

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 518**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/16** (2006.01)  
**C07D 209/16** (2006.01)  
**A61P 31/20** (2006.01)  
**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2014 PCT/EP2014/072690**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015 WO15059212**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2014 E 14793047 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2017 EP 3060547**

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

30 Prioridad:

**23.10.2013 EP 13189880**

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

**20.02.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VANDYCK, KOEN;  
HACHÉ, GEERWIN YVONNE PAUL;  
KESTELEYN, BART RUDOLF ROMANIE y  
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 655 518 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 carboxamida y su uso como medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B

**Antecedentes de la técnica**

5 El virus de la Hepatitis B (VHB) es un virus con envoltura y ADN parcialmente bicatenario (ADNbc) que pertenece a la familia de los Hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). Su genoma contiene 4 marcos de lectura que se solapan: el gen prenuclear/nuclear; el gen de la polimerasa; los genes L, M y S, los cuales codifican las 3 proteínas de la envoltura; y el gen X.

10 Cuando se produce la infección, el genoma de ADN parcialmente bicatenario (ADN circular relajado, ADNcr) se convierte en un ADN circular cerrado covalentemente (ADNccc) en el núcleo de la célula huésped y los ARNm víricos se transcriben. Una vez encapsidado, el ARN pregenómico (ARNpg), el cual también codifica la proteína nuclear y Pol, actúa como modelo para la transcripción inversa, la cual regenera el genoma de ADN parcialmente bicatenario (ADNcr) en la nucleocápside.

15 El VHB ha provocado epidemias en partes de Asia y África, y es endémico en la China. El VHB ha infectado a aproximadamente 2000 millones de personas en todo el mundo, de las cuales aproximadamente 350 millones han desarrollado infecciones crónicas. El virus provoca la enfermedad de la hepatitis B y la infección crónica se correlaciona con un riesgo notablemente mayor de desarrollar cirrosis y carcinoma hepatocelular.

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

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

Asimismo, las heteroarildihidropirimidinas (HAP) se identificaron como un clase de inhibidores del VHB en modelos en animales y de cultivo tisular (Weber *et al.*, *Antiviral Res.* 54: 69–78).

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

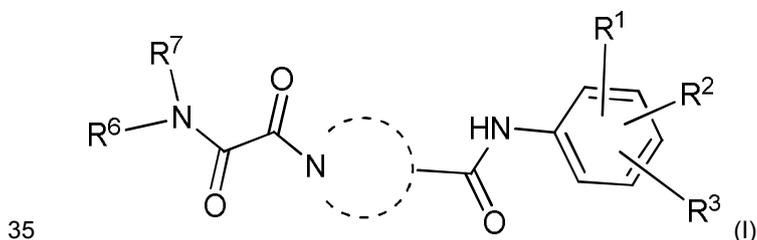
El documento WO/2013/096744, publicado el 26 de junio de 2013, se refiere a compuestos que son activos contra el VHB.

30 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.

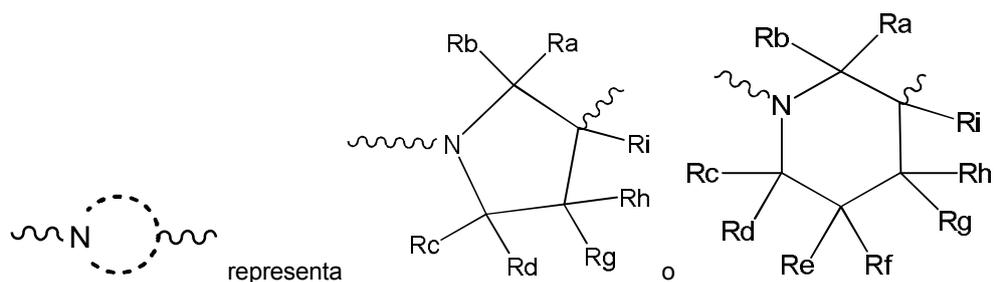
Se necesitan inhibidores del VHB adicionales que puedan superar al menos una de estas desventajas o que presenten ventajas adicionales tales como una mayor potencia o un marco de seguridad más amplio.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, en la que:



cada uno de Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf y Rg se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

Rh es hidrógeno;

5 Ri es hidrógeno;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN y metilo;

10 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub> y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, -CN, OH;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

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

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

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

### Definiciones

25 La expresión "alquilo C<sub>1-3</sub>" o "alquilo C<sub>1-4</sub>", como un grupo o parte de un grupo, se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> donde n es un número comprendido entre 1 y 3. En el caso de que el alquilo C<sub>1-3</sub> esté acoplado a otro radical, se referirá a una Fórmula C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>. Los grupos alquilo C<sub>1-3</sub> comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. El alquilo C<sub>1-3</sub> incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con de 1 a 3 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo e i-propilo.

30 El alquilo C<sub>1-4</sub>, como grupo o parte de un grupo, define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como el grupo definido para alquilo C<sub>1-3</sub> y butilo, y similares.

35 El alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>2-6</sub> y alquilo C<sub>3-6</sub>, 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 o desde 3 hasta 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos para alquilo C<sub>1-4</sub> y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

La expresión "anillo saturado de 3-7 miembros", tal como se utiliza en el presente documento, 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 o cicloalquilo C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub> o C<sub>7</sub>.

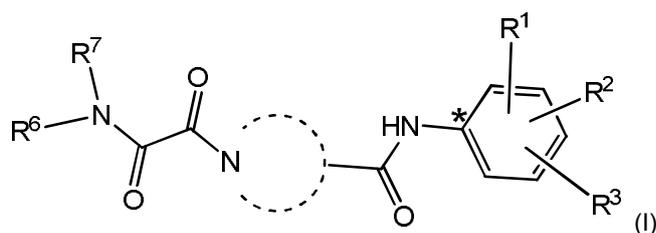
40 Un anillo saturado de este tipo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos, de modo que al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado de N, O y S, en particular de N y O. Los ejemplos incluyen oxetano, tetrahidro-2H-pirano, piperidino, tetrahidrofuranilo, morfolinilo,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

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

5 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.

Un enlace indicado con  indica la unión del fragmento indicado con respecto a la estructura principal de la molécula.

10 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 R<sup>1</sup>, cualquier ubicación se indica respecto al nitrógeno (\*) conectado a la estructura principal:



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

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

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

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

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

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

35 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.

45 Las formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios que se mencionan en la presente se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantioméricas o diastereoméricas de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o intermedios. En particular, la expresión "estereoisoméricamente puro" se refiere a compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos un 80% (es decir,

un mínimo de un 90% de un isómero y un máximo de un 10% de los otros isómeros posibles) y hasta un exceso estereoisomérico de un 100% (es decir, un 100% de un isómero y nada de los demás), más concretamente, compuestos o intermedios que tienen un exceso estereoisomérico desde un 90% hasta un 100%, aún más concretamente que tienen un exceso estereoisomérico desde un 94% hasta un 100% y, aún más concretamente, que tienen un exceso estereoisomérico desde un 97% hasta un 100%. Las expresiones "enantioméricamente puro" y "diastereoméricamente puro" se deben interpretar de un modo similar, pero haciendo referencia al exceso enantiomérico y al exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión, respectivamente.

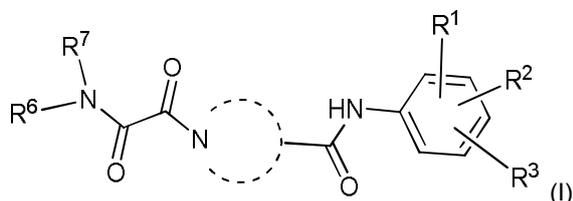
Se pueden obtener formas estereoisoméricas puras de los compuestos y los intermedios de esta invención aplicando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los enantiómeros se pueden separar unos de otros mediante la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Algunos ejemplos de estos son el ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoiltartárico y ácido canfosulfónico. Como alternativa, los enantiómeros se pueden separar mediante técnicas cromatográficas utilizando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isoméricas puras también pueden obtenerse a partir de las formas estereoquímicamente isoméricas puras correspondientes de los materiales de partida adecuados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferentemente, si se desea obtener un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará mediante métodos de preparación estereoespecíficos. En estos métodos, se emplearán convenientemente materiales de partida enantioméricamente puros.

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

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

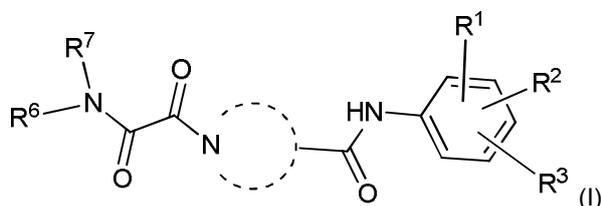
Descripción detallada de la invención

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

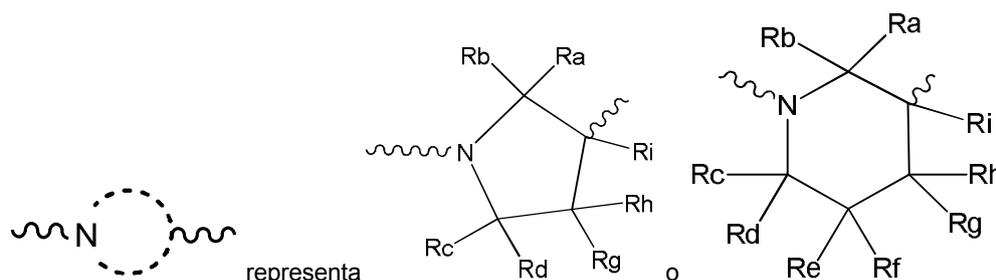


o "los compuestos de la presente" o expresiones similares pretenden incluir los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), sales, formas estereoisoméricas y mezclas racémicas o cualesquiera subgrupos de estos.

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, en la que:



cada uno de Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf y Rg se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

Rh es hidrógeno;

Ri es hidrógeno;

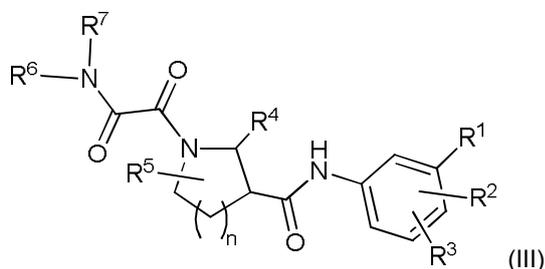
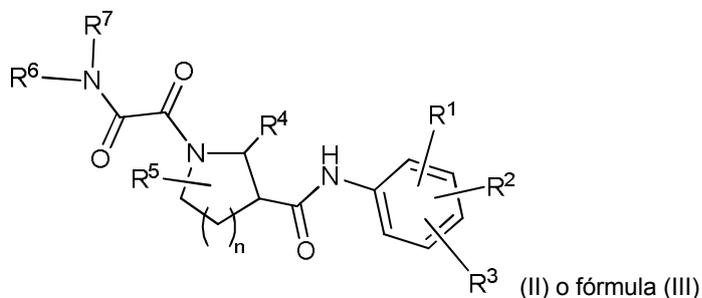
5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN y metilo;

10 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, -CN, OH;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

En un segundo aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, en la que:

n indica un número entero 1 o 2;

20 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN y metilo;

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo;

25 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, -CN, OH;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

30 En una primera realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I), (II) o (III) en la que R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -CN, OH.

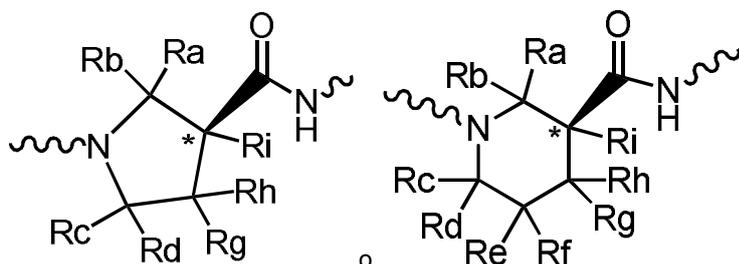
En una realización, se proporcionan compuestos de la presente invención en los que  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$  o metilo. En una realización adicional, al menos dos de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son fluoro, cloro o bromo. En una realización adicional,  $R^1$  no es hidrógeno.

En otra realización,  $R^4$  es metilo.

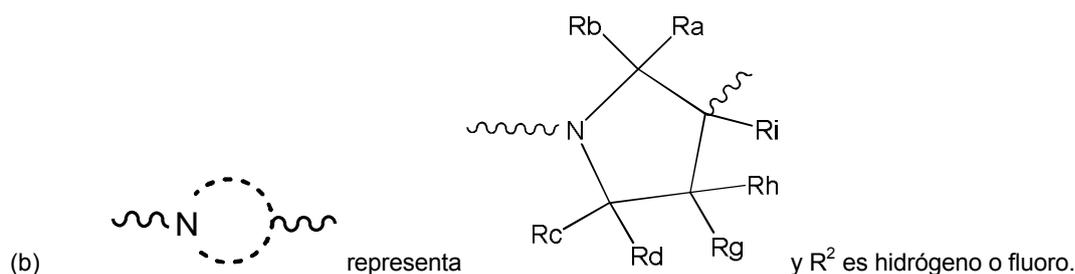
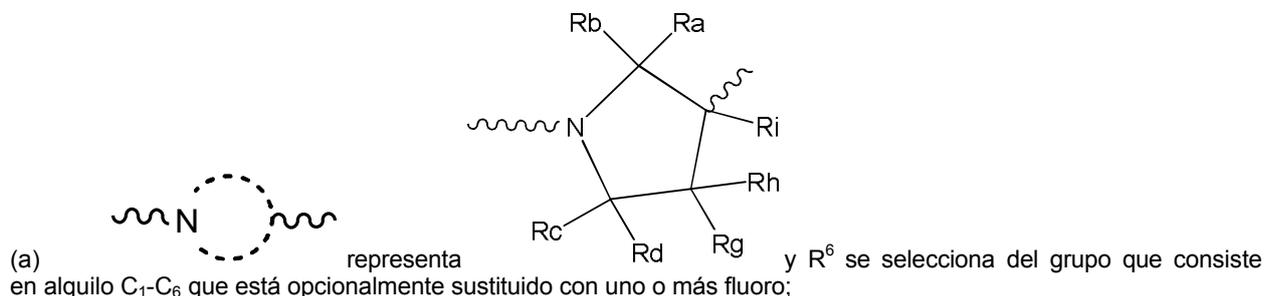
- 5 En una realización aún adicional, se indican compuestos según la invención donde  $R^6$  contiene un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con metilo. De manera preferida,  $R^6$  es un anillo saturado de 4 o 5 miembros que contiene un oxígeno, estando dicho anillo saturado de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

En otra realización,  $R^6$  es un alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  ramificado opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.

- 10 Se proporcionan compuestos preferidos según la invención en los que la configuración estereoquímica de un átomo (\*) es la siguiente



- 15 Otra realización de la presente invención se refiere a aquellos compuestos de fórmula (I), (II) o (III) o cualquier subgrupo de estos, según se menciona en cualquiera de las demás realizaciones, donde se aplica una o más de las siguientes restricciones:



(c)  $R^1$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro,  $-\text{CN}$  y metilo.

