

COMPUESTOS DE SULFONAMIDA SUSTITUIDOS CON HETEROARILO Y SU USO COMO AGENTES TERAPÉUTICOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de sulfonamida sustituida con heteroarilo y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos y las composiciones farmacéuticas en el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por canales de sodio, tales como epilepsia y/o convulsiones epilépticas, así como otras enfermedades y afecciones asociadas con la mediación de los canales de sodio.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los canales de sodio activados por voltaje (Na_vs) son determinantes críticos de la excitabilidad celular en músculos y nervios (Hille, B, *Ion Channels of Excitable Membranes* (2001), Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.). Cuatro isoformas en particular, $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.2$, $\text{Na}_v1.3$ y $\text{Na}_v1.6$, representan la mayor parte de la corriente de sodio en las neuronas del sistema nervioso central. $\text{Na}_v1.3$ se expresa principalmente de forma embrionaria. Más allá de la etapa neonatal, $\text{Na}_v1.1$, $\text{Na}_v1.2$ y $\text{Na}_v1.6$ son las isoformas críticas que regulan la señalización neuronal en el cerebro (Catterall, WA, *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (2014), Vol. 54, págs. 317 -338).

$\text{Na}_v1.5$ se expresa principalmente en miocitos cardíacos (Raymond, CK *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2004), Vol. 279, No. 44, págs. 46234-41), incluyendo aurículas, ventrículos, nodo auricular, nodo auriculoventricular y fibras de Purkinje cardíacas. Las mutaciones en el $\text{Na}_v1.5$ humano dan como resultado múltiples síndromes arrítmicos, que incluyen, por ejemplo, QT3 largo (LQT3), síndrome de Brugada (SB), un defecto hereditario de la conducción cardíaca, síndrome de muerte súbita inesperada nocturna (SUNDS) y síndrome de muerte súbita infantil (SIDS).) (Liu, H., *et al*, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), Vol. 3, No. 3, págs. 173-9). La terapia con bloqueadores de los canales de sodio se ha utilizado ampliamente en el tratamiento de arritmias cardíacas.

La epilepsia es una condición caracterizada por una excitabilidad sincrónica excesiva en el cerebro que surge cuando el delicado equilibrio de las señales excitadoras e inhibitoras en el cerebro se desequilibra. Esto puede suceder debido a un exceso de excitación o una deficiencia de inhibición. Las mutaciones en los genes que codifican los canales de Na_v se han relacionado con ambos tipos de desequilibrio.

Na_v1.1 se ha identificado como la isoforma de Nav primaria de interneuronas inhibitoras (Yu, F.H. *et al*, *Nat. Neurosci.* (2006), Vol. 9, págs. 1142-1149). Estas interneuronas hacen sinapsis con muchas otras neuronas, incluidas las neuronas glutamatérgicas excitadoras. Los potenciales de acción en las interneuronas inducen la liberación del neurotransmisor GABA en otras neuronas, hiperpolarizándolas y amortiguando así la excitación. Esto da como resultado una retroalimentación negativa que permite la señalización controlada y evita que las señales locales se expandan en ondas de excitación que se extienden por grandes regiones del cerebro. Debido a este papel fundamental en las interneuronas inhibitoras, las mutaciones que alteran la función del canal Na_v1.1 pueden provocar que esas neuronas no activen y liberen GABA (Ogiwara, I. *et al.*, *J. Neurosci.* (2007), Vol. 27, págs. 5903-5914; Martin, MS *et al*, *J. Biol. Chem.* (2010), Vol. 285, págs. 9823-9834; Cheah, CS *et al*, *Channels (Austin)* (2013), Vol. 7, págs. 468-472; y Dutton, S.B., *et al.*, (2013), vol. 49, págs. 211-220). El resultado es una pérdida en el tono inhibitorio del cerebro y una falla para contener la excitabilidad de las neuronas glutamatérgicas. Esta falla de las interneuronas inhibitoras puede resultar en un disparo sincrónico aberrante a gran escala de neuronas a través de regiones del cerebro (epilepsia).

