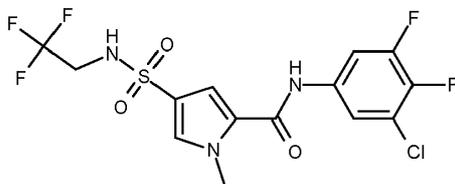


Compuesto 132:

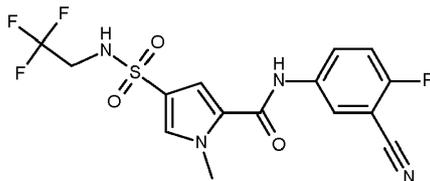


15

Compuesto 133:

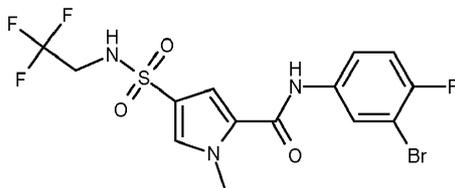


Compuesto 134:

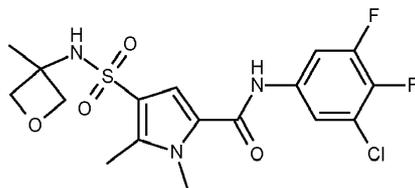


5

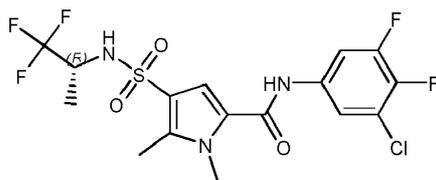
Compuesto 135:



Compuesto 136:

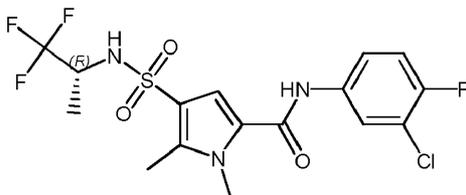


Compuesto 137:

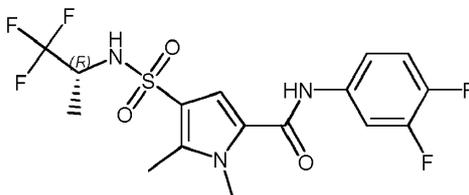


10

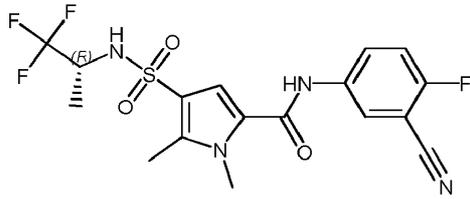
Compuesto 138:



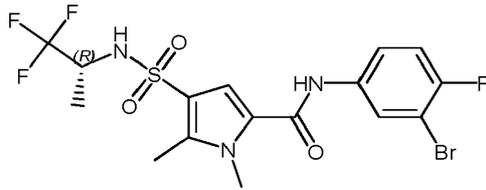
Compuesto 139:



Compuesto 140:

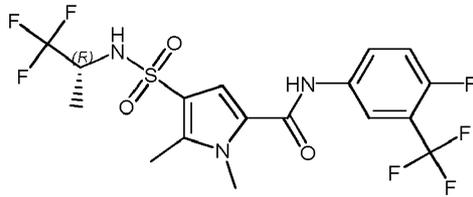


Compuesto 141:

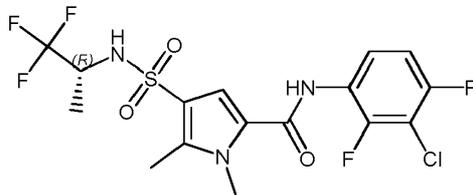


5

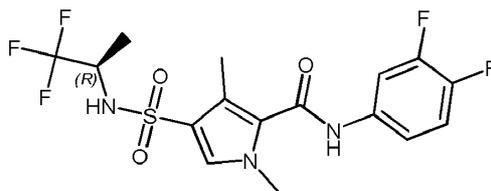
Compuesto 142:



Compuesto 143:

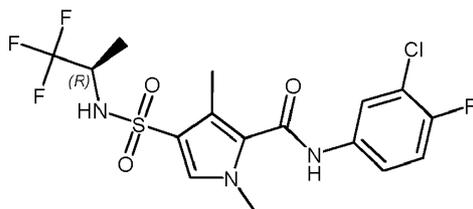


Compuesto 144:

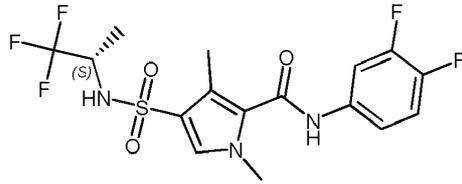


10

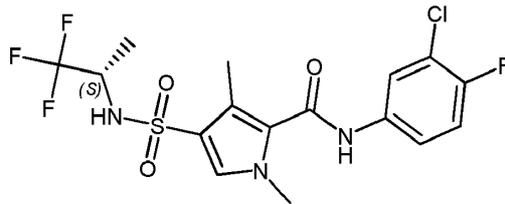
Compuesto 145:



Compuesto 146:

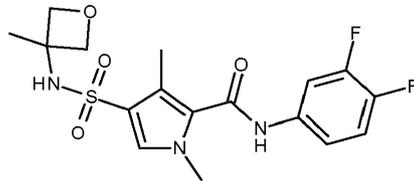


Compuesto 147:

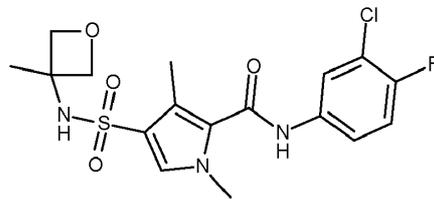


5

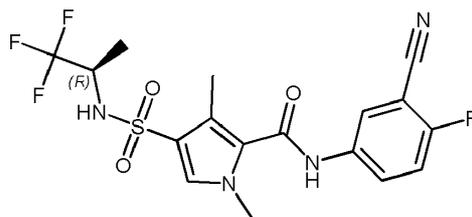
Compuesto 148:



Compuesto 149:

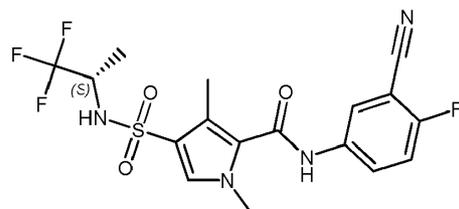


Compuesto 150:

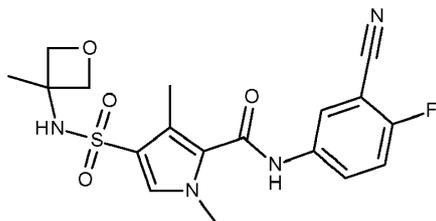


10

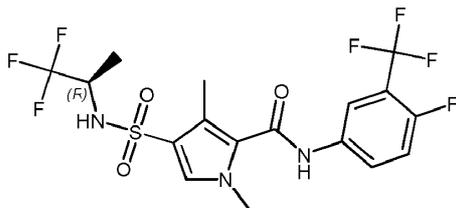
Compuesto 151:



Compuesto 152:

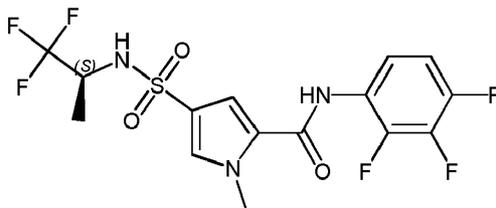


Compuesto 153:

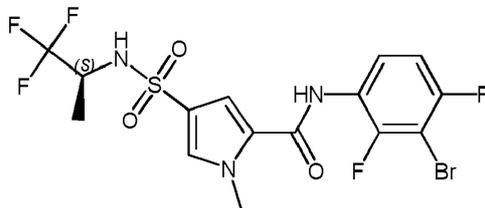


5

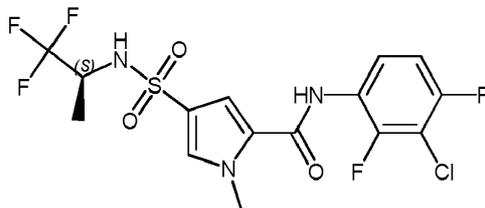
Compuesto 154:



Compuesto 155:

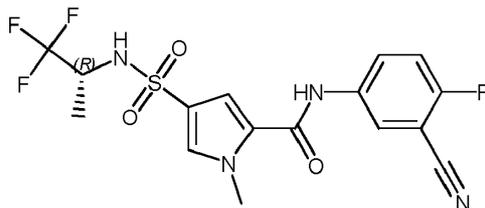


Compuesto 156:

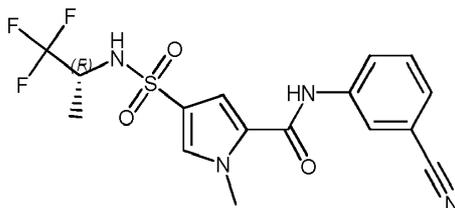


10

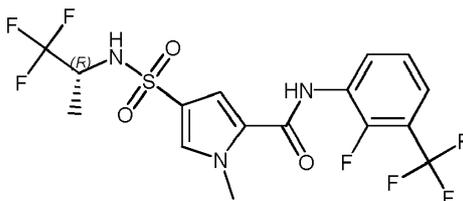
Compuesto 157:



Compuesto 158:

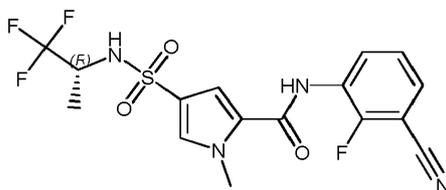


Compuesto 159:

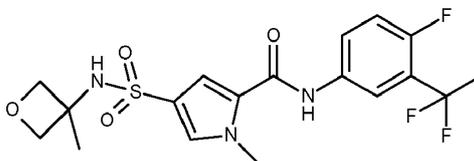


5

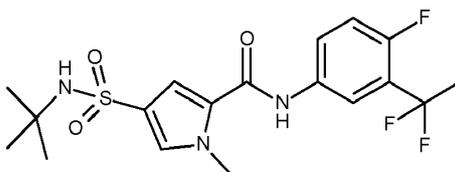
Compuesto 160:



Compuesto 161:

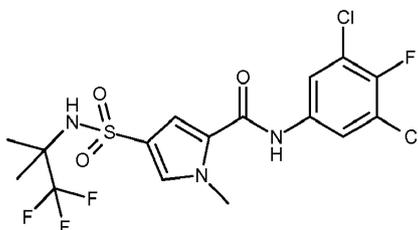


Compuesto 162:

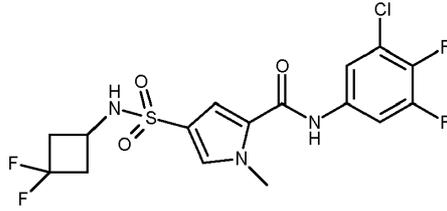


10

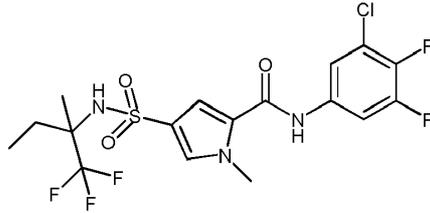
Compuesto 163:



Compuesto 164:

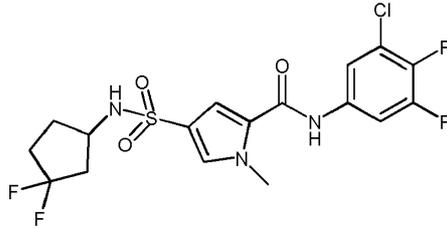


Compuesto 165:

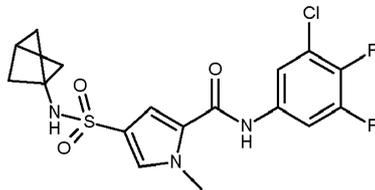


5

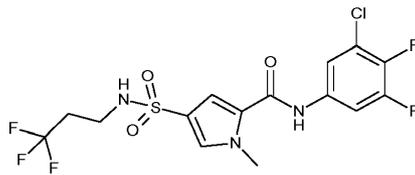
Compuesto 166:



Compuesto 167:

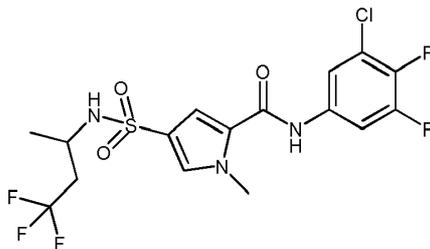


Compuesto 168:

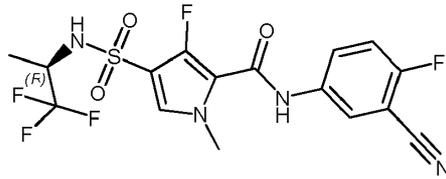


10

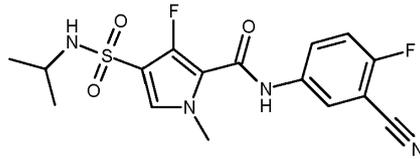
Compuesto 169:



Compuesto 170:

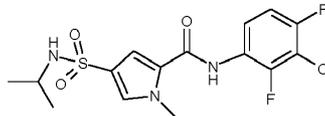


Compuesto 171:

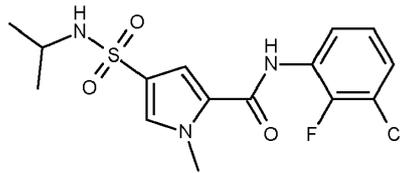


5

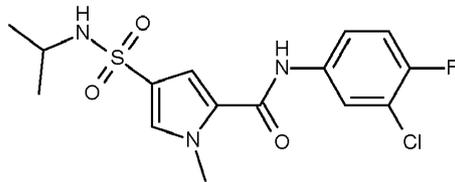
Compuesto 172:



Compuesto 173:

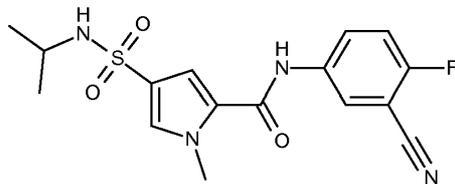


Compuesto 174:

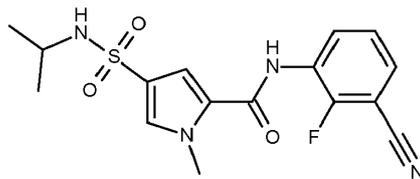


10

Compuesto 175:

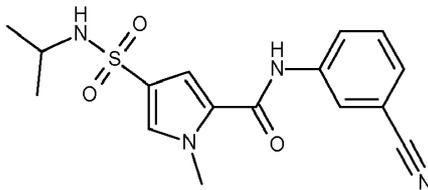


Compuesto 176:

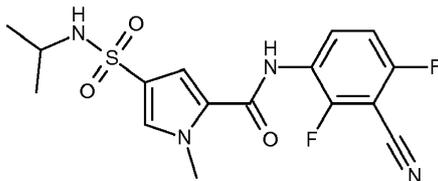


15

Compuesto 177:

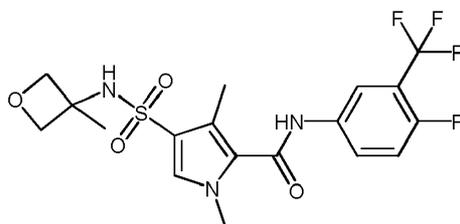


Compuesto 178:

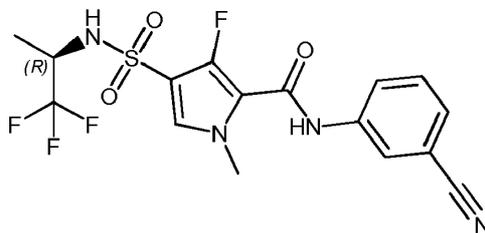


5

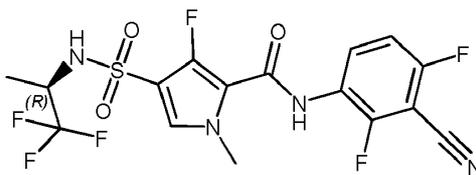
Compuesto 179:



Compuesto 180:

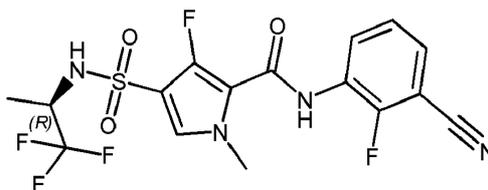


Compuesto 181:

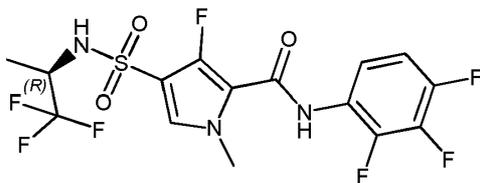


10

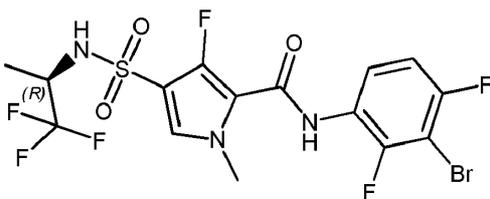
Compuesto 182:



Compuesto 183:

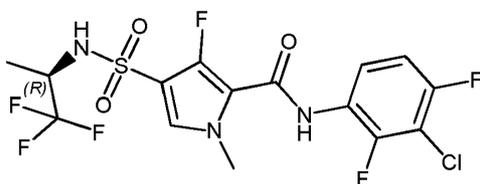


Compuesto 184:

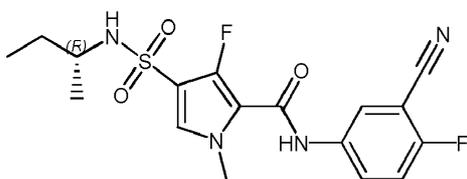


5

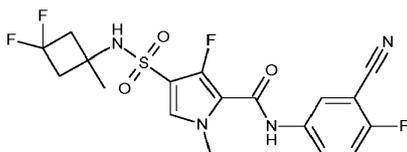
Compuesto 185:



Compuesto 186:

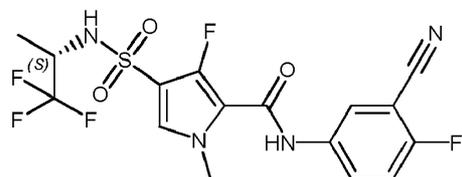


Compuesto 187:

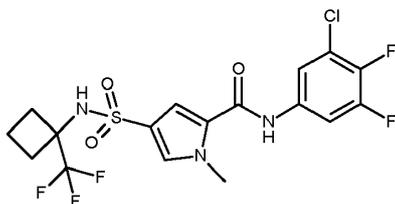


10

Compuesto 188:

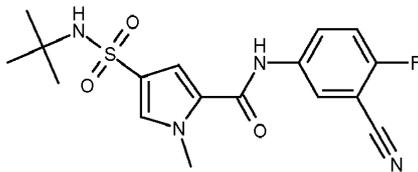


Compuesto 189:

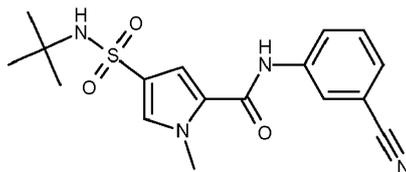


15

Compuesto 190:

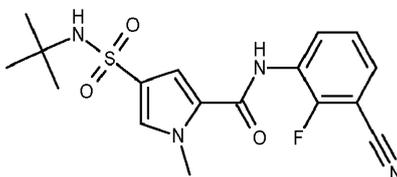


Compuesto 191:

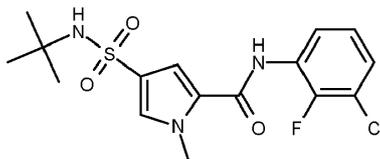


5

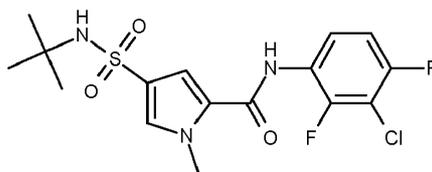
Compuesto 192:



Compuesto 193:

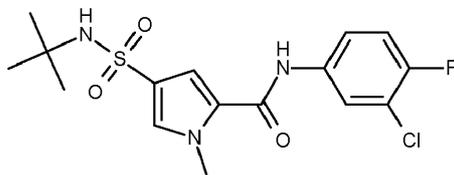


Compuesto 194:

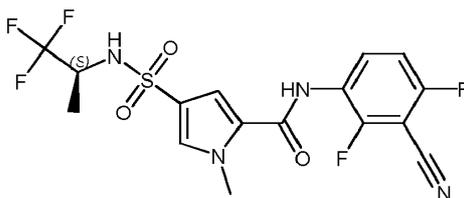


10

Compuesto 195:

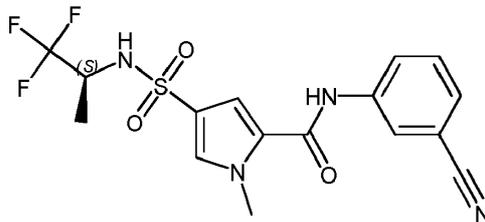


Compuesto 196:

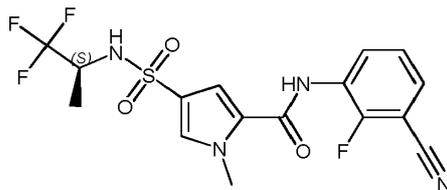


15

Compuesto 197:

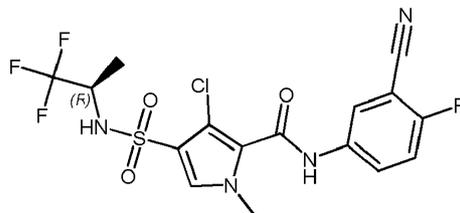


Compuesto 198:

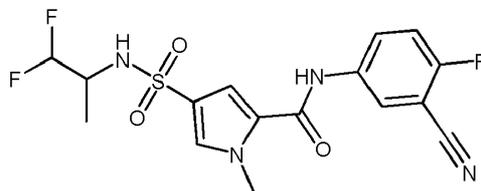


5

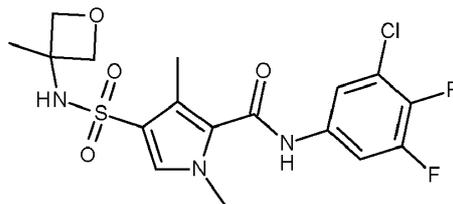
Compuesto 199:



Compuesto 200:

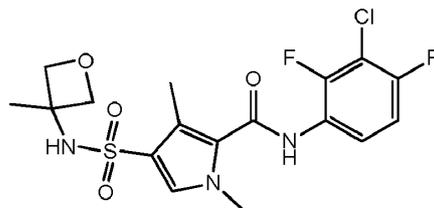


Compuesto 201:

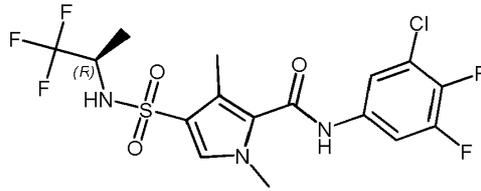


10

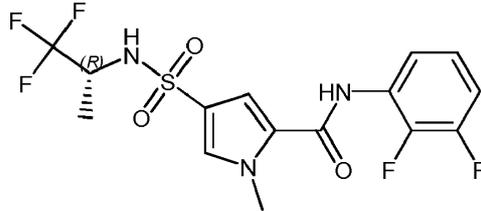
Compuesto 243:



Compuesto **202**:

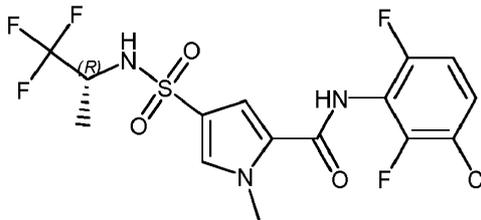


Compuesto **203**:

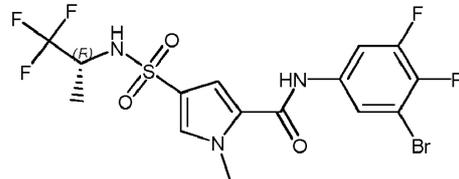


5

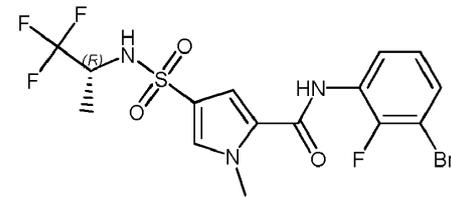
Compuesto **204**:



Compuesto **205**:

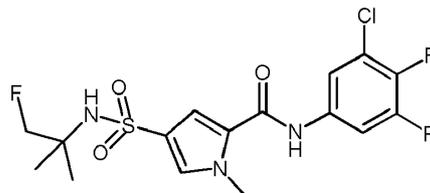


Compuesto **206**:

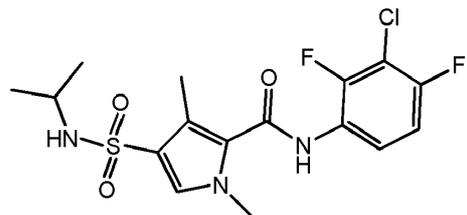


10

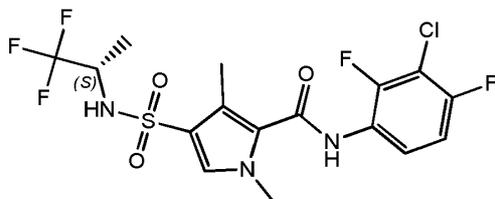
Compuesto **207**:



Compuesto 208:

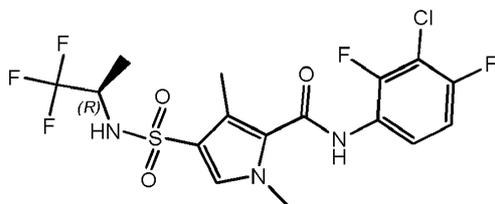


Compuesto 209:

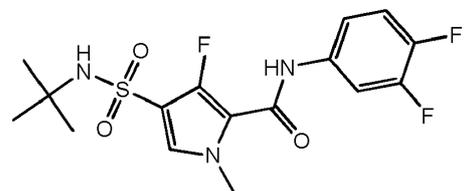


5

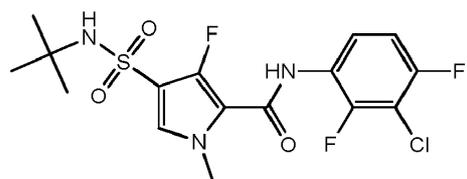
Compuesto 210:



Compuesto 211:

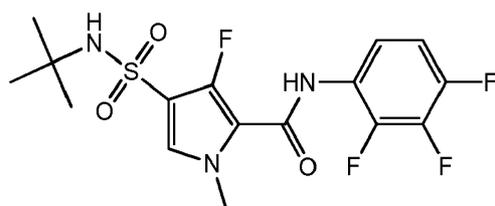


Compuesto 212:

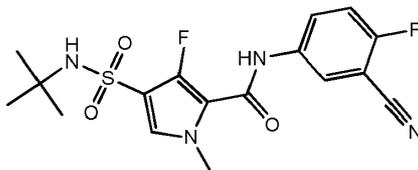


10

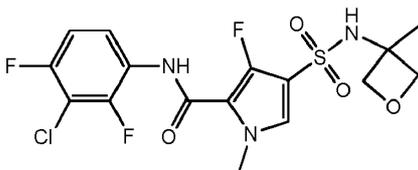
Compuesto 213:



Compuesto 214:

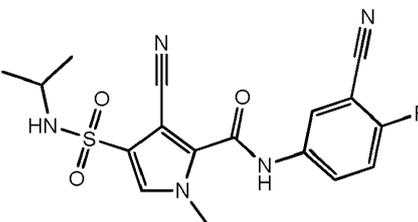


Compuesto 215:

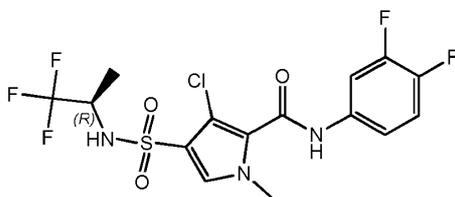


5

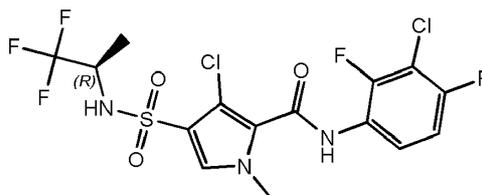
Compuesto 216:



Compuesto 217:

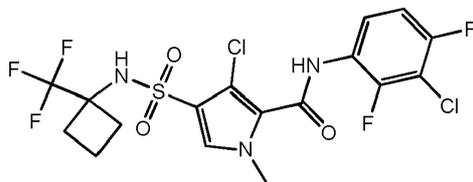


Compuesto 218:

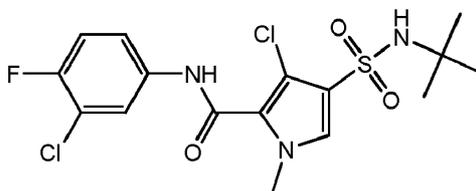


10

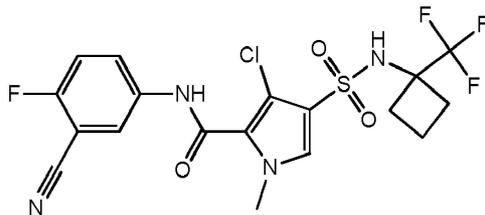
Compuesto 219:



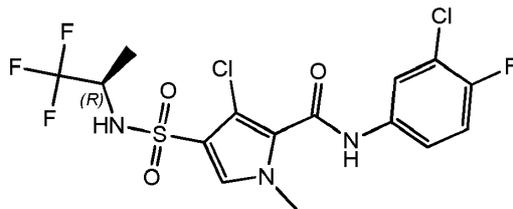
Compuesto 220:



Compuesto **221**:

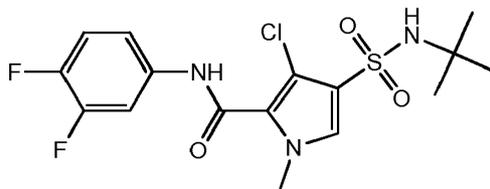


Compuesto **222**:

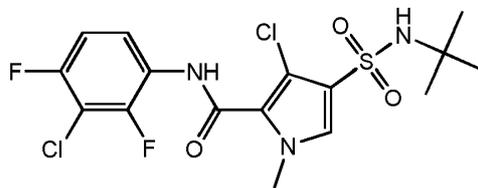


5

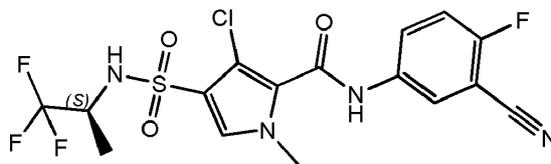
Compuesto **223**:



Compuesto **224**:

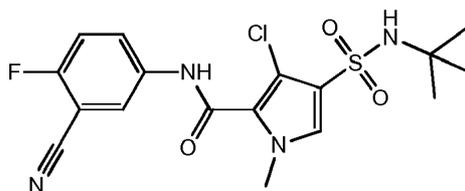


Compuesto **225**:

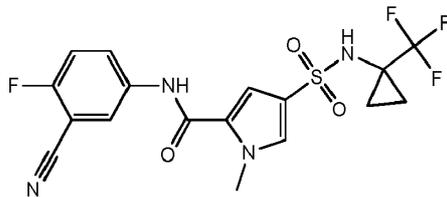


10

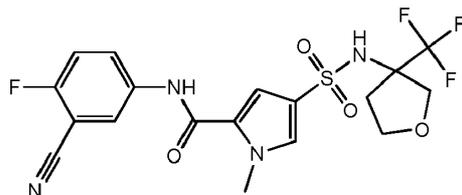
Compuesto **226**:



Compuesto **227**:

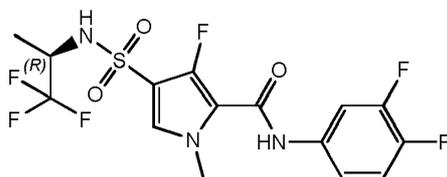


Compuesto **228**:

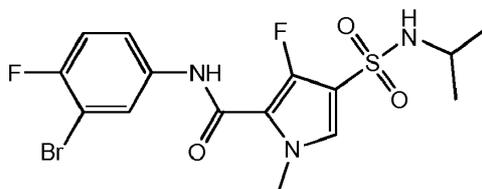


5

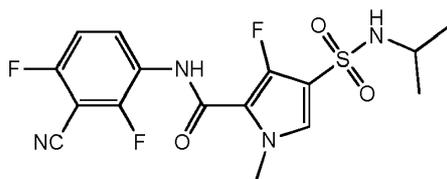
Compuesto **229**:



Compuesto **230**:

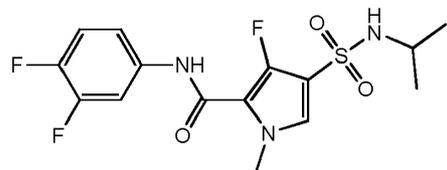


Compuesto **231**:

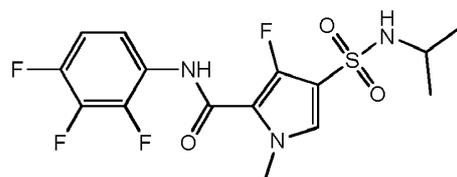


10

Compuesto **232**:

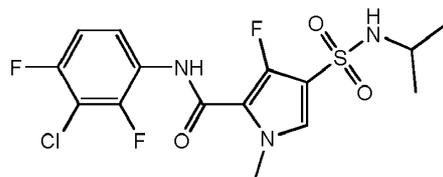


Compuesto **233**:

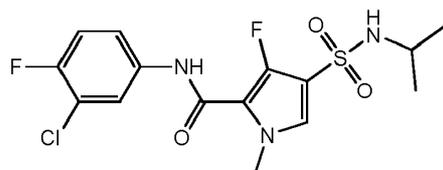


15

Compuesto **234**:

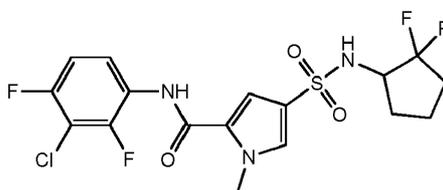


Compuesto **235**:

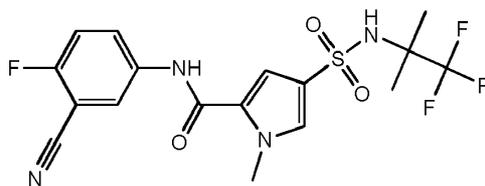


5

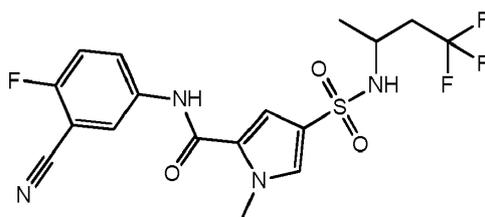
Compuesto **236**:



Compuesto **237**:

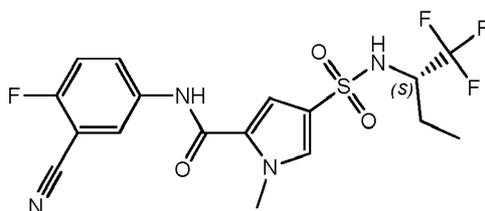


Compuesto **238**:

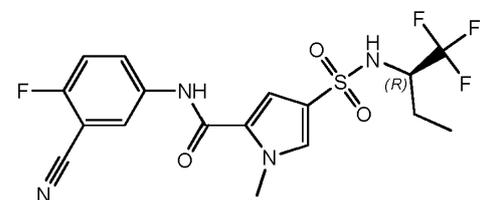


10

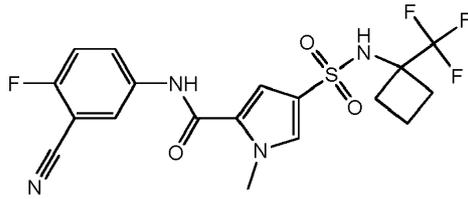
Compuesto **239**:



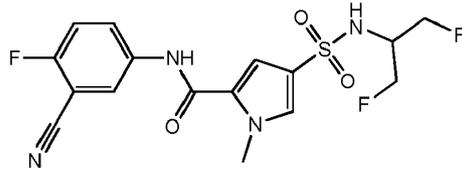
Compuesto **240**:



Compuesto 241:

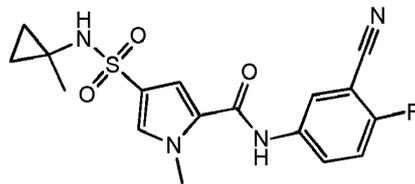


Compuesto 242:

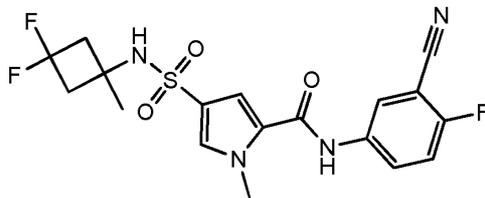


5

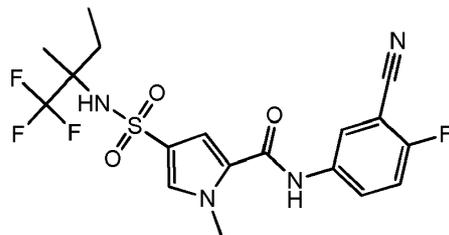
Compuesto 244:



Compuesto 245:

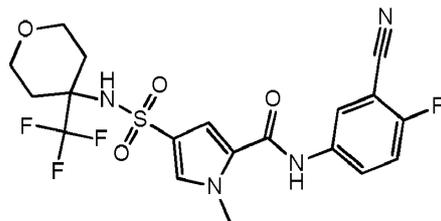


Compuesto 246:

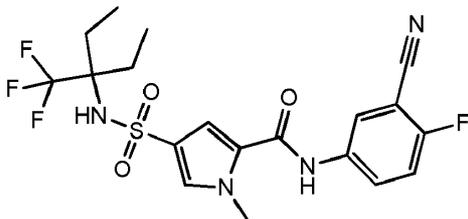


10

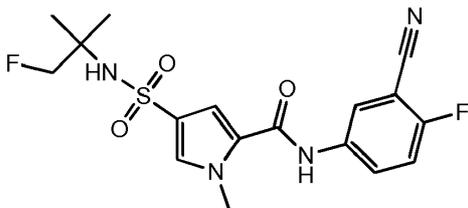
Compuesto 247:



Compuesto 248:

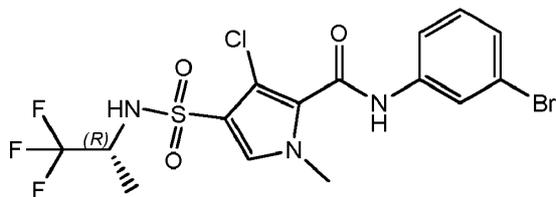


Compuesto 249:

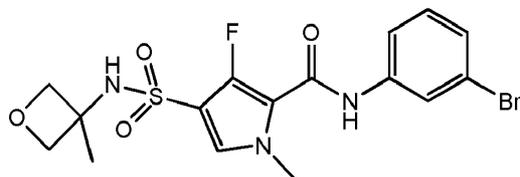


5

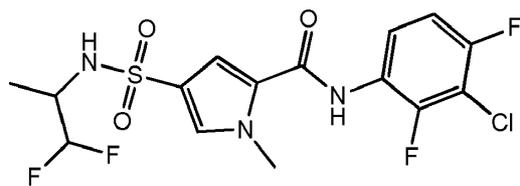
Compuesto 250:



Compuesto 251:

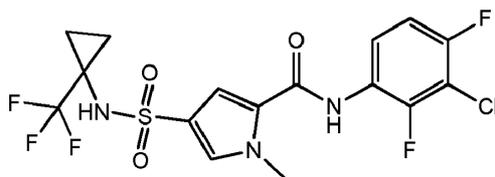


Compuesto 252:

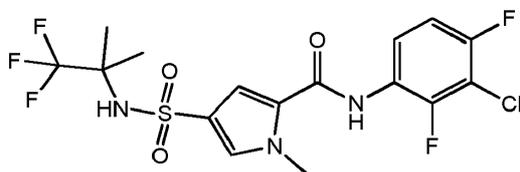


10

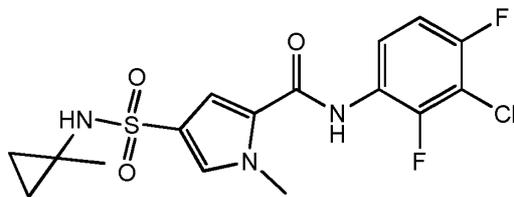
Compuesto 253:



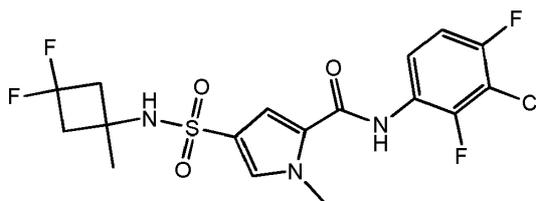
Compuesto 254:



Compuesto 255:

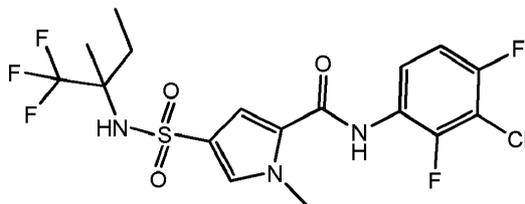


Compuesto 256:

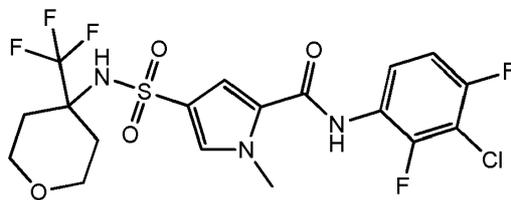


5

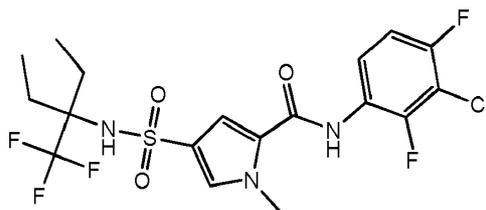
Compuesto 257:



Compuesto 258:

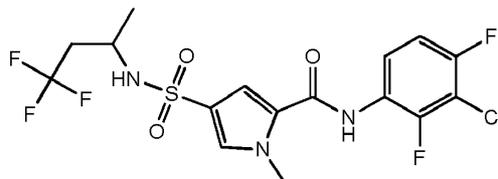


Compuesto 259:

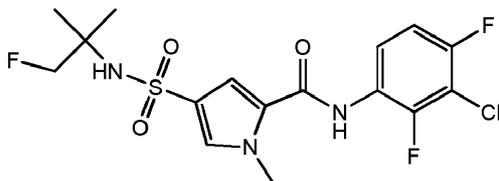


10

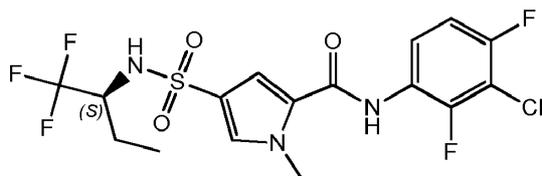
Compuesto 260:



Compuesto 261:

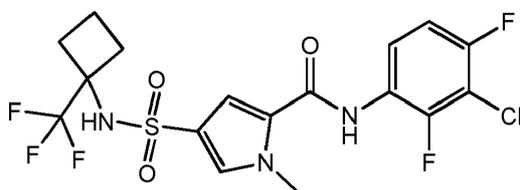


Compuesto 262:

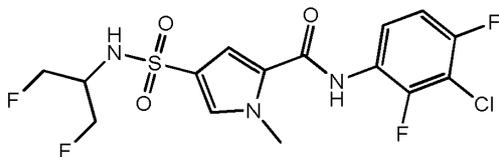


5

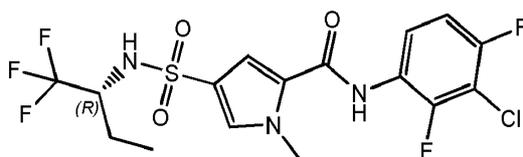
Compuesto 263:



Compuesto 264:

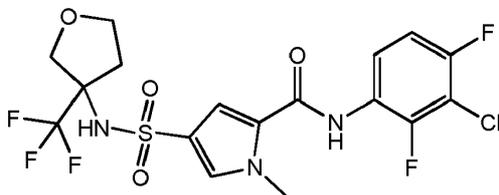


Compuesto 265:

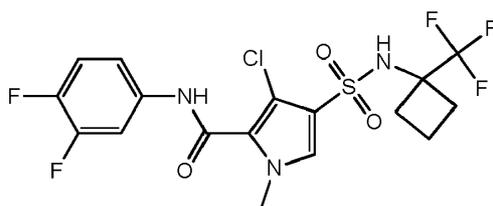


10

Compuesto 266:

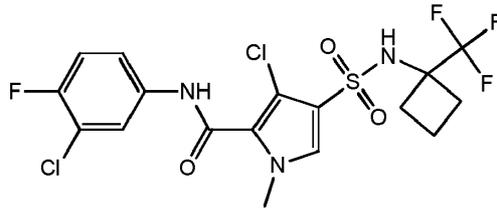


Compuesto 267:

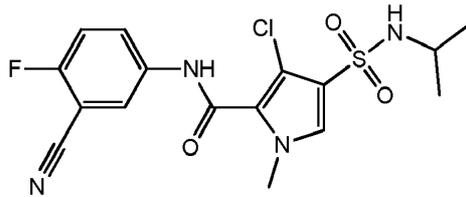


15

Compuesto 268:

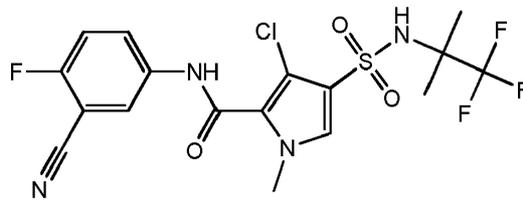


Compuesto 269:

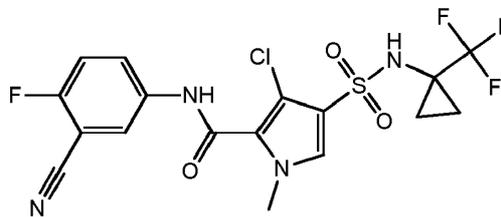


5

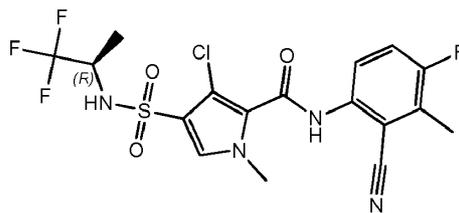
Compuesto 270:



Compuesto 271:

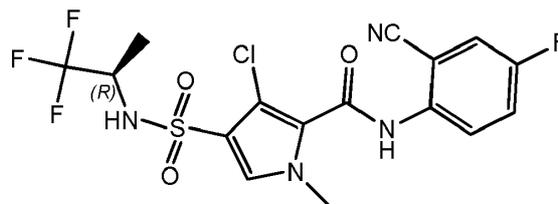


Compuesto 272:

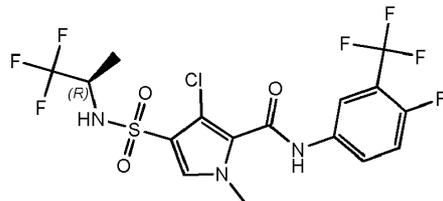


10

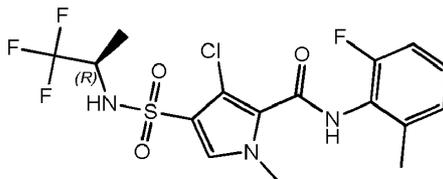
Compuesto 273:



Compuesto 274:

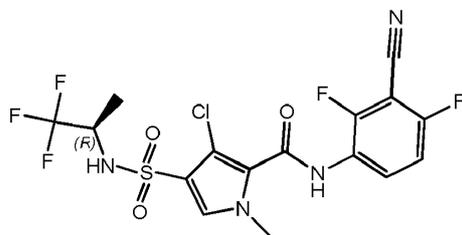


Compuesto 275:

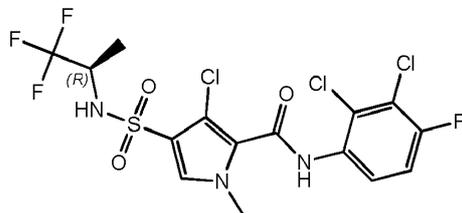


5

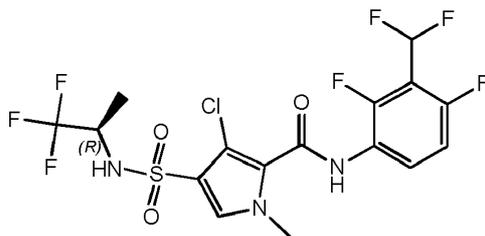
Compuesto 276:



Compuesto 277:

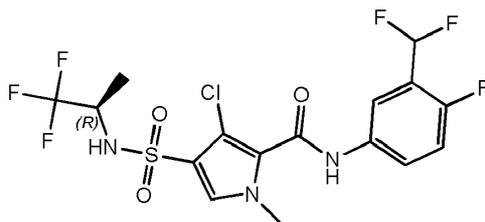


Compuesto 278:

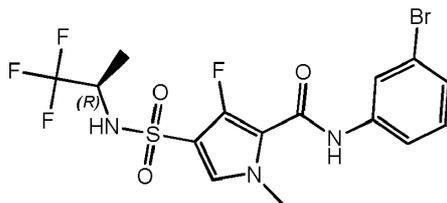


10

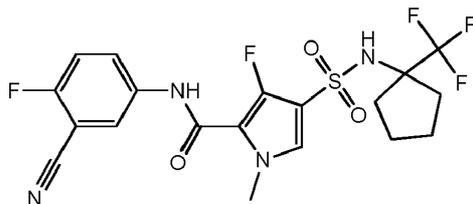
Compuesto 279:



Compuesto **280**:

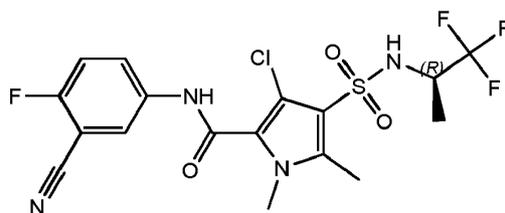


Compuesto **281**:

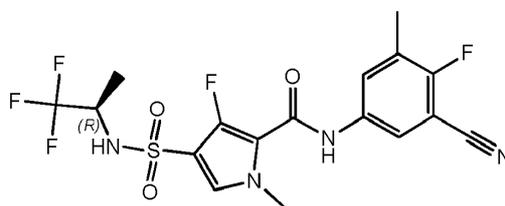


5

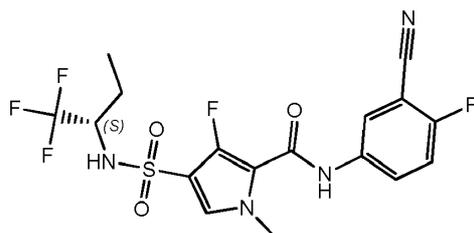
Compuesto **282**:



Compuesto **283**:

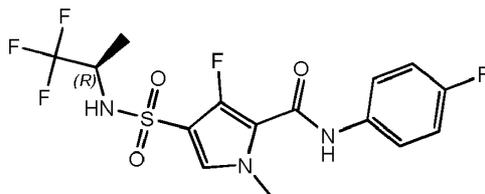


Compuesto **284**:

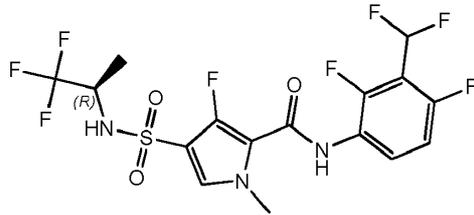


10

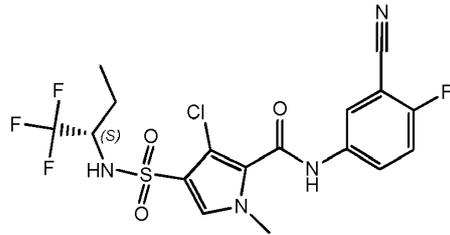
Compuesto **285**:



Compuesto 287:

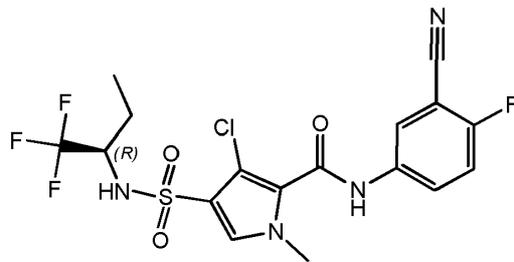


Compuesto 289:

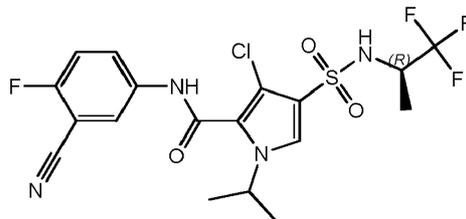


5

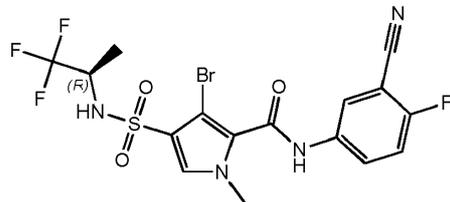
Compuesto 290:



Compuesto 291:

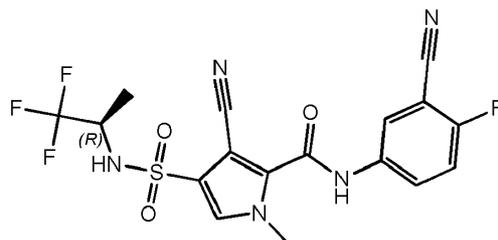


Compuesto 292:

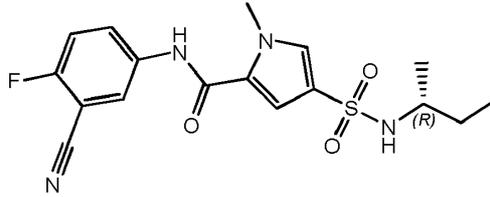


10

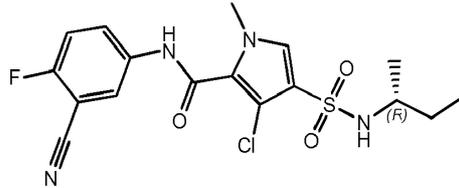
Compuesto 293:



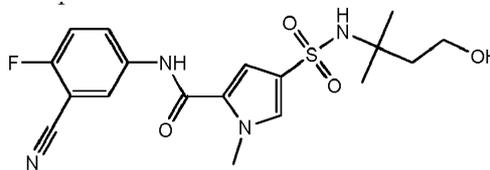
Compuesto **294**:



Compuesto **295**:



5 Compuesto **296**:



11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones previas para su uso como un medicamento.
12. 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.
- 10 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
14. Un producto que contiene (a) un compuesto de Fórmula (IA) según se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, 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.
- 15 15. El producto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, donde dicho otro inhibidor del VHB es interferón-alfa, interferón-alfa pegilado, 3TC o adefovir.