- 20 (d)  $R^2$  es hidrógeno o fluoro, y  $R^1$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro y  $-\text{CN}$ .

(e)  $R^6$  comprende un alquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  ramificado opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, o en el que  $R^6$  comprende un cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  donde dicho cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$  está sustituido con alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$  sustituido con uno o más fluoro.

- 25 En el alcance de la presente invención también se incluyen combinaciones adicionales de cualquiera de las realizaciones.

Compuestos preferidos según la invención son los compuestos 1-35 o un estereoisómero o forma tautomérica de los mismos como se menciona en la tabla 1.

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

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

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

Los compuestos de fórmula (I) 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 (I) 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 (I).

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

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

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

La presente invención también se refiere a combinaciones de un compuesto de Fórmula (I) 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 (I), según se ha especificado anteriormente, y (b) al menos otro compuesto capaz de tratar una infección provocada por el VHB (que se denomina en el presente documento 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 (I) 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 (I) 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 (I) 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 (I) o cualquier subgrupo de este con al menos cuatro agentes anti-VHB.

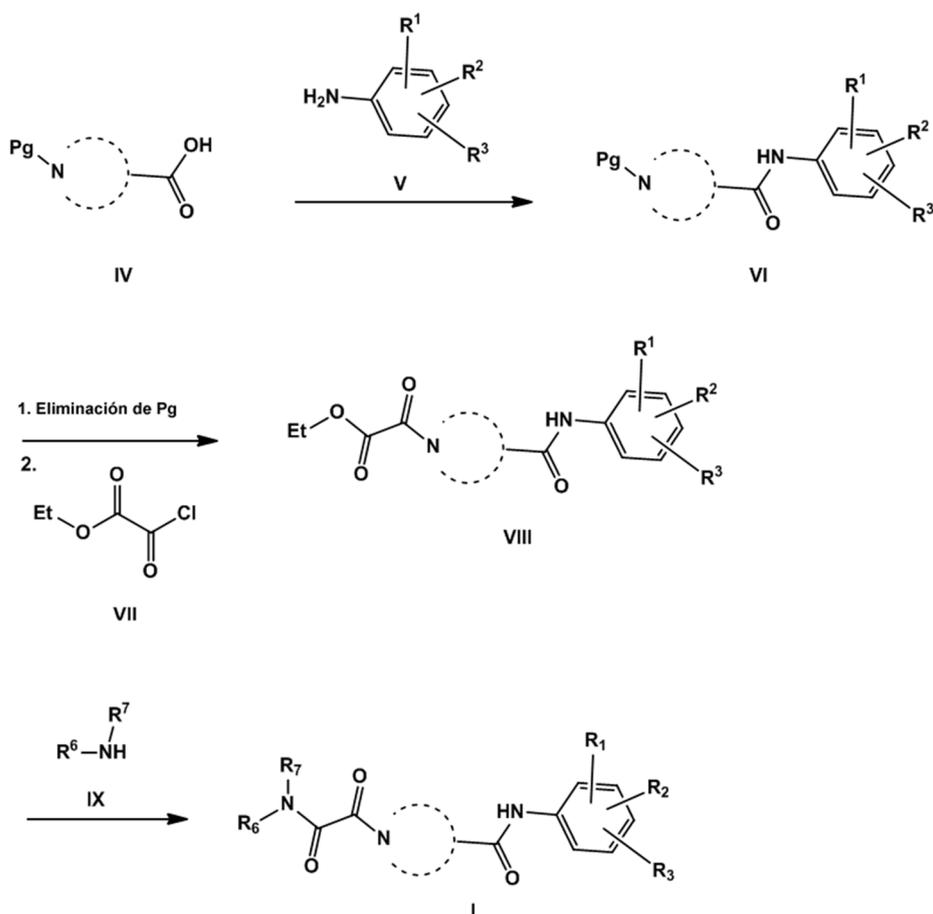
La expresión "agente anti-VHB" también incluye compuestos capaces de tratar una infección provocada por el VHB mediante inmunomodulación. Algunos ejemplos de inmunomoduladores son el interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), interferón- $\alpha$  pegilado o estimulantes del sistema inmunitario innato tales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

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

#### Síntesis genérica:

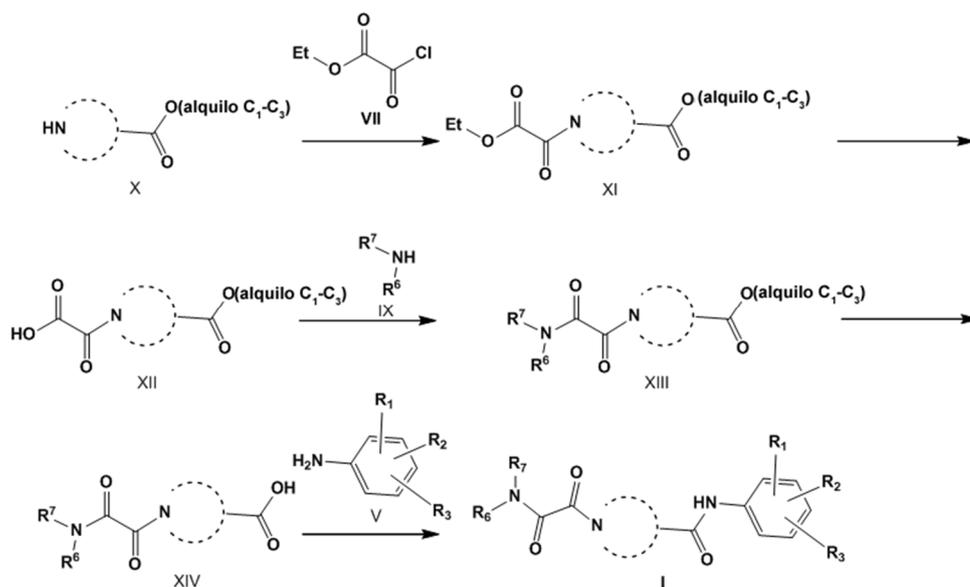
Se pretende que los sustituyentes representados por  $R^{1,2,3}$ ,  $R^7$  o  $R^6$  en esta sección de síntesis general incluyan cualquier sustituyente o especie reactiva que sea adecuada para la transformación en cualquier sustituyente  $R^{1,2,3}$  o  $R^6$  de acuerdo con la presente invención sin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

Una posible síntesis de compuestos de fórmula general (I) se describe en el esquema 1. Puede hacerse reaccionar un ácido aminocarboxílico protegido en *N* (donde Pg es un grupo protector) de fórmula general (IV) de forma selectiva con una anilina de fórmula general (V), por ejemplo mediante adición de anilina (V) a una mezcla de compuesto (IV), y un agente de acoplamiento (por ejemplo HATU) en un disolvente aprótico (por ejemplo diclorometano, DMF), junto con una base orgánica (por ejemplo trietilamina) dando como resultado un compuesto (VI). Posteriormente puede desprotegerse el grupo protector (Pg) según métodos conocidos (por ejemplo para el grupo Boc, la desprotección implica la adición de un ácido fuerte como HCl. Se eliminan los grupos protectores bencilo por medio de hidrogenación catalítica por medio de métodos conocidos por un experto en la técnica) dando lugar a la sal de amina que tras la eliminación del disolvente y la adición de base (por ejemplo diisopropiletilamina) puede hacerse reaccionar adicionalmente en un solo paso con cloroacetato de etilo a temperatura reducida en un disolvente aprótico (por ejemplo diclorometano) para dar compuestos de tipo (VIII). Entonces se hidroliza el grupo éster de (VIII) mediante métodos conocidos (por ejemplo adición de una base acuosa). En un solo paso, se genera el ácido recién formado tras la disminución del pH y eliminación del disolvente a presión reducida. Se convierte el grupo funcional ácido en un grupo funcional amida mediante el uso de un agente de acoplamiento (por ejemplo HATU) en un disolvente aprótico (por ejemplo diclorometano, DMF), junto con una base orgánica (por ejemplo trietilamina), y aminas (IX) dando como resultado compuestos de fórmula (I). Como alternativa, puede convertirse la funcionalidad de éster en compuestos (VIII) en una amida por medio de reacción con una amina (IX) en un recipiente cerrado, u opcionalmente en presencia de bis(trimetilsilil)amida de litio a 0°C en un disolvente como THF.

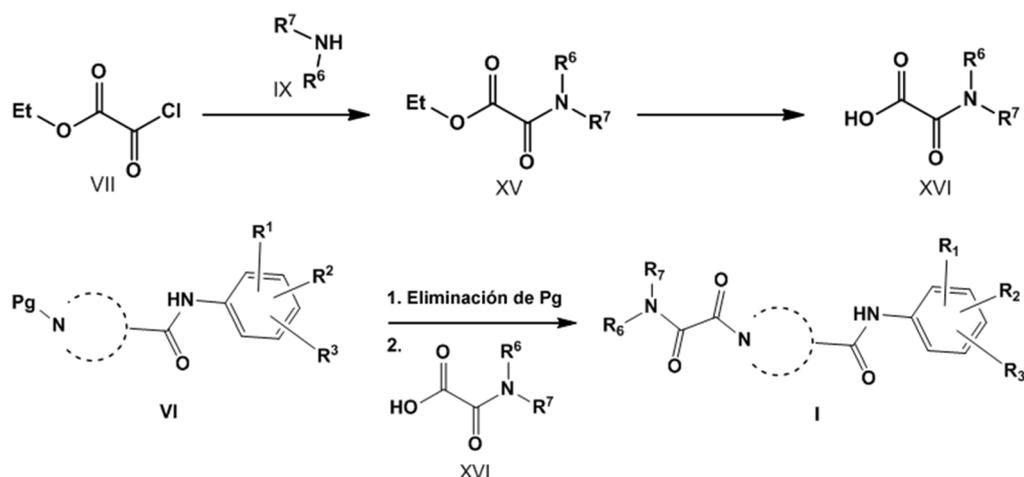


### Esquema 1

El esquema 2 describe otra posible síntesis de un compuesto de fórmula general I. Se hace reaccionar un compuesto de fórmula general X con cloroacetato de etilo, dando como resultado un compuesto de fórmula general XI. Tras hidrólisis selectiva, por ejemplo en presencia de una base como NaOH a 0°C en MeOH, se forma un compuesto XII. Este compuesto se puede acoplar con una amina de fórmula general IX en presencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo HATU) en un disolvente aprótico (por ejemplo diclorometano, DMF), junto con una base orgánica (por ejemplo trietilamina). Como alternativa, se puede convertir directamente el compuesto XI en un compuesto de fórmula general XIII mediante reacción con una amina IX (por ejemplo en el caso de que IX sea igual a isopropilamina, en EtOH a 60°C) dando como resultado la formación selectiva de un compuesto de fórmula XIII. La hidrólisis de la funcionalidad éster de XIII da como resultado un compuesto de fórmula general XIV, que se puede acoplar con una amina de fórmula general V, por ejemplo bajo la influencia de un agente de acoplamiento (por ejemplo HATU) en un disolvente aprótico (por ejemplo diclorometano, DMF), junto con una base orgánica (por ejemplo trietilamina), dando como resultado la formación de un compuesto de fórmula general I.



Esquema 2



Esquema 3

- 5 Puede formarse un reactivo de fórmula general XVI, empezando por hacer reaccionar cloroacetato de etilo con una amina de fórmula general IX, seguido por hidrólisis de éster, como se muestra en el esquema 3. Este reactivo XVI se puede acoplar con una amina, por ejemplo obtenida tras la desprotección de VI, en presencia de agente de acoplamiento (por ejemplo HATU) en un disolvente aprótico (por ejemplo diclorometano, DMF), junto con una base orgánica (por ejemplo trietilamina), dando como resultado un compuesto de fórmula general I.

#### 10 Procedimiento general de los métodos de LCMS

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

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

- 20 Los compuestos se describen según sus iones y tiempos de retención experimentales ( $t_R$ ). Si no se especifica de otro modo en la tabla de datos, el ión molecular descrito corresponde a  $[M+H]^+$  (molécula protonada) y/o  $[M-H]^-$  (molécula desprotonada). En el caso de que el compuesto no se pueda ionizar directamente, se especifica el tipo de

aducto (es decir,  $[M+NH_4]^+$ ,  $[M+HCOO]^-$ , etc.). Todos los resultados se obtuvieron con las incertidumbres experimentales que se asocian habitualmente con el método utilizado.

- 5 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.

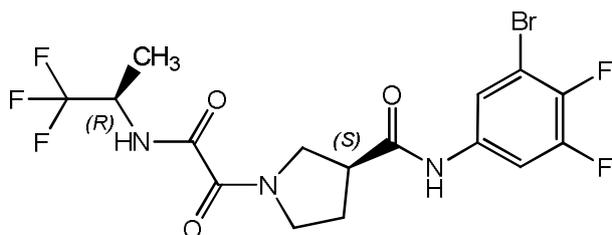
#### Métodos de LCMS

(El flujo se expresa en mL/min, la temperatura de la columna (T) en °C y el tiempo de análisis en minutos). El instrumento usado fue un Waters: Acquity® UPLC® - DAD y SQD

Código del método	Columna	Fase móvil	Gradiente	Flujo	Tiempo de análisis
				T col	
A	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm)	A: 0.1% de HCOOH + 5% de CH <sub>3</sub> OH en H <sub>2</sub> O B: CH <sub>3</sub> CN	Desde un 95% de A hasta un 0% de A en 2.5 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 ----- 55	3
B	Waters: BEH C18 (1.7 µm, 2.1 x 50 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95% de H <sub>2</sub> O + 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Desde un 95% de A hasta un 5% de A en 1.3 min, se mantiene durante 0.7 min	0.8 ----- 55	2
C	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1 x 100 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95% de H <sub>2</sub> O + 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Desde un 100% de A hasta un 5% de A en 2.10 min, hasta un 0% de A en 0.90 min, hasta un 5% de A en 0.5 min	0.8 ----- 55	3.5
D	Waters: HSS T3 (1.8 µm, 2.1*100 mm)	A: CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 10 mM en 95% de H <sub>2</sub> O + 5% de CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	Desde un 100% 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

#### 10 Síntesis de los compuestos:

Compuesto 1: (S)-N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-1-(2-oxo-2-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)acetil)pirrolidin-3-carboxamida



- 15 Paso 1. síntesis de (S)-N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida. Se añadieron ácido N-Boc-(3S)-1-pirrolidin-3-carboxílico [CAS 140148-70-5] (1 g, 4.65 mmol), 3-bromo-4,5-difluoroanilina (0.96 g, 4.65 mmol) y HATU (2.12 g, 5.58 mmol) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (2.4 mg, 13.9 mmol) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se repartió la mezcla con HCl (1 M, ac., 20 ml). Se separó la fase orgánica y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna

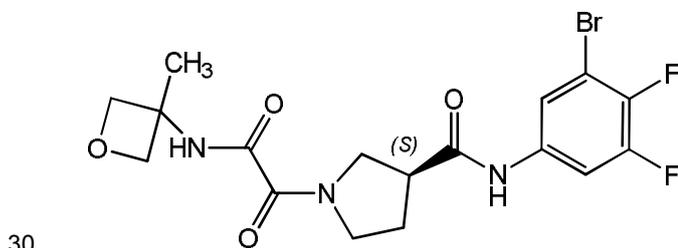
de gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a acetato de etilo para dar un aceite. La desprotección posterior del grupo Boc en HCl (6 M en isopropanol, 15 h a temperatura ambiente) dio clorhidrato de (S)-N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida que se usó como tal en el siguiente paso sin purificación adicional.