Las mutaciones en el gen que codifica Na_v1.1 (SCN1A) se dividen en dos clases amplias, las que causan epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS +) y las que causan epilepsia mioclónica grave de la infancia (SMEI), también conocida como síndrome de Dravet o síndrome de la infancia encefalopatía epiléptica 6 (EIEE6) (McKusik, VK *et al.*, *A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, EIEE6* (2012), Herencia mendeliana en línea en el hombre: Universidad John Hopkins). Las mutaciones SMEI son mutaciones heterocigóticas autosómicas dominantes y a menudo son causadas por una delección o truncamiento de un gen que conduce a un canal con poca o ninguna función. Las mutaciones surgen *de novo*, o en algunos casos se ha demostrado que surgen en padres asintomáticos mosaico (Tuncer, F.N. *et al.*, *Epilepsy Research* (2015), Vol. 113, págs. 5-10). Los pacientes nacen fenotípicamente normales y alcanzan los hitos del desarrollo hasta el inicio de las convulsiones, generalmente entre los 6 meses y el año de edad. Se cree que este momento de aparición es una consecuencia de la disminución normal en la expresión de la isoforma embrionaria Na_v1.3 y el aumento coincidente de Na_v1.1. Cuando los canales de Na_v1.1 no alcanzan niveles normales, se revela el fenotipo (Cheah, C.S. *et al.*, *Channels (Austin)* (2013), Vol. 7, págs. 468-472). La convulsión inicial a menudo se desencadena por un episodio febril y puede manifestarse como estado epiléptico.

Las convulsiones continúan y aumentan en frecuencia y gravedad durante los primeros años de vida y pueden alcanzar frecuencias de más de 100 episodios por día. Las convulsiones pueden desencadenarse por fiebre o pueden surgir espontáneamente sin causa aparente. Después del inicio de las convulsiones, los

5 pacientes comienzan a perder los hitos del desarrollo y se acumulan déficits cognitivos y conductuales significativos (Dravet, C. y Oguni, H., *Handbook of Clinical Neurology* (2013), Vol. 111, págs. 627-633). Se cree que del 80 al 85% de los pacientes con síndrome de Dravet diagnosticados fenotípicamente tienen una mutación responsable en SCN1A, mientras que el otro 15-20% de los pacientes tienen otras mutaciones o

10 son de etiología desconocida. Existe una alta tasa de muerte súbita inexplicable en epilepsia (SUDEP) en pacientes con SMEI, con un 37% estimado de pacientes que mueren por SUDEP, pero el mecanismo de este resultado catastrófico sigue sin estar claro (Massey, CA, et al., *Nature Reviews Neurology* (2014), vol. 10, págs. 271-282). Los fármacos antiepilépticos clínicamente útiles que se dirigen a los canales de sodio

15 dependientes de voltaje de forma no selectiva, como la carbamazepina y la fenitoína, están contraindicados para los pacientes con SMEI, ya que pueden exacerbar las convulsiones en estos pacientes (Wilmschurst, JM et al., *Epilepsia* (2015), Vol. 56, págs. 1185-1197). Se presume que esto se debe a que los pacientes no pueden tolerar más reducciones en la función de Na_v1.1.

20 GEFS+ a menudo es causado por mutaciones sin sentido de SCN1A que inducen una disfunción del canal relativamente leve, consistente con el fenotipo de convulsión relativamente más leve. Se ha identificado un gran y creciente número de mutaciones, y tanto la gravedad como la penetrancia del fenotipo varían considerablemente. Muchos pacientes con GEFS + superan el fenotipo de convulsión,

25 sin embargo, no todos lo hacen, y los pacientes con GEFS + con epilepsia infantil son considerablemente más propensos a tener epilepsia en la edad adulta que la población general. Las mutaciones que provocan déficits en otros genes implicados en la señalización GABA-érgica, como SCN1B que codifica la subunidad auxiliar del canal de sodio y GABRG2 que codifica una subunidad de receptores GABA_A también

30 pueden dar lugar a GEFS + (Helbig, I., *Seminars in Neurology* (2015) Vol. 35, págs.288-292).