5 Paso 2. Síntesis de (S)-2-(3-((3-bromo-4,5-difluorofenil)carbamoyl)pirrolidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo. Se enfrió una mezcla de clorhidrato de (S)-N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida (1.8 g), y trietilamina (1.47 ml, 10.54 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) hasta 0°C. Se añadió a esta mezcla cloroacetato de etilo (0.65 ml, 5.8 mmol) gota a gota, y se agitó la mezcla de reacción durante una hora a 0°C, seguido por la adición de acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica (HCl ac. 1 M, NaHCO<sub>3</sub> ac. y salmuera), se secó sobre sulfato de magnesio, se eliminaron los sólidos por filtración y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. El intermedio crudo se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

15 Paso 3. Se proporcionó ácido (S)-2-(3-((3-bromo-4,5-difluorofenil)carbamoyl)pirrolidin-1-il)-2-oxoacético después de hidrolizar el éster etílico correspondiente usando hidróxido de sodio en etanol durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C. Se añadió HCl (1 M ac.) para llevar la mezcla a aproximadamente pH 2. Se añadió salmuera (30 ml) y se repartió la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se agruparon las fases orgánicas, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con sulfato de sodio, se eliminaron los sólidos por filtración y se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite. No se realizó ninguna purificación adicional.

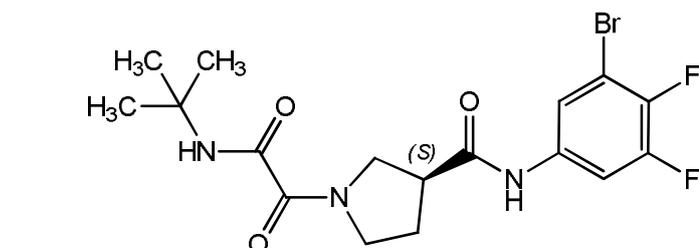
20 Paso 4. Preparación de (S)-N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-1-(2-oxo-2-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)acetil)pirrolidin-3-carboxamida. Se dejó agitar una mezcla de ácido (S)-2-(3-((3-bromo-4,5-difluorofenil)carbamoyl)pirrolidin-1-il)-2-oxoacético (450 mg), HATU (0.499 g, 1.31 mmol), diisopropilamina (463 mg, 3.58 mmol), (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (135 mg, 1.19 mmol), y DMF (8 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica con HCl (ac.) 1 M, bicarbonato de sodio (sat., ac.) y salmuera. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa fase inversa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm, fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, CH<sub>3</sub>CN). Se agruparon las fracciones deseadas y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto 1 como un sólido blanco. Método A, Rt = 1.63 min, m/z = 470.0 (M-H)<sup>-</sup>, masa exacta: 471.0, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.97 - 2.31 (m, 2 H), 3.10 - 3.27 (m, 1 H), 3.39 - 3.96 (m, 4 H), 4.51 - 4.75 (m, 1 H), 7.57 - 7.80 (m, 2 H), 9.26 (s a, 1 H), 10.41 (s a, 1 H)

Compuesto 2: (S)-N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-1-(2-((3-metiloxetan-3-il)amino)-2-oxoacetil)pirrolidin-3-carboxamida.

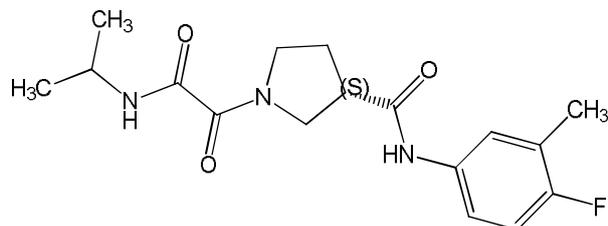


35 Se preparó el compuesto 2 según el método descrito para el compuesto 1 con la excepción de que, en el paso 4, se empleó 3-metiloxetan-3-amina en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. Método A, Rt = 1.44 min, m/z = 444.0 (M-H)<sup>-</sup>, masa exacta: 445.0, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.46 - 1.57 (m, 6 H), 1.92 - 2.32 (m, 4 H), 3.08 - 3.24 (m, 2 H), 3.43 (dt, J=12.3, 7.5 Hz, 1 H), 3.49 - 3.61 (m, 2 H), 3.62 - 3.77 (m, 2 H), 3.78 - 3.90 (m, 2 H), 3.99 (dd, J=11.8, 7.6 Hz, 1 H), 4.25 - 4.37 (m, 4 H), 4.58 - 4.70 (m, 4 H), 7.55 - 7.86 (m, 4 H), 9.18 (s a, 2 H), 10.40 (s a, 2 H), como una mezcla de rotámeros.

Compuesto 3: (S)-N-(3-bromo-4,5-difluorofenil)-1-(2-(terc-butilamino)-2-oxoacetil)pirrolidin-3-carboxamida



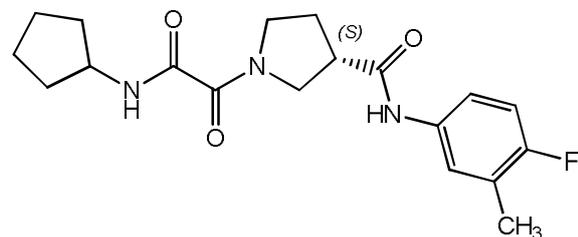
Se preparó el compuesto 3 según el método descrito para el compuesto 1 con la excepción de que, en el paso cuatro, se empleó 2-metilpropan-2-amina en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. Método A, Rt = 1.63 min, m/z = 430.0 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 431.1, <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.24 - 1.36 (m, 9 H), 1.91 - 2.29 (m, 2 H), 3.06 - 3.25 (m, 1 H), 3.37 - 4.01 (m, 4 H), 7.60 - 7.80 (m, 2 H), 7.96 - 8.03 (m, 1 H), 10.39 (s a, 1 H).

Compuesto 4: (3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-[[[(1-metiletil)amino] (oxo)acetil]pirrolidin-3-carboxamida

5 Paso 1. Preparación de (S)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se añadieron ácido N-Boc-(3S)-1-pirrolidin-3-carboxílico CAS [140148-70-5] (20 g, 92.9 mmol), 4-fluoro-3-metilfenilamina (11.63 g, 92.9 mmol), y N, N-diisopropilammina (48 ml, 279 mmol) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) a temperatura ambiente. Se añadió HATU (42.4 g, 111.5 mmol) en pequeñas porciones y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 horas. Se repartió la mezcla con HCl (1 M, ac., 20 ml). Se separó la fase orgánica y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de heptano a acetato de etilo para dar un aceite. La desprotección posterior del grupo Boc en HCl (6 M en isopropanol, 15 horas a temperatura ambiente) dio clorhidrato de (S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-carboxamida que se usó como tal en el siguiente paso sin purificación adicional.

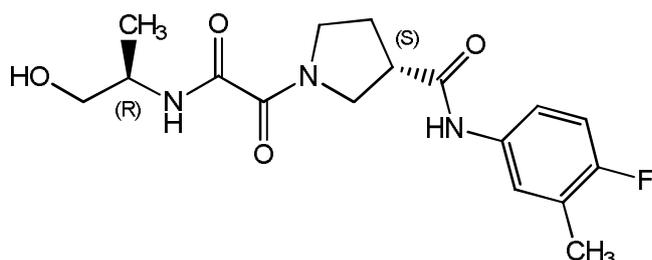
15 Paso 2. Preparación de (S)-2-(3-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo. Se enfrió una mezcla de clorhidrato de (S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-carboxamida (0.5 g), y trietilamina (587 ml, 5.80 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) hasta 0°C. Se añadió a esta mezcla cloroacetato de etilo (290 ml, 2.13 mmol) gota a gota, y se agitó la mezcla de reacción durante una hora y 20 minutos a 0°C, seguido por la adición de acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica (HCl ac. 1 M, NaHCO<sub>3</sub> ac. y salmuera), se secó sobre sulfato de magnesio, se eliminaron los sólidos por filtración y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. El intermedio crudo se utilizó sin purificación adicional en el siguiente paso.

20 Paso 3. Preparación de (3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-[[[(1-metiletil)amino] (oxo)acetil]pirrolidin-3-carboxamida. Se disolvió (S)-2-(3-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo (300 mg) en etanol (8 ml) y a esto se le añadió isopropilamina (211 mg, 3.58 mmol) como una disolución en etanol (2 ml). Tras 3 horas, se añadió isopropilamina (1 ml, 11.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un recipiente cerrado durante 3 días. Se eliminaron los disolventes a presión reducida y el crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP Vydac Denali C18, 10 µm, 200 g, 5 cm), fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, CH<sub>3</sub>CN). Se agruparon las fracciones y se eliminaron los disolventes a presión reducida para obtener el compuesto 4 como un sólido blanco. Método A, Rt = 1.35 min, m/z = 336.4 (M+H)<sup>+</sup>, masa exacta: 335.2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.02 - 1.16 (m, 12 H), 1.93 - 2.20 (m, 4 H), 2.18 - 2.22 (m, 6 H), 3.04 - 3.24 (m, 2 H), 3.40 (dt, J=12.1, 7.7 Hz, 1 H), 3.48 - 3.60 (m, 2 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 3.73 - 3.85 (m, 2 H), 3.85 - 4.01 (m, 3 H), 6.97 - 7.14 (m, 2 H), 7.33 - 7.43 (m, 2 H), 7.46 - 7.61 (m, 2 H), 8.44 (s, 1 H), 8.46 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros. Calorimetría de barrido diferencial (desde 30 hasta 300°C a 10°C/min), pico: 137.99 °C.

Compuesto 5: (S)-1-(2-(ciclopentilamino)-2-oxoacetil)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-carboxamida.

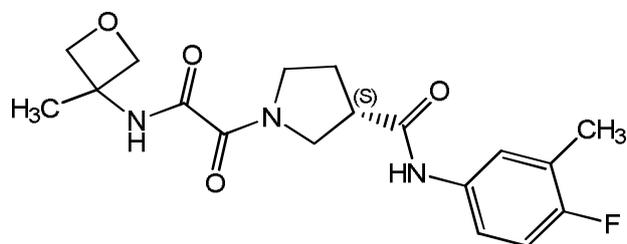
35 Se preparó el compuesto 5 según el método descrito para el compuesto 4 con la excepción de que en el paso 3, se empleó ciclopentilamina (10 eq.) en lugar de isopropilamina y la duración de la reacción a temperatura ambiente fue de dos días en lugar de tres. Método A, Rt = 1.49 min, m/z = 362.1 (M+H)<sup>+</sup>, masa exacta: 361.2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.37 - 1.56 (m, 7 H), 1.57 - 1.72 (m, 4 H), 1.75 - 1.89 (m, 4 H), 1.96 - 2.20 (m, 5 H), 2.18 - 2.23 (m, 6 H), 3.03 - 3.25 (m, 2 H), 3.34 - 3.45 (m, 1 H), 3.48 - 3.59 (m, 2 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.71 - 3.83 (m, 2 H), 3.87 - 3.97 (m, 1 H), 3.97 - 4.11 (m, 2 H), 6.99 - 7.13 (m, 2 H), 7.38 (dd, J=8.1, 3.7 Hz, 2 H), 7.47 - 7.59 (m, 2 H), 8.52 (s, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros. Calorimetría de barrido diferencial (desde 30 hasta 300°C a 10°C/min), pico: 163.50 °C.

Compuesto 6: (S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-(2-(((R)-1-hidroxiopropan-2-il)amino)-2-oxoacetil)pirrolidin-3-carboxamida.



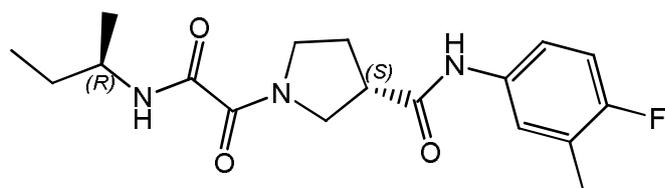
5 Se preparó el compuesto 6 según el método descrito para el compuesto 4 con la excepción de que en el paso 3, se empleó (R)-2-aminopropanol (10 eq.) en lugar de isopropilamina y la duración de la reacción a temperatura ambiente fue de dos días en lugar de tres. Método **A**, Rt = 1.14 min, m/z = 352.0 (M+H)<sup>+</sup>, masa exacta: 351.2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.06 (d, J=6.6 Hz, 6 H), 1.93 - 2.15 (m, 3 H), 2.18 - 2.22 (m, 6 H), 3.07 - 3.18 (m, 3 H), 3.26 - 3.30 (m, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 4 H), 3.49 - 3.61 (m, 2 H), 3.61 - 3.75 (m, 2 H), 3.76 - 3.90 (m, 4 H), 3.99 (dd, J=11.7, 7.7 Hz, 1 H), 4.67 - 4.80 (m, 2 H), 7.00 - 7.11 (m, 2 H), 7.31 - 7.45 (m, 2 H), 7.46 - 7.58 (m, 2 H), 8.29 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

Compuesto 7: (3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-[(3-metiloxetan-3-il)amino] (oxo)acetil]pirrolidin-3-carboxamida



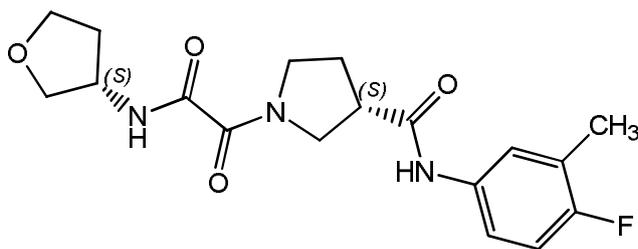
10  
15 Se preparó el compuesto 7 según el método descrito para el compuesto 4 con la excepción de que en el paso 3, se empleó 3-metiloxetan-3-amina (2 eq.) en lugar de isopropilamina. La reacción tuvo lugar a 50°C durante 1 semana en lugar de a temperatura ambiente durante tres días como se describió para el compuesto 4. Método **B**, Rt = 0.73 min, m/z = 364.4 (M+H)<sup>+</sup>, masa exacta: 363.2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.49 - 1.56 (m, 6 H), 1.93 - 2.22 (m, 5 H), 2.19 - 2.21 (m, 6 H), 3.07 - 3.25 (m, 2 H), 3.37 - 3.47 (m, 2 H), 3.50 - 3.60 (m, 2 H), 3.62 - 3.75 (m, 2 H), 3.76 - 3.89 (m, 2 H), 3.98 (dd, J=11.6, 7.6 Hz, 1 H), 4.27 - 4.35 (m, 4 H), 4.60 - 4.70 (m, 4 H), 7.01 - 7.11 (m, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 1 H), 7.49 - 7.57 (m, 2 H), 9.20 (s a, 1 H), 9.25 (s, 1 H), 10.10 (s a, 1 H), 10.12 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

Compuesto 8: (3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-[[[(1R)-1-metilpropil]amino](oxo)acetil]pirrolidin-3-carboxamida



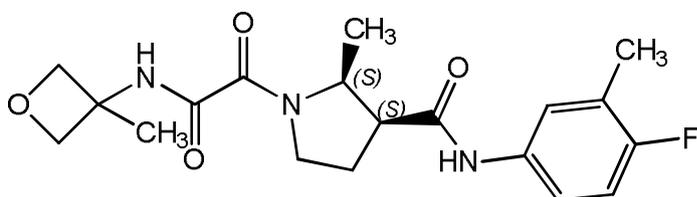
20  
25 Se preparó el compuesto 8 según el método descrito para el compuesto 4, con la excepción de que en el paso 3, se empleó (R)-butan-2-amina (2 eq.) en lugar de isopropilamina. La duración de la reacción a temperatura ambiente fue de 18 horas en lugar de tres días como se describió para el compuesto 4. Método **B**, Rt = 0.87 min, m/z = 348.2 (M-H)<sup>-</sup>, masa exacta: 349.2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.77 - 0.87 (m, 6 H), 1.05 - 1.10 (m, 6 H), 1.37 - 1.55 (m, 4 H), 1.93 - 2.27 (m, 4 H), 2.19 - 2.22 (m, 6 H), 3.07 - 3.26 (m, 2 H), 3.37 - 3.46 (m, 1 H), 3.49 - 3.60 (m, 2 H), 3.62 - 3.86 (m, 6 H), 3.96 (dd, J=11.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.02 - 7.11 (m, 2 H), 7.35 - 7.44 (m, 2 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.06 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

Compuesto 9: (3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-{oxo[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida



Se preparó compuesto 9 según el método descrito para el compuesto 4, con la excepción de que en el paso 3, se empleó (S)-tetrahidrofuran-3-amina (2 eq.) en lugar de isopropilamina. La reacción tuvo lugar a 50°C durante 2.5 días en lugar de a temperatura ambiente durante tres días como se describió para el compuesto 4. Método **B**, Rt = 0.72 min, m/z = 364.1 (M+H)<sup>+</sup>, masa exacta: 363.2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.80 - 1.91 (m, 2 H), 1.96 - 2.26 (m, 6 H), 2.19 - 2.21 (m, 6 H), 3.07 - 3.23 (m, 2 H), 3.36 - 3.45 (m, 1 H), 3.47 - 3.59 (m, 4 H), 3.61 - 3.73 (m, 4 H), 3.74 - 3.85 (m, 6 H), 3.93 (dd, J=11.4, 7.7 Hz, 1 H), 4.20 - 4.35 (m, 2 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.33 - 7.45 (m, 2 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 8.80 (s, 1 H), 8.82 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.05 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

Compuesto 10: (2S, 3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metil-1-((3-metioxetan-3-il)amino)oxoacetilpirrolidin-3-carboxamida



Paso 1. Preparación de (S)-2-metil-1-(1-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo. Se preparó el compuesto del título según métodos proporcionados en Tetrahedron Letters, vol. 33, n.º 30, págs. 4311-4312, 1992 y las referencias citadas en éste.

Paso 2. Preparación de (2S,3S)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo. Se añadió ácido acético (2.07 ml, 36.2 mmol) a una disolución de (S)-2-metil-1-(1-feniletil)-4,5-dihidro-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo (5.92 g, 24.1 mmol) en acetonitrilo (190 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C, entonces se añadió triacetoxiborohidruro sódico (7.67 g, 36.17 mmol) y se continuó la agitación a 0°C durante 3 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida, se reconstituyó el crudo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (sat., ac.). La mezcla se agitó enérgicamente. Se retiró la fase orgánica, se lavó con agua y entonces se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminaron los sólidos por filtración y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. El aceite crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo (de 100/0 a 70/30). Se agruparon las mejores fracciones y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se trituró el aceite en heptano para dar un sólido blanco, (2S, 3S)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo. Método **C**, Rt = 1.75 min, m/z = 248.4 (M+H)<sup>+</sup>, masa exacta: 247.2. <sup>1</sup>H RMN (cloroformo-d) se ajusta a los datos descritos en Tetrahedron Letters, vol. 33, n.º 30, págs. 4311-4312, 1992.

Paso 3. Preparación de (2S,3S)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxilato de litio. Se disolvió (2S,3S)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (100 mg, 0.40 mmol) en THF (1.2 ml). A esto, se le añadió hidróxido de litio (14 mg, 0.61 mmol) en agua destilada (200 µl) y metanol (50 µl) y la mezcla se volvió transparente. La mezcla resultante se agitó durante 18 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se usó el residuo sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso 4. Preparación de (2S,3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxamida. Se añadió 4-fluoro-3-metilaniлина (253 mg, 2.02 mmol) a una mezcla de (2S,3S)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxilato de litio (472 mg), HATU (1.15 g, 3.03 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (0.7 ml, 4.04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la disolución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua, se retiró la fase orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se eliminaron los sólidos mediante filtración. Se eliminó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de heptano/acetato de etilo (de 100/0 a 70/30). Se agruparon las mejores fracciones y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar un sólido blanco, (2S,3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxamida. Método **C**, Rt = 1.87 min, m/z = 341.2 (M+H)<sup>+</sup>, masa exacta: 340.2. <sup>1</sup>H RMN (360 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.26 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.36 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.82 - 1.97 (m, 1 H), 2.02 - 2.18 (m, 1 H), 2.26 (d, J=1.8 Hz, 3 H), 2.56 - 2.73 (m, 2 H), 2.76 - 2.88 (m, 1 H), 2.88 - 2.99 (m, 1 H), 4.08 - 4.25 (m, 1 H), 6.85 - 6.98 (m, 1 H), 7.22 - 7.45 (m, 7 H), 9.52 (s a, 1 H)

Paso 5. Preparación de (2S,3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida. Se añadió Pd/C al 10% (123 mg) a una disolución que contenía (2S,3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxamida (395 mg, 1.16 mmol) en metanol (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se colocó la mezcla de

reacción bajo atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 24 horas. Se eliminó el hidrógeno, se filtró la mezcla de reacción a través de decalite, y se concentró el residuo a presión reducida para dar un aceite transparente que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

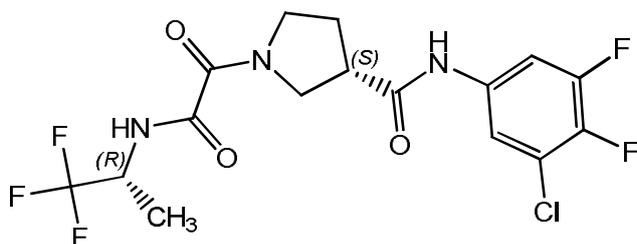
5 Paso 6. Preparación de 2-((2S,3S)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoyl)-2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo. Se añade gota a gota cloruro de etiloxalilo (0.23 ml, 2.06 mmol) a una disolución de (2S,3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metilpirrolidin-3-carboxamida (244 mg, 1.03 mmol) y diisopropiletilamina (0.71 ml, 4.12 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió HCl(0.5 M, ac.) a la mezcla de reacción. Se retiró la fase orgánica, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (ac., sat.) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos mediante filtración y se eliminaron los disolventes del filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de heptano/acetato de etilo (de 100/0 a 30/70) para dar el compuesto del título como un aceite que se secó a vacío a 50°C durante 2 horas y se usó sin purificación adicional.

15 Paso 7. Preparación de ácido 2-((2S,3S)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoyl)-2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoacético. Se añadió gota a gota NaOH (1 M ac., 1.82 ml) a una disolución de 2-((2S,3S)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoyl)-2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoacetato (204 mg, 0.61 mmol) en etanol (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, entonces se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua. Se separaron las fases y se acidificó la fase acuosa con HCl (1 M ac.), el ácido precipitó y se reconstituyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos mediante filtración y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. Método C, Rt = 1.02 min, m/z = 307.0 (M-H)<sup>-</sup>, masa exacta: 308.1.

25 Paso 8. Preparación de (2S,3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-2-metil-1-((3-metiloxetan-3-il)amino)(oxo)acetil]pirrolidin-3-carboxamida. Se añadió 3-metiloxetan-3-amina (36 mg, 0.42 mmol) a una disolución de ácido 2-((2S,3S)-3-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoyl)-2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoacético (128 mg, 0.42 mmol), HATU (236.79 mg, 1.5 eq) y DIPEA (145 µl, 2 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y HCl (1 M, ac.) a la mezcla de reacción. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con NaHCO<sub>3</sub> (sat., ac.) y salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP X-Bridge Prep C18 OBD-10 µm, 30 x 150 mm); fase móvil: solución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, CH<sub>3</sub>CN). Se agruparon las mejores fracciones y se eliminó el disolvente a presión reducida para obtener el compuesto 10.

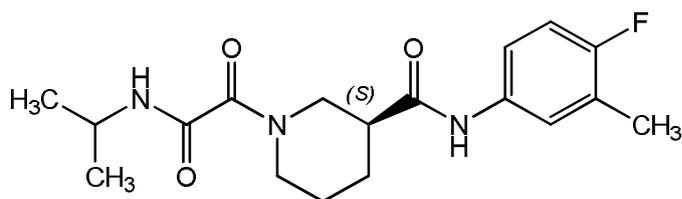
35 Método C, Rt = 1.46 min, m/z = 376.0 (M-H)<sup>-</sup>, masa exacta: 377.2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 0.99 - 1.05 (m, 6 H), 1.53 (m, *J*=4.2 Hz, 6 H), 1.86 - 2.05 (m, 2 H), 2.18 - 2.23 (m, 6 H), 2.25 - 2.36 (m, 2 H), 3.02 - 3.23 (m, 2 H), 3.38 - 3.70 (m, 3 H), 3.83 - 3.95 (m, 1 H), 4.27 - 4.35 (m, 4 H), 4.46 - 4.57 (m, 1 H), 4.60 - 4.66 (m, 4 H), 4.81 - 4.94 (m, 1 H), 6.99 - 7.12 (m, 2 H), 7.33 - 7.42 (m, 2 H), 7.45 - 7.55 (m, 2 H), 9.17 (s, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 9.94 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), como una mezcla 1/1 de rotámeros.

Compuesto 11: (S)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-(2-oxo-2-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)acetil]pirrolidin-3-carboxamida



40 Se preparó el compuesto 11 según el método descrito para el compuesto 1, paso uno, con la excepción de que se empleó 3-cloro-4,5-difluoroanilina en lugar de 3-bromo-4,5-difluoroanilina. La reacción de acoplamiento para dar el compuesto del título se realizó según el procedimiento descrito para el compuesto 13, paso dos, con la excepción de que se empleó (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de 1-(trifluorometil)-ciclopropanamina. Método B, Rt = 1.02 min, m/z = 426.1 (M-H)<sup>-</sup>, masa exacta: 427.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H) 1.98 - 2.28 (m, 2 H) 3.07 - 3.27 (m, 1 H) 3.41 - 4.04 (m, 4 H) 4.54 - 4.75 (m, 1 H) 7.46 - 7.72 (m, 2 H) 9.17 - 9.33 (m, 1 H) 10.43 (m, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

Compuesto 12: (3S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-((1-metiletil)amino)(oxo)acetil]piperidin-3-carboxamida



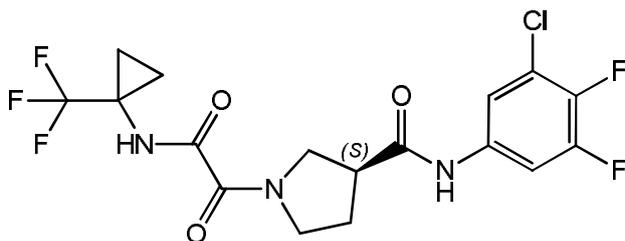
5 Paso 1. Preparación de (S)-3-((4-fluoro-3-metilfenil) carbamoil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Se enfrió una mezcla de ácido (S)-1-boc-piperidin-3-carboxílico CAS [88495-54-9] (9 g, 39.3 mmol), 4-fluoro-3-metilfenilamina (4.91 g, 39.3 mmol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90 ml) hasta  $0^\circ\text{C}$  seguido por la adición de diisopropiletilamina (20.5 ml, 117.8 mmol) y HATU (17.9 g, 47.1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas seguido por la adición de ácido cítrico (sat., ac., 100 ml),  $\text{NaHCO}_3$  (sat., ac., 100 ml), y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se eliminaron los sólidos por filtración y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se purificó el crudo usando un gradiente de éter de petróleo/acetato de etilo (desde 100/1 hasta 3/1). Se agruparon las mejores fracciones y se eliminó el disolvente a presión reducida.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1.26 - 1.37 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H), 1.59 (qd,  $J=12.1, 3.4$  Hz, 1 H), 1.69 (d,  $J=13.2$  Hz, 1 H), 1.91 (d,  $J=12.6$  Hz, 1 H), 2.19 (d,  $J=1.8$  Hz, 3 H), 2.40 (tt,  $J=11.0, 3.7$  Hz, 1 H), 2.75 (t,  $J=11.7$  Hz, 1 H), 2.97 (s a, 1 H), 3.86 (d,  $J=13.1$  Hz, 1 H), 4.03 (s a, 1 H), 7.05 (t,  $J=9.3$  Hz, 1 H), 7.31 - 7.42 (m, 1 H), 7.51 (dd,  $J=7.0, 2.3$  Hz, 1 H), 9.97 (s, 1 H)

15 La desprotección posterior del grupo Boc fue posible por medio de adición de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) y HCl (100 ml, en dioxano) a temperatura ambiente durante 24 horas para dar el intermedio clorhidrato de (S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidin-3-carboxamida.

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  ppm 1.49 - 1.87 (m, 3 H), 1.95 - 2.08 (m, 1 H), 2.19 (d,  $J=2.0$  Hz, 3 H), 2.80 - 2.93 (m, 2 H), 3.00 (q,  $J=10.4$  Hz, 1 H), 3.17 (d,  $J=12.0$  Hz, 1 H), 3.29 (d,  $J=11.0$  Hz, 1 H), 7.07 (t,  $J=9.2$  Hz, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 1 H), 7.52 (dd,  $J=7.0, 2.3$  Hz, 1 H), 8.90 (d,  $J=11.2$  Hz, 1 H), 9.12 (m,  $J=9.5$  Hz, 1 H), 10.31 (s, 1 H)

20 Paso 2. La preparación del compuesto 12 siguió procedimientos análogos al paso 2 de síntesis del compuesto 4 con la excepción de que se empleó clorhidrato de (S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)piperidin-3-carboxamida en la reacción con clorooxoacetato de etilo en lugar de clorhidrato de (S)-N-(4-fluoro-3-metilfenil)pirrolidin-3-carboxamida. Entonces, como en el paso tres posterior en el método descrito para el compuesto 4, se usó isopropilamina en un recipiente cerrado para dar el compuesto 12. Método C,  $R_t = 1.47$  min,  $m/z = 350.2$  ( $M+H$ ) $^+$ , masa exacta: 349.2.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.03 - 1.12 (m, 12 H) 1.30 - 1.52 (m, 2 H) 1.60 - 1.71 (m, 2 H) 1.71 - 1.81 (m, 2 H) 1.92 - 2.09 (m, 2 H) 2.17 - 2.21 (m, 6 H) 2.38 - 2.46 (m, 1 H) 2.53 - 2.58 (m, 1 H) 2.69 - 2.81 (m, 2 H) 3.03 (t,  $J=11.5$  Hz, 1 H) 3.26 (dd,  $J=13.3, 10.5$  Hz, 1 H) 3.68 (d,  $J=13.3$  Hz, 1 H) 3.77 (d,  $J=13.3$  Hz, 1 H) 3.83 - 3.96 (m, 2 H) 4.18 (d,  $J=12.9$  Hz, 1 H) 4.36 (d,  $J=12.9$  Hz, 1 H) 7.02 - 7.09 (m, 2 H) 7.33 - 7.44 (m, 2 H) 7.50 (d,  $J=6.9$  Hz, 2 H) 8.47 - 8.58 (m, 2 H) 9.96 (s, 2 H), una mezcla de rotámeros.