Se han desarrollado ratones transgénicos que albergan las mismas mutaciones identificadas en pacientes SMEI y GEFS +. En ambos casos, los ratones replican bien el fenotipo humano, aunque la penetrancia del fenotipo puede verse

35 significativamente afectada por los antecedentes genéticos. Algunas cepas de ratón

toleran las mutaciones relativamente bien, mientras que en otras cepas las mismas mutaciones pueden causar fenotipos de convulsiones drásticas. Se presume que estas diferencias se deben a diferentes niveles de expresión de otros genes que modulan el fenotipo de excitación (Miller, AR *et al.*, *Genes, Brain, and Behavior* (2014), Vol. 13, págs. 163-172; Mistry, AM *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 65, págs. 1-11; y Hawkins, NA *et al.*, *Epilepsy Research* (2016), Vol. 119, págs. 20-23).

En el cerebro, Na_v1.2 y Na_v1.6 se expresan principalmente en neuronas glutamatérgicas excitadoras. Ambos canales son especialmente densos en el segmento inicial de acción (AIS), una región de la neurona adyacente al soma neuronal que actúa para integrar las entradas e inicia la propagación del potencial de acción hacia el soma y las dendritas distales (Royeck, M. *et al.*, *J. Neurophysiol.* (2008), Vol. 100, págs. 2361-2380; Vega, AV *et al.*, *Neurosci. Lett.* (2008), Vol. 442, págs. 69-73; y Hu, W. *et al.*, *Nat. Neurosci.* (2009), Vol. 12, págs. 996-1002). El Na_v1.6 tiende a localizarse de forma especialmente densa en el AIS temprano (distal del soma) donde se cree que actúa para desencadenar el inicio del potencial de acción. El Na_v1.2 está más localizado en el segmento del AIS más proximal al soma. Las mutaciones tanto en SCN2A (Na_v1.2) como en SCN8A (Na_v1.6) se han relacionado con la epilepsia y el retraso cognitivo. Los efectos de las mutaciones son diversos tanto a nivel del impacto en la función del canal como en el fenotipo del paciente. Tanto Na_v1.2 como Na_v1.6 también se expresan en neuronas periféricas. El Na_v1.6 es especialmente denso en los nodos de Ranvier de las neuronas mielinizadas, donde es crítico para mantener la conducción salina y la señalización neuronal de alta velocidad.

Sólo se han descrito un puñado de mutaciones del Na_v1.2, pero están vinculadas principalmente con patologías del sistema nervioso central, especialmente con la epilepsia (Kearney, J.A. *et al.*, *Neuroscience* (2001), Vol. 102, págs. 307 a 317; Zerem, A. *et al.*, *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN : Diario Oficial de la Sociedad Europea de Neurología Pediátrica* (2014), vol. 18, págs. 567 a 571; Fukasawa, T. *et al.*, *Brain & Development* (2015), vol. 37, págs. 631 a 634; Howell, K.B. *et al.*, *Neurology* (2015), vol. 85, págs. 958 a 966; Saitoh, M. *et al.*, *Epilepsy Research* (2015), Vol. 117, págs. 1 a 6; Samanta, D. *et al.*, *Acta Neurologica Belgica* (2015), Vol. 115, págs. 773 a 776; Carroll, L.S. *et al.*, *Psychiatric Genetics* (2016), Vol. 26, págs. 60 y 65; y Schwarz, N. *et al.*, *Journal of Neurology* (2016), Vol. 263, págs. 334 a 343). Se presume que las mutaciones de la epilepsia son principalmente mutaciones de ganancia de función, lo que significa que conducen a un aumento de la

cantidad de corriente de sodio y, por lo tanto, a un aumento de la excitabilidad. Establecer el impacto en la función del canal in vivo más allá de toda duda razonable es un desafío y algunas de estas mutaciones aún pueden conducir a la pérdida de fenotipos funcionales.