30 Compuesto 13: (S)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-(2-oxo-2-((1-trifluorometil)ciclopropil)amino)acetil)pirrolidin-3-carboxamida

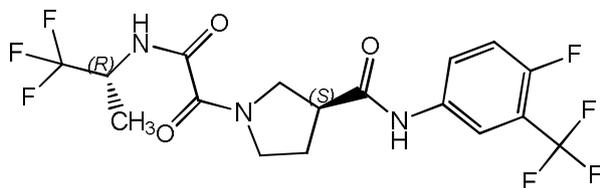


35 Paso 1. Preparación de (S)-3-((3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de t-butilo. Se preparó el compuesto del título según el procedimiento en el paso 1 del compuesto 1 con la excepción de que se empleó 3-cloro-4,5-difluoroanilina en lugar de 3-bromo-4,5-difluoroanilina. Después se llevó a cabo la desprotección del grupo Boc y la reacción con clorooxoacetato de etilo según los métodos descritos.

40 Paso 2. Preparación de (S)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-(2-oxo-2-((1-trifluorometil) ciclopropil)amino)acetil)pirrolidin-3-carboxamida. Se enfrió una disolución de ácido (S)-2-(3-((3-cloro-4,5-difluorofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoacético (0.33 g, 0.99 mmol) in DMF (10 ml) hasta  $5^\circ\text{C}$ . Luego se añadieron diisopropiletilamina (0.513 ml, 2.98 mmol) y 1-(trifluorometil)-ciclopropanamina (0.092 ml, 0.992 mmol) y se agitó a  $5^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución de HATU (0.414 g, 1.091 mmol) en DMF (2 ml) a  $5^\circ\text{C}$ . Se agitó la disolución a  $5^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se extinguió la reacción con agua y se neutralizó con HCl (1 M, ac.), se añadió salmuera (15 ml) y se extrajo el compuesto con acetato de etilo. Se retiró la fase orgánica, se secó con  $\text{MgSO}_4$ , se eliminaron los sólidos por filtración y se eliminaron los disolventes a presión reducida para dar un sólido. Se disolvió el sólido in  $\text{CH}_3\text{CN}$  con calor y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se retiró el precipitado mediante filtración y se concentró el filtrado a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna de sílice utilizando un gradiente de

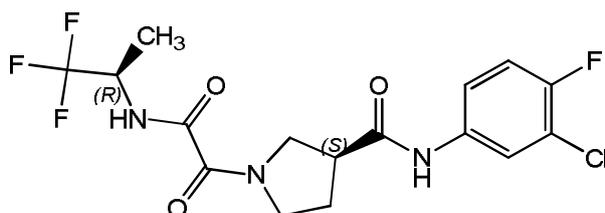
heptano/acetato de etilo (de 30/70 a 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto 13 como un sólido blanco. Método **B**, Rt = 1.02 min, m/z = 438.1 (M-H)<sup>+</sup>, masa exacta: 439.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.04 - 1.13 (m, 2 H) 1.22 - 1.31 (m, 2 H) 1.97 - 2.27 (m, 2 H) 3.09 - 3.24 (m, 1 H) 3.36 - 4.00 (m, 4 H) 7.49 - 7.72 (m, 2 H) 9.44 (s, 1 H) 10.43 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

5 Compuesto 14: (S)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(2-oxo-2-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)acetil)pirrolidin-3-carboxamida



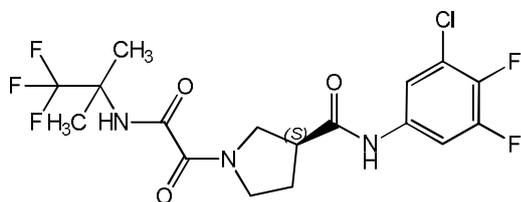
10 Se preparó el compuesto 14 según el método descrito para el compuesto 1, con la excepción de que, en el paso 1, se empleó 4-fluoro-3-(trifluorometil)anilina en lugar de 3-bromo-4,5-difluoroanilina. La reacción de acoplamiento para dar el compuesto del título se realizó según el procedimiento descrito para el compuesto 13, paso dos, con la excepción de que se empleó (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de 1-(trifluorometil)-ciclopropanamina. Método **B**, Rt = 1.01 min, m/z = 442.1 (M-H)<sup>+</sup>, masa exacta: 443.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.87 - 2.37 (m, 2 H), 3.13 - 3.27 (m, 1 H), 3.37 - 3.98 (m, 4 H), 4.34 - 4.77 (m, 1 H), 7.41 - 7.55 (m, 1 H), 7.76 - 7.90 (m, 1 H), 8.01 - 8.25 (m, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H)

15 Compuesto 15: (S)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(2-oxo-2-(((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)amino)acetil)pirrolidin-3-carboxamida



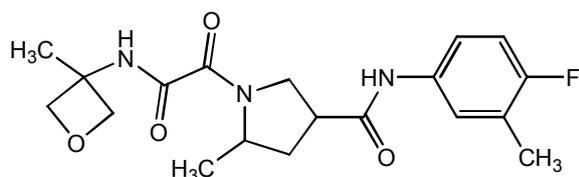
20 Se preparó el compuesto 15 según los métodos descritos para la síntesis del compuesto 1, con la excepción de que, en el paso uno, se usó 3-cloro-4-fluoroanilina en lugar de 3-bromo-4,5-difluoroanilina. La reacción de acoplamiento para dar el compuesto del título se realizó según el procedimiento descrito para el compuesto 13, paso dos, con la excepción de que se empleó (*R*)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de 1-(trifluorometil)-ciclopropanamina. Método **B**, Rt = 0.96 min, m/z = 408.1 (M-H)<sup>+</sup>, masa exacta: 409.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.91 - 2.30 (m, 2 H), 3.10 - 3.27 (m, 1 H), 3.38 - 4.02 (m, 4 H), 4.52 - 4.71 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.43 - 7.51 (m, 1 H), 7.86 - 7.99 (m, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 10.34 (s, 1 H), una mezcla de rotámeros.

25 Compuesto 16: (S)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-1-(2-oxo-2-((1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)amino)acetil)pirrolidin-3-carboxamida



30 Se preparó el compuesto 16 según el método para preparar el compuesto 13 con la excepción de que se empleó 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-amina en el paso dos, en lugar de 1-(trifluorometil)-ciclopropanamina. Método **B**, Rt = 1.08 min, m/z = 440.1 (M-H)<sup>+</sup>, masa exacta: 441.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.54 (s, 6 H) 1.98 - 2.31 (m, 2 H) 3.06 - 3.28 (m, 1 H) 3.40 - 3.97 (m, 4 H) 7.50 - 7.80 (m, 2 H) 8.56 (m, 1 H) 10.44 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

Síntesis del compuesto 17 N-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-metil-1-(2-((3-metiloxetan-3-il)amino)-2-oxoacetil)pirrolidin-3-carboxamida.



5 Paso 1. Preparación de ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-3-carboxílico. Se preparó el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros según métodos encontrados en el documento WO2010059658 (pág. 211), empezando a partir de 2-cloro-5-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo que se describe en Foley, L., Tetrahedron Letters 1994, vol. 35, pág. 5989.

10 Paso 2. Preparación de 4-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo. Se añadió 4-fluoro-3-metilaniлина (1.09 g, 8.72 mmol) a una disolución de ácido 1-(*t*-butoxicarbonil)-5-metilpirrolidin-3-carboxílico (2 g, 8.72 mmol), DIPEA (4.33 ml, 26.17 mmol), y HATU (4.98 g, 14.09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, luego se repartió con agua. Se retiró la fase orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos mediante filtración y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice dando como resultado en el compuesto del título. Método C, Rt = 1.96 min, m/z = 335.0 (M-H)<sup>+</sup>, y 1.98 min, m/z = 335.1 (M-H)<sup>-</sup> masa exacta: 336.2.

15 Paso 3. Preparación de 2-(4-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo. Se añadió TFA gota a gota a una disolución de 4-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-carboxilato de *t*-butilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se reconstituyó el crudo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y NaOH (1 M, ac.). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos por filtración y se concentró el filtrado a presión reducida para dar un aceite. Se añadieron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (50 ml) y trietilamina (1.09 g, 7.83 mmol) a este aceite. Se añadió gota a gota cloruro de etiloxalilo (0.44 ml, 3.92 mmol) a la disolución resultante a temperatura ambiente, luego se agitó durante 18 horas. Se añadió HCl (0.5 M ac.) a la mezcla de reacción. Se retiró la fase orgánica, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se eliminaron los sólidos mediante filtración y se concentró el filtrado para dar un aceite, se secó a vacío a 50°C durante 4 horas y se usó sin purificación adicional.

25 Paso 4. Preparación de ácido 2-(4-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoacético. La hidrólisis de éster de 2-(4-((4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil)-2-metilpirrolidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo se logró según el método descrito en el paso 7 del compuesto 10.

30 Paso 5. Preparación de *N*-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-metil-1-(2-((3-metiloxetan-3-il)amino)-2-oxoacetil)pirrolidin-3-carboxamida Se preparó el compuesto del título según el procedimiento en el paso 8 en la síntesis del compuesto 10. Se aislaron isómeros mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Whelk-O (R, R) 20 x 250 mm, fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH/iPrOH (50/50) con un 0.2% de iPrNH<sub>2</sub>). Se recogieron las fracciones deseadas y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar los compuestos 17a (119 mg), 17b (116 mg), 17c (78 mg), y 17d (94 mg) nombrados por orden de elución.

Compuesto	LC-MS Método, Rt (min)	m/z (M+H) <sup>+</sup>	Configuración
17a	C, 1.39	378.2	(3R,5S) o (3S,5R)
17b	C, 1.39	378.2	(3R,5S) o (3S,5R)
17c	C, 1.37	378.2	(3S,5S) o (3R,5R)
17d	C, 1.37	378.2	(3S,5S) o (3R,5R)

35 Compuesto 17a: <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.21 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 1.26 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.54 (s, 3 H), 1.75 (ddd, *J*=12.7, 10.1, 8.1 Hz, 1 H), 1.87 (ddd, *J*=13.0, 7.5, 5.6 Hz, 1 H), 2.19 - 2.22 (m, 6 H), 2.41 (dt, *J*=12.6, 7.5 Hz, 1 H), 2.46 - 2.53 (m, 1 H), 3.01 - 3.12 (m, 2 H), 3.52 (dd, *J*=12.2, 7.9 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J*=11.4, 9.8 Hz, 1 H), 3.90 (dd, *J*=12.2, 8.1 Hz, 1 H), 4.01 - 4.07 (m, 1 H), 4.09 (dd, *J*=11.4, 7.5 Hz, 1 H), 4.29 - 4.35 (m, 4 H), 4.37 - 4.48 (m, 1 H), 4.62 - 4.67 (m, 4 H), 7.05 - 7.09 (m, 2 H), 7.37 - 7.42 (m, 2 H), 7.49 - 7.53 (m, 2 H), 9.19 (s, 1 H), 9.23 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

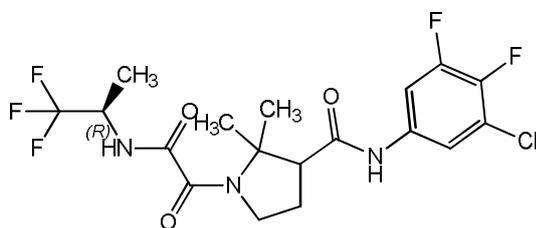
40 Compuesto 17b: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.21 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 1.26 (d, *J*=6.2 Hz, 3 H), 1.49 - 1.56 (m, 6 H), 1.75 (ddd, *J*=12.7, 10.0, 8.0 Hz, 1 H), 1.87 (ddd, *J*=13.0, 7.4, 5.8 Hz, 1 H), 2.17 - 2.23 (m, 6 H), 2.41 (dt, *J*=12.7, 7.5 Hz, 1 H), 2.45 - 2.54 (m, 1 H), 2.96 - 3.13 (m, 2 H), 3.52 (dd, *J*=12.1, 7.9 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J*=11.4, 9.8 Hz, 1 H), 3.91 (dd, *J*=12.2, 8.0 Hz, 1 H), 3.98 - 4.15 (m, 2 H), 4.27 - 4.36 (m, 4 H), 4.37 - 4.49 (m, 1 H), 4.59 - 4.70

(m, 4 H), 7.07 (t,  $J=9.1$  Hz, 2 H), 7.34 - 7.44 (m, 2 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 9.18 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 10.01 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

5 Compuesto 17c:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.13 - 1.27 (m, 6 H), 1.51 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.86 (ddd,  $J=12.3, 6.8, 2.9$  Hz, 1 H), 1.98 (dd,  $J=12.0, 6.9$  Hz, 1 H), 2.07 - 2.17 (m, 2 H), 2.18 - 2.23 (m, 6 H), 3.26 - 3.31 (m, 2 H), 3.58 - 3.70 (m, 2 H), 3.84 (dd,  $J=11.7, 7.9$  Hz, 1 H), 3.92 - 4.01 (m, 1 H), 4.17 - 4.26 (m, 1 H), 4.27 - 4.36 (m, 4 H), 4.54 - 4.62 (m, 1 H), 4.61 - 4.66 (m, 4 H), 7.01 - 7.12 (m, 2 H), 7.32 - 7.43 (m, 2 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 9.17 (s, 1 H), 9.20 (s, 1 H), 10.03 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

10 Compuesto 17d:  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.20 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H), 1.21 (d,  $J=6.5$  Hz, 3 H), 1.51 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.86 (ddd,  $J=12.3, 6.8, 2.9$  Hz, 1 H), 1.98 (dd,  $J=12.1, 6.8$  Hz, 1 H), 2.10 - 2.18 (m, 2 H), 2.18 - 2.23 (m, 6 H), 3.28 - 3.32 (m, 2 H), 3.60 - 3.68 (m, 2 H), 3.84 (dd,  $J=11.6, 7.9$  Hz, 1 H), 3.97 (dd,  $J=11.7, 7.8$  Hz, 1 H), 4.18 - 4.26 (m, 1 H), 4.28 - 4.35 (m, 4 H), 4.56 - 4.61 (m, 1 H), 4.62 - 4.67 (m, 4 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 7.35 - 7.42 (m, 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 2 H), 9.19 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 10.04 (s, 1 H), 10.09 (s, 1 H), como una mezcla de rotámeros.

Compuesto **18**: *N*-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-2,2-dimetil-1-[2-oxo-2-[(1*R*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida



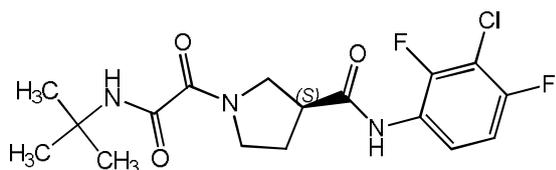
15 Se trató una mezcla de fumarato de dietilo (19.05 ml / 113.848 mmol) y 2-nitropropano (10.2 ml / 113.8 mmol) con KF/alúmina básica (20 g). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado proporcionando 2-(1-metil-1-nitro-etil)butanodioato de dietilo crudo (20 g) que se usó como tal.

20  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 1.10 - 1.22 (m, 6 H) 1.54 (s, 3 H) 1.58 (s, 3 H) 2.55 - 2.76 (m, 2 H) 3.52 (dd,  $J=11.00, 3.96$  Hz, 1 H) 3.99 - 4.13 (m, 4 H). Se añadió Pd/C (al 10%) (448.04 mg / 0.421 mmol) a una disolución de 2-(1-metil-1-nitro-etil)butanodioato de dietilo crudo (2200 mg, 8.42 mmol), trietilamina (1.17 ml / 8.42 mmol) y etanol (100 ml) bajo un flujo de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente hasta que se absorbieron 3 equivalentes de hidrógeno. Se eliminó el catalizador mediante filtración sobre decalite y se evaporó el filtrado para producir 2,2-dimetil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato de etilo (1.05 g) como un sólido que se usó como tal. Se calentó una mezcla de 2,2-dimetil-5-oxo-pirrolidin-3-carboxilato de etilo (750 mg / 4.05 mmol) y reactivo de Lawesson (983 mg / 2.43 mmol) en tolueno en tamices moleculares (15 ml) hasta 70°C durante 1 hora, se enfrió y se concentró a vacío, dando como resultado un residuo sólido. El crudo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (elución en gradiente: EtOAc-heptano, de 0:100 a 100:0) proporcionando 2,2-dimetil-5-tioxo-pirrolidin-3-carboxilato de etilo (432 mg) como un polvo ligeramente amarillo, que se usó como tal. Método B, Rt = 0.66 min, m/z = 202.1 (M+H)<sup>+</sup>, masa exacta: 201.1. Se disolvió 2,2-dimetil-5-tioxo-pirrolidin-3-carboxilato de etilo (100 mg, 0.5 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió etanol (2 ml) a esto y se agitó la mezcla durante la noche. Se filtró la mezcla sobre un lecho de decalite, se enjuagó con etanol y se concentró a vacío para proporcionar 2,2-dimetilpirrolidin-3-carboxilato de etilo crudo (50 mg) como un polvo beis que se usó como tal.

35 Se añadió gota a gota cloruro de etiloxalilo (65.35  $\mu\text{l}$  / 0.58 mmol) a una disolución de 2,2-dimetilpirrolidin-3-carboxilato de etilo crudo (50 mg, 0.29 mmol) y DIPEA (0.25 ml / 1.46 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (5 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (de 100:0 a 0:100). Las fracciones deseadas se concentraron a vacío para proporcionar 1-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2,2-dimetil-pirrolidin-3-carboxilato de etilo (80 mg) como un aceite incoloro transparente que se usó como tal. Se disolvió 1-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2,2-dimetil-pirrolidin-3-carboxilato de etilo (80 mg, 0.29 mmol) en etanol (1 ml / 17.13 mmol) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió NaOH (0.59 ml / 1 M / 0.59 mmol) y se agitó la mezcla mientras se continuaba enfriando durante 10 minutos. Se añadió gota a gota HCl (0.59 ml, 1 M, 0.59 mmol) con enfriamiento. Se concentró la mezcla a vacío. Se repartió el residuo entre agua y Me-THF. Se separó la fase orgánica, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a vacío, dando como resultado ácido 2-(3-etoxicarbonil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-2-oxo-acético (70 mg) como un aceite que se usó como tal. Se enfrió una disolución de ácido 2-(3-etoxicarbonil-2,2-dimetil-pirrolidin-1-il)-2-oxoacético (70 mg, 0.29 mmol) en DMF (10 ml) hasta 5°C en un baño de agua helada. A continuación, se añadieron DIPEA (0.15 ml, 0.75 g/ml, 0.86 mmol) y (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (39.05 mg, 0.35 mmol) y se agitaron. Se añadió una disolución de HATU (120.36 mg, 0.32 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota mientras se continuaba enfriando. La disolución obtenida se agitó durante 1 hora con enfriamiento. Se extinguió la reacción con agua y se neutralizó con una disolución de HCl 1 N. Se añadió salmuera (10 ml) y se extrajo el compuesto con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases

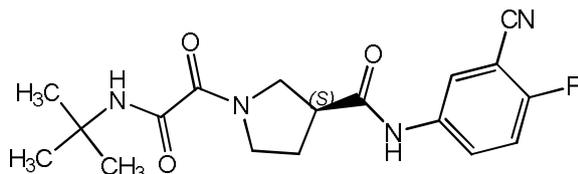
orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. Esto se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre sílice, de heptano a EtOAc (100/0 - 0/100). Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron hasta sequedad para obtener 2,2-dimetil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxilato de etilo (70 mg) como un sólido blanco que se usó como tal. Se disolvió 2,2-dimetil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxilato de etilo (70 mg, 0.21 mmol) en THF (5 ml). Se añadió LiOH a esto (17.7 mg, 0.74 mmol) en agua (5 ml). Se añadió MeOH (0.2 mL) para disolver todos los reactivos. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se concentró a vacío hasta que sólo quedó agua. A continuación, se añadió HCl (0.74 ml, 1 M, 0.74 mmol) y se extrajo utilizando Me-THF (3 X 10 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener el ácido 2,2-dimetil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxílico (45 mg) como un polvo blanco que se usó como tal. Se disolvieron el ácido 2,2-dimetil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxílico (45 mg, 0.15 mmol), 3-cloro-4,5-difluoro-anilina (58.02 mg, 0.29 mmol), HATU (110.3 mg, 0.29 mmol) y DIPEA (0.12 ml, 0.75 g/ml, 0.73 mmol) en DMF (0.34 ml, 4.34 mmol). Esta mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DIPEA extra (0.12 ml, 0.75 g/ml, 0.73 mmol) y la mezcla se agitó a 60°C durante 2 horas. Esta mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (de 100:0 a 0:100) y además mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: Uptisphere C18 ODB - 10 µm, 200 g, 5 cm, fase móvil: disolución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH). Se concentraron las fracciones deseadas a vacío, se coevaporaron dos veces usando MeOH y se secaron en un horno de vacío a 55°C durante 24 horas proporcionando N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-2,2-dimetil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida (6.3 mg) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.35 - 1.39 (m, 3 H), 1.46 - 1.49 (m, 3 H), 1.69 - 1.80 (m, 3 H), 2.01 - 2.20 (m, 1 H), 2.23 - 2.43 (m, 1 H), 2.58 - 2.74 (m, 1 H), 3.86 - 4.09 (m, 1 H), 4.20 - 4.47 (m, 1 H), 4.48 - 4.67 (m, 1 H), 7.08 (s, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 1 H), 7.41 - 7.49 (m, 1 H), 7.49 - 7.65 (m, 1 H). LC método B ; Rt: 1.11 min. m/z: 454.2 (M-H)- Masa exacta: 455.1

25 Compuesto 19: (3S)-1-[2-(terc-butilamino)-2-oxo-acetil]-N-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)pirrolidin-3-carboxamida



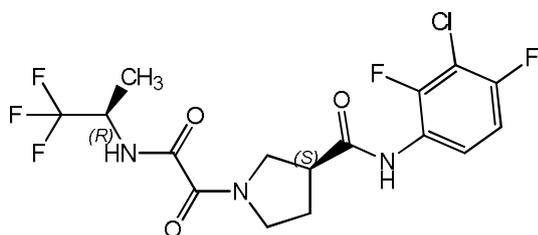
Se obtuvo 2-[(3S)-3-[(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il]-2-oxo-acetato de etilo de manera similar a lo descrito para (S)-2-(3-[(3-bromo-4,5-difluorofenil)carbamoil]pirrolidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo usando 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en lugar de 3-bromo-4,5-difluoroanilina en el paso uno. Se disolvió 2-[(3S)-3-[(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il]-2-oxo-acetato de etilo (0.6 g, 1.66 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). A esto se le añadió terc-butilamina (0.18 g, 2.49 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua. Entonces se añadió bis(trimetilsilil)amido de litio (1 M en tolueno) (4.99 ml, 1 M, 4.99 mmol) gota a gota durante un periodo de 5 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a la vez que se siguió enfriando. Entonces se extinguió usando NH<sub>4</sub>Cl (saturado / 50 ml). Esto se extrajo utilizando EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (de 100:0 a 0:100) y además mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 µm, 30x150 mm, fase móvil: disolución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH), para proporcionar el compuesto 19 (136 mg) como un polvo blanco. Método B, Rt = 0.95 min, m/z = 386.2 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 387.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.31 (s, 9 H), 1.85 - 2.30 (m, 2 H), 3.15 - 4.33 (m, 5 H), 7.26 - 7.34 (m, 1 H), 7.65 - 7.86 (m, 1 H), 8.00 (m, 1 H), 10.08 (s a, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

Compuesto 20: (3S)-1-[2-(terc-butilamino)-2-oxo-acetil]-N-(3-ciano-4-fluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida



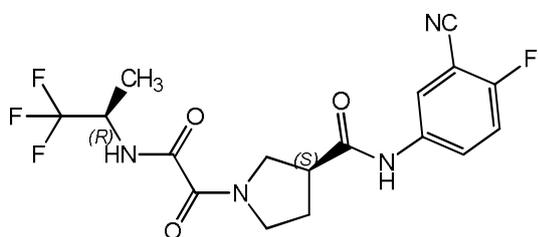
Se preparó el compuesto 20 de manera similar a lo descrito para el compuesto 19, utilizando 5-amino-2-difluorobenzonitrilo en lugar de 3-bromo-2,4-fluoroanilina en el paso uno. Método D, Rt = 1.66 min, m/z = 359.1 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 360.2. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (m, 9 H), 1.92 - 2.29 (m, 2 H), 3.06 - 3.27 (m, 1 H), 3.34 - 4.01 (m, 4 H), 7.38 - 7.58 (m, 1 H), 7.77 - 7.89 (m, 1 H), 7.91 - 8.07 (m, 1 H), 8.09 - 8.19 (m, 1 H), 10.32 - 10.59 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

**Compuesto 21:** (3S)-N-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-1-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida



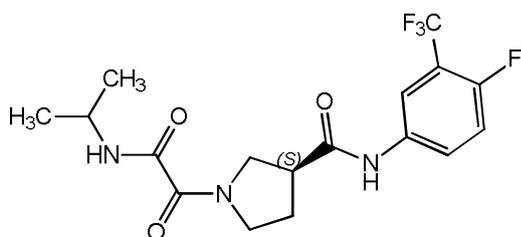
5 Se preparó el compuesto 21 de una manera similar a lo descrito para el compuesto 19 utilizando (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de terc-butilamina. Método **B**, Rt = 0.97 min, m/z = 426.2 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 427.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.27 - 1.33 (m, 3 H), 1.95 - 2.28 (m, 2 H), 3.33 - 4.00 (m, 5 H), 4.52-4.72 (m, 1 H), 6.97 - 7.48 (m, 1 H), 7.60 - 7.91 (m, 1 H), 9.01 - 9.47 (m, 1 H), 9.90 - 10.28 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

**Compuesto 22:** (3S)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-[2-oxo-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida



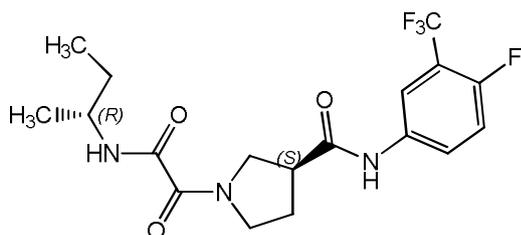
10 Se preparó el compuesto 22 de una manera similar a lo descrito para el compuesto 20 utilizando (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de terc-butilamina. Método **B**, Rt = 0.87 min, m/z = 399.2 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 400.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.96 - 2.30 (m, 2 H), 3.11 - 3.28 (m, 1 H), 3.38 - 4.00 (m, 4 H), 4.41 - 4.77 (m, 1 H), 7.42 - 7.56 (m, 1 H), 7.78 - 7.90 (m, 1 H), 8.04 - 8.23 (m, 1 H), 9.26 (s a, 1 H), 10.50 (s a, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

**Compuesto 23:** (3S)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[2-(isopropilamino)-2-oxo-acetil]pirrolidin-3-carboxamida



20 Se preparó el compuesto 23 de una manera similar a lo descrito para el compuesto 14 utilizando isopropilamina en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. Método **B**, Rt = 0.94 min, m/z = 388.2 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 389.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.00 - 1.17 (m, 6 H), 1.94 - 2.30 (m, 2 H), 3.10 - 3.26 (m, 1 H), 3.35 - 4.02 (m, 5 H), 7.36 - 7.58 (m, 1 H), 7.75 - 7.95 (m, 1 H), 8.04 - 8.19 (m, 1 H), 8.36 - 8.53 (m, 1 H), 10.37 - 10.63 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

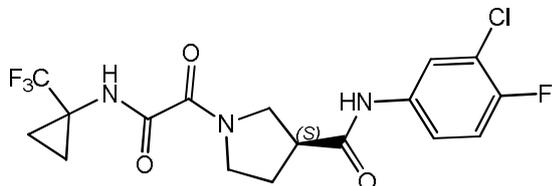
**Compuesto 24:** (3S)-N-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]-1-[2-[(1R)-1-metilpropil]amino]-2-oxo-acetil]pirrolidin-3-carboxamida



25 Se preparó el compuesto 24 de una manera similar a lo descrito para el compuesto 14 utilizando (R)-(-)-2-aminobutano en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. Método **B**, Rt = 0.99 min, m/z = 402.2 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 403.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.00 - 1.17 (m, 6 H), 1.94 - 2.30 (m, 2 H), 3.10 - 3.26 (m, 1 H), 3.35 - 4.02 (m, 5 H), 7.36 - 7.58 (m, 1 H), 7.75 - 7.95 (m, 1 H), 8.04 - 8.19 (m, 1 H), 8.36 - 8.53 (m, 1 H), 10.37 - 10.63 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

exacta: 403.2.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.76 - 0.88 (m, 3 H), 1.00 - 1.15 (m, 3 H), 1.35 - 1.53 (m, 2 H), 1.94 - 2.29 (m, 2 H), 3.11 - 3.26 (m, 1 H), 3.37 - 4.01 (m, 5 H), 7.40 - 7.53 (m, 1 H), 7.79 - 7.89 (m, 1 H), 8.05 - 8.16 (m, 1 H), 8.29 - 8.46 (m, 1 H), 10.35 - 10.60 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

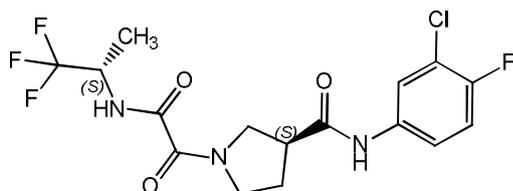
5 Compuesto 25: (3S)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[2-oxo-2-[[1-trifluorometil]-ciclopropil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida



Se preparó el compuesto 25 de una manera similar a lo descrito para el compuesto 15 utilizando 1-(trifluorometil)ciclopropan-1-amina en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina.

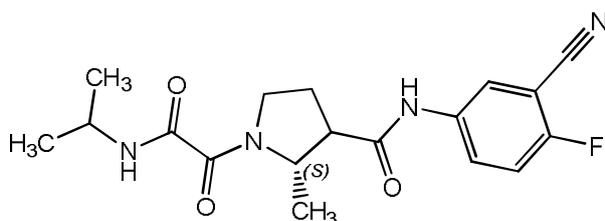
10 Método B, Rt = 0.97 min, m/z = 420.1 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 421.1.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 0.95 - 1.14 (m, 2 H), 1.22 - 1.29 (m, 2 H), 1.95 - 2.29 (m, 2 H), 3.09 - 3.24 (m, 1 H), 3.34 - 3.98 (m, 4 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.42 - 7.53 (m, 1 H), 7.88 - 7.97 (m, 1 H), 9.44 (s, 1 H), 10.19 - 10.35 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

Compuesto 26: (3S)-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-[2-oxo-2-[[1S]-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida



15 Se preparó el compuesto 26 de una manera similar a lo descrito para el compuesto 15 utilizando (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. Método B, Rt = 0.97 min, m/z = 408.1 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 409.1  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  ppm 1.26 - 1.37 (m, 3 H), 1.95 - 2.29 (m, 2 H), 3.10 - 3.27 (m, 1 H), 3.34 - 3.98 (m, 4 H), 4.52 - 4.71 (m, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 1 H), 7.43 - 7.52 (m, 1 H), 7.86 - 7.99 (m, 1 H), 9.17 - 9.33 (m, 1 H), 10.22 - 10.35 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros

20 Compuesto 27: (2S)-N-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-[2-(isopropilamino)-2-oxoacetil]-2-metil-pirrolidin-3-carboxamida



25 Se disolvió (2S,3S)-2-metil-1-((S)-1-feniletil)pirrolidin-3-carboxilato de metilo (1.9 g, 7.68 mmol) en metanol (50 ml). Esto se añadió a Pd/C (al 10% / 0.82 g, 0.77 mmol) bajo nitrógeno. Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtró la mezcla resultante sobre un lecho de decalite y se enjuagó usando metanol (100 ml). Se concentró el filtrado a vacío para proporcionar (2S,3S)-2-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (830 mg) como un aceite transparente. Se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxo-acetato de etilo (1.3 ml, 11.59 mmol) a una disolución de (2S,3S)-2-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo (0.83 g, 5.8 mmol) y diisopropiletilamina (4.99 ml, 28.98 mmol) en diclorometano seco (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h.

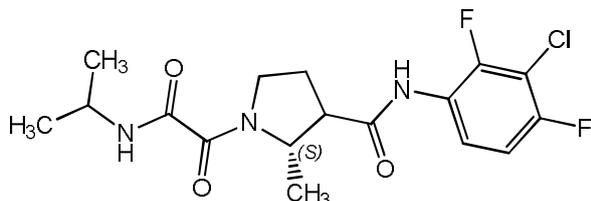
30 Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (5 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. Entonces se extrajo usando diclorometano (2 x 10 ml). Se secaron los extractos combinados sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron a vacío. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (de 100:0 a 0:100). Se concentraron las fracciones deseadas a vacío para proporcionar (2S,3S)-1-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2-metil-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (890 mg) como un aceite amarillo.

Se disolvió (2S,3S)-1-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2-metil-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (250 mg, 1 mmol) en etanol (10 ml) e isopropilamina (1698  $\mu$ l, 19.94 mmol) y se agitó la mezcla a 60°C durante 2 horas. La mezcla se concentró a vacío. El aceite obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (de 100:0 a 0:100). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar (2S)-1-[2-(isopropilamino)-2-oxo-acetil]-2-metil-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (380 g) como un aceite transparente que se usó como tal.

Se disolvió (2S)-1-[2-(isopropilamino)-2-oxo-acetil]-2-metil-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (0.38 g, 1.48 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y esto se agitó a temperatura ambiente. A esto se le añadió LiOH (178 mg, 7.41 mmol) en agua (2 ml) seguido por metanol (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se añadió HCl (1 M en H<sub>2</sub>O) (7.41 ml, 1 M, 7.41 mmol) y se concentró la mezcla a vacío hasta que sólo quedó agua. Se añadió agua (5 ml) y se extrajo esta disolución usando 2-metil-tetrahidrofurano (3 x 15 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío para obtener ácido (2S)-1-[2-(isopropilamino)-2-oxo-acetil]-2-metil-pirrolidin-3-carboxílico (312 mg) que se utilizó como tal.

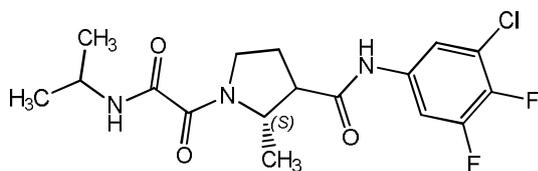
Se disolvió ácido (2S)-1-[2-(isopropilamino)-2-oxo-acetil]-2-metil-pirrolidin-3-carboxílico (104 g, 0.43 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Entonces se añadió HATU (0.18 g, 0.47 mmol) y se agitó esta mezcla durante 20 minutos. Entonces se añadió DIPEA (0.22 ml, 0.75 g/ml, 1.29 mmol) seguido por 5-amino-2-fluorobenzonitrilo (0.12 mg, 0.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 4 horas. Después se enfrió esta mezcla hasta temperatura ambiente y se inyectó directamente sobre un lecho de sílice. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (de 100:0 a 0:100) y además mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP SunFire Prep C18 OBD-10  $\mu$ m, 30x150 mm; fase móvil: disolución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, MeOH). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y se coevaporaron dos veces con metanol (2 X 15 ml) y se secaron en un horno de vacío a 55°C durante 18 horas para proporcionar el compuesto **27** (57 mg) como un polvo blanco. Método **B**, Rt = 0.81 (31 %) y 0.83 min (69 %), m/z = 359.2 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 360.2

Compuesto **28**: (2S)-N-(3-cloro-2,4-difluoro-fenil)-1-[2-(isopropilamino)-2-oxo-acetil]-2-metil-pirrolidin-3-carboxamida



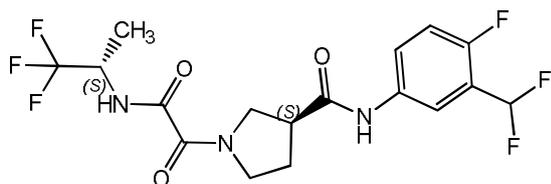
Se preparó el compuesto 28 a partir de ácido (2S)-1-[2-(isopropilamino)-2-oxo-acetil]-2-metil-pirrolidin-3-carboxílico de manera similar a lo descrito para el compuesto 27, usando 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. Método **B**, Rt = 0.91 (48 %) y 0.92 min (52 %), m/z = 386 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 387.1.

Compuesto **29**: (2S)-N-(3-cloro-4,5-difluoro-fenil)-1-[2-(isopropilamino)-2-oxo-acetil]-2-metil-pirrolidin-3-carboxamida



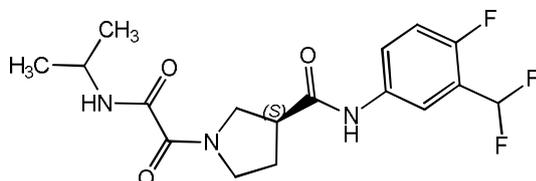
Se preparó el compuesto 29 a partir de ácido (2S)-1-[2-(isopropilamino)-2-oxo-acetil]-2-metil-pirrolidin-3-carboxílico de manera similar a lo descrito para el compuesto 27, usando 3-cloro-4,5-difluoro-anilina en lugar de 5-amino-2-fluorobenzonitrilo. Se separó la mezcla diastereomérica 29 (63 mg) mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, MeOH con un 0.2% de iPrNH<sub>2</sub>), dando como resultado 29a (segundo eluyente, 20 mg) y 29b (primer eluyente, 13.2 mg tras purificación adicional mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una elución en gradiente desde heptano hasta iPrOH (de 100:0 a 65:35)). 29: Método **B**, 0.98 (42 %) y 1.02 min (58 %), m/z = 386 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 387.1. 29a: Método **D**, Rt = 1.89, m/z = 386.1 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 387.1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 0.95 - 1.05 (m, 3 H), 1.06 - 1.16 (m, 6 H), 1.82 - 2.11 (m, 1 H), 2.14 - 2.44 (m, 1 H), 3.04 - 3.26 (m, 1 H), 3.35 - 4.10 (m, 3 H), 4.32 - 4.97 (m, 1 H), 7.33 - 7.85 (m, 2 H), 8.20 - 8.73 (m, 1 H), 10.07 - 10.68 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros. 29b: Método **B**, Rt = 0.97 m/z = 386.2 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 387.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.03 - 1.14 (m, 6 H), 1.23 - 1.31 (m, 3 H), 1.93 - 2.11 (m, 1 H), 2.14 - 2.30 (m, 1 H), 2.72 - 2.93 (m, 1 H), 3.30-4.70 (m, 4 H), 7.56 - 7.73 (m, 2 H), 8.28 - 8.54 (m, 1 H), 10.22 - 10.60 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

Compuesto **30**: (3S)-N-[3-difluorometil-4-fluorofenil]-1-[2-oxo-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida



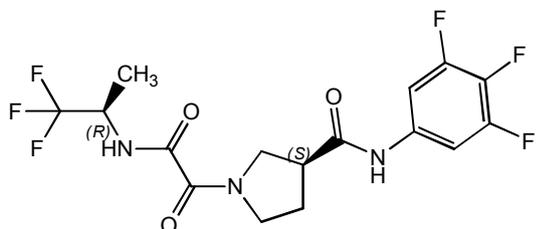
Se obtuvo 2-[(3S)-3-[[3-(difluorometil)-4-fluoro-fenil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-2-oxo-acetato de etilo de manera similar a lo descrito para (S)-2-(3-((3-bromo-4,5-difluorofenil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-2-oxoacetato de etilo usando 3-(difluorometil)-4-fluoro-anilina en lugar de 3-bromo-4,5-difluoroanilina. Se preparó el compuesto 30 a partir de 2-[(3S)-3-[[3-(difluorometil)-4-fluoro-fenil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-2-oxo-acetato de etilo de manera similar a lo descrito para la síntesis del compuesto 19 a partir de 2-[(3S)-3-[[3-(cloro-2,4-difluoro-fenil)carbamoil]pirrolidin-1-il]-2-oxo-acetato de etilo usando (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina en lugar de terc-butilamina. Método **B**, Rt = 0.92 min., m/z = 424.1 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 425.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.19 - 1.40 (m, 3 H), 1.92 - 2.30 (m, 2 H), 3.08 - 3.27 (m, 1 H), 3.37 - 4.03 (m, 4 H), 4.47 - 4.78 (m, 1 H), 7.20 (m, J=54.4 Hz, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 1 H), 7.55 - 7.80 (m, 1 H), 7.86 - 8.04 (m, 1 H), 9.25 (s a, 1 H), 10.30-10.40 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

Compuesto 31: (3S)-N-[3-(difluorometil)-4-fluoro-fenil]-1-[2-(isopropilamino)-2-oxo-acetil]pirrolidin-3-carboxamida



Se preparó el compuesto 31 de una manera similar a lo descrito para el compuesto 30 utilizando isopropilamina en lugar de (S)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina. Método **B**, Rt = 0.83 min., m/z = 370.2 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 371.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 1.42 (m, 6 H), 1.95 - 2.29 (m, 2 H), 3.05 - 3.26 (m, 1 H), 3.36 - 4.04 (m, 5 H), 7.20 (m, J=54.1, 1 H), 7.28 - 7.37 (m, 1 H), 7.63 - 7.78 (m, 1 H), 7.87 - 8.03 (m, 1 H), 8.40-8.50 (m, 1 H), 10.25-10.41 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

Compuesto 32: (3S)-1-[2-oxo-2-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]-N-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida

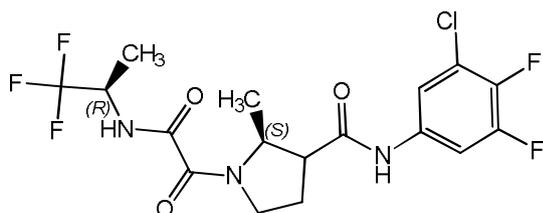


Se disolvieron ácido Boc-(3S)-1-pirrolidin-3-carboxílico (1.5 g, 6.97 mmol) y 3,4,5-trifluoroanilina (2.51 g, 17.05 mmol) y HATU (3.18 g, 8.36 mmol) en DMF (5 ml). A esto se le añadió N,N-diisopropiletilamina (3.6 ml, 0.75 g/ml, 20.91 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se cargó la mezcla de reacción en una columna y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando una elución en gradiente desde heptano hasta EtOAc (de 100:0 a 0:100). Se concentraron las fracciones deseadas a vacío para proporcionar (3S)-3-[[3-(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.32 g). Método **B**, Rt = 1.13 min., m/z = 343.1 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 344.1. Se añadió HCl (6 M en iPrOH, 10 ml, 6 M, 60 mmol) a (3S)-3-[[3-(3,4,5-trifluorofenil)carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2.3 g, 6.35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Se concentró la mezcla de reacción. Se llevó el residuo a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) y se formó un precipitado blanco que se recogió sobre un filtro de vidrio y se secó en un horno de vacío a 55°C para proporcionar clorhidrato de (3S)-N-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida (1600 mg) como un polvo blanco brillante que se usó como tal. Método **B**, Rt = 0.69 min., m/z = 243.0 (M-H)<sup>+</sup>, Masa exacta: 244.1.

Se añadió 2-cloro-2-oxo-acetato de etilo (1.98 ml, 1.22 g/ml, 17.69 mmol) a una disolución de (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (2 g, 17.69 mmol) y trietilamina (4.9 ml, 35.37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió NaOH (1 M en H<sub>2</sub>O) (26.5 ml, 1 M, 26.53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2 horas. Se retiró la fase orgánica y se acidificó la fase acuosa con HCl. Se extrajeron los compuestos con dietil éter (4 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad dando como resultado ácido 2-oxo-2-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acético (2.72 g) como un polvo blanco.

Se disolvieron clorhidrato de (3S)-N-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida (200 mg) y ácido 2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acético (118 mg, 0.64 mmol) en DMF (2 ml). Se añadieron sucesivamente HATU (266.74 mg, 0.7 mmol) y DIPEA (0.44 ml, 0.75 g/ml, 2.55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Se cargó la mezcla de reacción en una columna y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano a desde el 0 hasta el 100%) para proporcionar el compuesto 32 (83 mg) como un polvo blanco. Método B, Rt = 1.04 min., m/z = 410.1 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 411.1. Calorimetría de barrido diferencial: punto de fusión a 197.3°C (desde 30 hasta 300°C a 10°C/min). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3 H), 1.92 - 2.30 (m, 2 H), 3.09 - 3.26 (m, 1 H), 3.38 - 3.99 (m, 4 H), 4.50-4.70 (m, 1 H), 7.40-7.60 (m, 2 H), 9.20-9.31 (m, 1 H), 10.42-10.49 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

10 Compuesto 33: (2S)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida



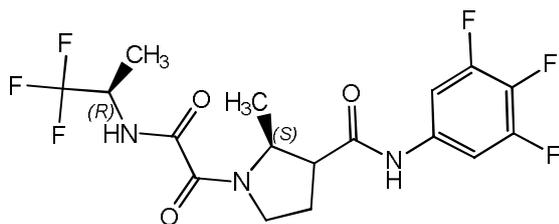
15 Se enfrió (2S,3S)-1-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2-metil-pirrolidin-3-carboxilato de metilo (2200 mg, 9.04 mmol) en metanol (50 ml) en un baño de agua helada. Se añadió gota a gota NaOH (1 M en H<sub>2</sub>O) (9.95 ml, 1 M, 9.95 mmol) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se extinguió la reacción con HCl (1 M en H<sub>2</sub>O) (9.5 ml, 1 M, 9.5 mmol) y se concentró para conservar 20 ml de residuo. El residuo se extrajo con 2-metil-THF (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron hasta sequedad para dar ácido 2-[(2S,3S)-3-metoxicarbonil-2-metil-pirrolidin-1-il]-2-oxo-acético (1930 mg) como un sólido amarillo claro.

20 Se enfrió una disolución de ácido 2-[(2S,3S)-3-metoxicarbonil-2-metil-pirrolidin-1-il]-2-oxo-acético (800 mg, 3.64 mmol) en DMF (4 ml, 54.44 mmol) y (R)-1,1,1-trifluoro-2-propilamina (494 mg, 4.37 mmol) hasta 0°C en un baño de agua helada. Entonces se añadió HATU (1524 mg, 4.01 mmol) mientras se continuaba enfriando. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos y se permitió que alcanzase temperatura ambiente durante 1 h. Se cargó la mezcla de reacción en una columna y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano a desde el 0 hasta el 100%) para dar (2S,3S)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxilato de metilo (1000 mg) como un aceite incoloro. Método D, Rt = 1.59 min., m/z = 309.3 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 310.1.

30 Se agitó (2S,3S)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1.29 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota NaOH (1 M en H<sub>2</sub>O) (1.35 ml, 1 M, 1.35 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 horas. Tras 20 horas, se añadió más NaOH (1M en H<sub>2</sub>O) (0.26 ml, 1 M, 0.26 mmol) a la mezcla de reacción que se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se extinguió la reacción con HCl (1 M en H<sub>2</sub>O) (1.61 ml, 1 M, 1.61 mmol) y se concentró para conservar 3 ml de residuo. El residuo se extrajo con 2-metil-THF (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron hasta sequedad para dar ácido (2S,3S)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxílico (440 mg) como un sólido blanco después de reposar.

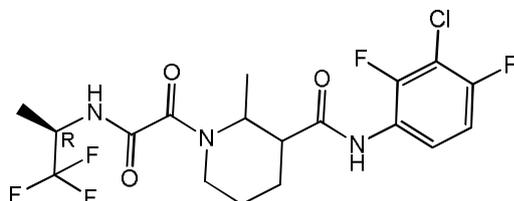
35 Se enfrió una disolución de ácido (2S,3S)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxílico (190 mg, 0.64 mmol) en DMF (2 ml) y 3-cloro-4,5-difluoroanilina (115.4 ml, 0.71 mmol) hasta 0°C en un baño de agua helada. Después se añadió HATU (292.6 mg, 0.77 mmol) mientras se continuaba enfriando. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 minutos y se permitió que alcanzase temperatura ambiente durante 24 h. Se cargó la mezcla de reacción en una columna y se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo en heptano a desde el 0 hasta el 100%) y además mediante HPLC preparativa (fase estacionaria: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30x150 mm; fase móvil: disolución de NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> al 0.25% en agua, CH<sub>3</sub>CN) dando como resultado el compuesto 33a (40 mg) y el compuesto 33b (33 mg). 33a: (2S,3R)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida Método B, Rt = 1.06 min., m/z = 440.1 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 441.1. 33b: (2S,3S)-N-(3-cloro-4,5-difluorofenil)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]pirrolidin-3-carboxamida Método B, Rt = 1.11 min., m/z = 440.1 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 441.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.99 - 1.05 (m, 3 H), 1.26 - 1.34 (m, 3 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 2.23 - 2.39 (m, 1 H), 3.11 - 3.27 (m, 1 H), 3.38 - 3.84 (m, 2 H), 4.46 - 4.87 (m, 2 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 9.17 - 9.43 (m, 1 H), 10.24 - 10.51 (m, 1 H) como una mezcla de rotámeros

50 Compuesto 34: (2S)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]-N-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida



Se prepararon el compuesto 34a (44 mg) y 34b (52 mg) de una manera similar a lo descrito para el compuesto 33a y 33b, usando 3,4,5-trifluoroanilina en lugar de 3-cloro-4,5-metil-anilina. 34a: (2S,3R)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]-N-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida Método B, Rt = 1.02 min., m/z = 424.1 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 425.1. 34b: (2S,3S)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etil]amino]acetil]-N-(3,4,5-trifluorofenil)pirrolidin-3-carboxamida Método B, Rt = 1.05 min., m/z = 424.1 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 425.1. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0.99 - 1.05 (m, 3 H), 1.26 - 1.34 (m, 3 H), 1.92 - 2.07 (m, 1 H), 2.19 - 2.41 (m, 1 H), 3.08 - 3.28 (m, 1 H), 3.38 - 3.85 (m, 2 H), 4.45 - 4.87 (m, 2 H), 7.43 - 7.57 (m, 2 H), 9.30 (s a, 1 H), 10.41 (s a, 1 H) como una mezcla de rotámeros.

10 **Compuesto 35:** *N*-(3-cloro-2,4-difluorofenil)-2-metil-1-[2-oxo-2-[[1(R)-2,2,2-trifluoro-1-metiletil]amino]acetil]piperidin-3-carboxamida



Se preparó 1-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2-metil-piperidin-3-carboxilato de etilo a partir de 2-metilpiperidin-3-carboxilato de etilo, de manera similar a lo descrito para (2S,3S)-1-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2-metil-pirrolidin-3-carboxilato de metilo a partir de (2S,3S)-2-metilpirrolidin-3-carboxilato de metilo. Se preparó el compuesto 35 de manera similar a lo descrito para el compuesto 33, empezando a partir de 1-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2-metil-piperidin-3-carboxilato de etilo en lugar de (2S,3S)-1-(2-etoxi-2-oxo-acetil)-2-metil-pirrolidin-3-carboxilato de metilo y usando 3-cloro-2,4-difluoro-anilina en lugar de 3-cloro-4,5-difluoroanilina. Se separó el compuesto 35 (550 mg) en los diastereoisómeros 35a, 35b, 35c y 35d mediante SFC preparativa (fase estacionaria: Chiralpak Daicel IC 20 x 250 mm; fase móvil: CO<sub>2</sub>, EtOH con un 0.2% de iPrNH<sub>2</sub>). Compuesto 35a ((2S,3S) o (2R,3R), primer eluyente en SFC, 70 mg), Método D, Rt = 1.86 min., m/z = 454.1 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 455.1. compuesto 35b ((2S,3S) o (2R,3R), segundo eluyente en SFC, 88 mg)

Método D, Rt = 1.87 min., m/z = 454.1 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 455.1.

Compuesto 35c ((2S,3R) o (2R,3S), tercer eluyente en SFC, 86 mg), Método D, Rt = 1.89 min., m/z = 454.1 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 455.1. Compuesto 35d ((2S,3R) o (2R,3S), cuarto eluyente en SFC, 106 mg), Método D, Rt = 1.88 min., m/z = 454.1 (M-H)<sup>-</sup>, Masa exacta: 455.1.

### Ejemplos biológicos – actividad anti-VHB de los compuestos de fórmula (I)

Se midió la actividad anti-VHB utilizando una línea celular transfectada estable, HepG2.2.15. Se ha descrito que esta línea celular secreta niveles elevados relativamente uniformes de partículas de viriones del VHB, las cuales se ha demostrado que provocan una infección y enfermedad tanto aguda como crónica en chimpancés.

30 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, se determinó la actividad antivírica cuantificando el ADN del VHB purificado procedente de viriones secretados utilizando PCR en tiempo real y una sonda y un conjunto de cebadores específicos para el VHB.

35 También se midió la actividad anti-VHB 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, seguido por un tratamiento con el compuesto diluido en serie en placas de 96 pocillos por duplicado. Después de 3 días de tratamiento, se determinó la actividad antivírica cuantificando el ADN del VHB intracelular utilizando PCR en tiempo real y una sonda y un conjunto de cebadores específicos para el VHB.

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

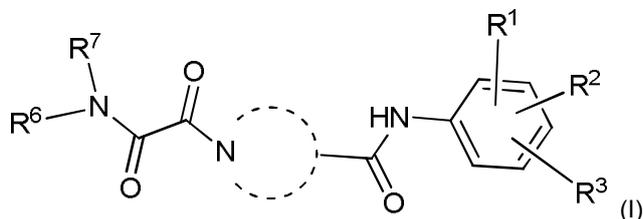
Tabla 1.

Comp. n.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE <sub>50</sub> (µM)	117 CE <sub>50</sub> (µM)	4 días CC <sub>50</sub> (µM)
1	0.020	0.018	>25
2	0.070	0.033	>25
3	0.141	0.026	>25
4	0.126	0.071	>25
5	0.112	0.046	>25
6	0.301	0.257	>25
7	0.067	0.117	>25
8	0.065	0.038	>25
9	0.120	0.134	>25
10	0.008	0.009	>25
11	0.032	0.017	>25
12	0.321	0.115	>25
13	0.020	0.035	>25
14	0.064	0.045	>25
15	0.025	0.047	>25
16	0.058	0.035	>25
17a	>1	>1	>25
17b	0.918	0.796	>25
17c	>1	>1	>25
17d	0.070	0.032	>25
18		0.670	>25
19	0.496	0.449	>25
20	0.289	0.645	>25
21	0.063	0.063	>25
22	0.110	0.128	>25
23	0.380	0.575	>25
24	0.134	0.384	>25
25	0.042	0.031	>25
26	0.168	0.122	>25
27	0.119	0.126	>25
28	0.050	0.083	>25

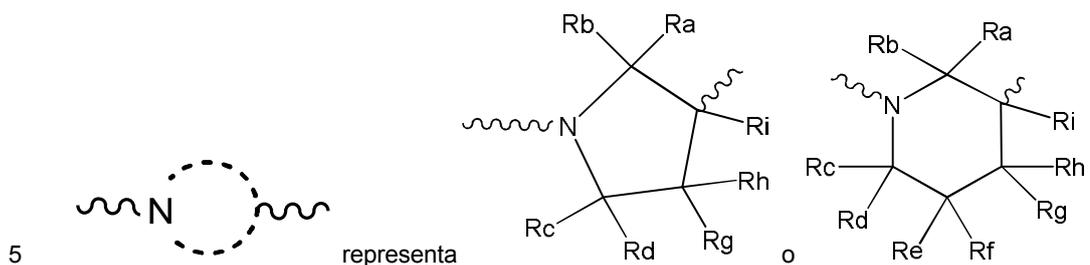
Comp. n.º	HepG2	HepG2	HepG2
	2.15 CE <sub>50</sub> (µM)	117 CE <sub>50</sub> (µM)	4 días CC <sub>50</sub> (µM)
29a	0.010	0.011	>25
29b	>1	>1	>25
29	0.018	0.048	>25
30	0.161	0.125	>25
31	0.134	0.143	>25
32		0.052	>25
33a		>0.5	>25
33b		0.005	>25
34a		>0.5	>25
34b		0.004	>25
35a	>1	>1	>25
35b	0.195	0.483	>25
35c	>1	>1	>25
35d	>1	>1	>25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, en la que:



cada uno de Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Rf y Rg se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

Rh es hidrógeno;

Ri es hidrógeno;

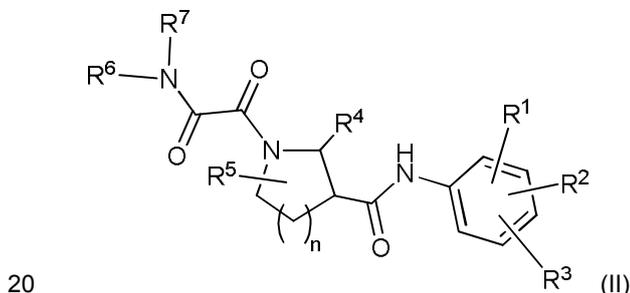
10 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN y metilo;

15 R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, -CN, OH;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula (II)



o un estereoisómero o una forma tautomérica de este, en la que:

n indica un número entero 1 o 2;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CF<sub>3</sub>, -CN y metilo;

25 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o metilo;

R<sup>6</sup> se selecciona del grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en O, S y N, estando dicho alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en fluoro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con uno o más fluoro, -CN, OH;

R<sup>7</sup> representa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato de este.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>1</sup> se selecciona de hidrógeno, fluoro, cloro, -CHF<sub>2</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub> o metilo.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que al menos dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son fluoro, cloro o bromo.

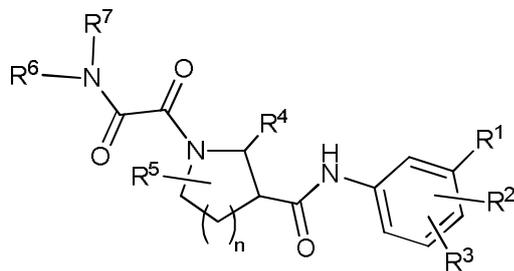
5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R<sup>4</sup> es metilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>6</sup> contiene un anillo saturado de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un oxígeno, estando dicho anillo saturado de 3-7 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que R<sup>6</sup> es un anillo saturado de 4 o 5 miembros que contiene un oxígeno, estando dicho anillo saturado de 4-5 miembros opcionalmente sustituido con metilo.

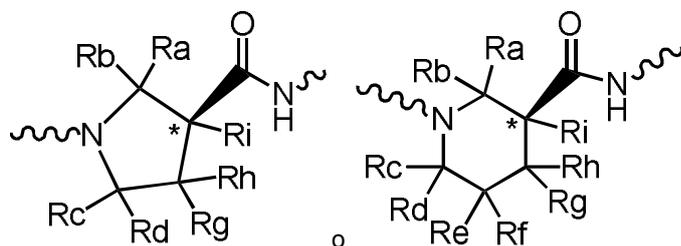
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>6</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ramificado opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula (III).



(III) en la que R<sup>1</sup> no es hidrógeno.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la configuración estereoquímica del átomo (\*) es la siguiente



11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección provocada por el VHB en un mamífero.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una composición farmacéutica según la reivindicación 12 en combinación con al menos otro agente anti-VHB.