5 Asimismo, se ha informado de que las mutaciones en el SCN8A muestran una gama de efectos de ganancia y pérdida de función en el canal Na_v1.6 aunque, en el caso del Na_v1.6, la mayoría de las mutaciones examinadas se han asociado con fenotipos de ganancia de función. Las mutaciones en el Nav1,6 se han vinculado con la epilepsia y los trastornos del espectro autista (Trudeau, M.M. *et al.*, *Journal of*
10 *Medical Genetics* (2006), Vol. 43, págs. 527 a 530; Veeramah, K.R. *et al.*, *Am. J. Hum. Genet.* (2012), Vol. 90, págs. 502 a 510; Vaher, U. *et al.*, *Journal of Child Neurology* (2013); de Kovel, C.G. *et al.*, *Epilepsy Research* (2014); Estacion, M. *et al.*, *Neurobiología de la enfermedad* (2014), Vol. 69, pp.117-123; Ohba, C. *et al.*, *Epilepsia* (2014), Vol. 55, pp. 994-1000; Wagnon, J.L. *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2014);
15 Kong, W. *et al.*, *Epilepsia* (2015), Vol. 56, págs. 431-438; y Larsen, J. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 84, págs. 480-489). Los pacientes con mutación SCN8A mejor descritos tienen un síndrome conocido como encefalopatía epiléptica infantil temprana, 13 (EIEE13). Se han identificado más de 100 pacientes con EIEE13. Los pacientes suelen presentar convulsiones intratables entre el nacimiento y los 18 meses de edad.
20 Los pacientes tienen retraso cognitivo y del desarrollo, y deterioro motor asociado a menudo con hipotonía muscular crónica. Los pacientes más gravemente afectados nunca obtienen suficiente control motor para caminar. Muchos no son verbales. Los fenotipos menos graves aprenden a caminar y hablar, pero tienen problemas de motricidad y pierden los hitos cognitivos y sociales. La mayoría de las mutaciones
25 identificadas son mutaciones de sentido contrario, y se supone que el impacto funcional específico de la mutación contribuye a la variabilidad del fenotipo, aunque es probable que también intervengan los antecedentes genéticos (Larsen, J. *et al.*, *Neurology* (2015), Vol. 84, págs. 480-489). A diferencia de los pacientes con SMEI, la evidencia anecdótica sugiere que los fármacos antiepilépticos que se dirigen a los
30 canales de sodio dependientes de voltaje de forma no selectiva pueden mejorar los síntomas en los pacientes con EIEE13, aunque no se han completado ensayos clínicos controlados (Boerma, R.S. *et al.*, *Neurotherapeutics: Revista de la Sociedad Estadounidense de NeuroTerapéutica Experimental* (2016), vol. 13, págs. 192-197). Si bien la fenitoína parece proporcionar eficacia para los pacientes con EIEE13, lo hace a
35 un costo. La eficacia solo se logra en dosis muy altas donde los efectos adversos

significativos se toleran solo porque los pacientes tienen una necesidad tan extrema. Los efectos adversos comúnmente asociados con la terapia con fenitoína incluyen necrosis hepática, hipertricosis, nerviosismo, temblor de manos, entumecimiento, mareos, somnolencia, temblor, depresión, confusión, fatiga, estreñimiento, vértigo, ataxia, cambios en el estado mental, miastenia, cambios de humor, inquietud, irritabilidad y excitación. Parece probable que un fármaco que se dirija de forma selectiva al $\text{Na}_v1.6$ mantenga la eficacia al tiempo que reduce la carga de eventos adversos.

Las mutaciones con pérdida de función en SCN8A en ratones conducen a un fenotipo conocido como enfermedad de la placa motora terminal (med) y múltiples mutaciones y fenotipos se vincularon a la región del gen med antes de la identificación del gen SCN8A (Burgess, DL *et al.*, *Nat. Genet.* (1995), Vol. 10, págs. 461-465). Los ratones con mutaciones de SCN8A^{med} tienen diversos grados de hipotonía muscular, de acuerdo con el grado de disfunción de la función de $\text{Na}_v1.6$. Los ratones con SCN8A^{med/jo} tienen canales $\text{Na}_v1.6$ que tienen una pérdida de función, pero no un fenotipo nulo. Los ratones SCN8A^{med} y SCN8A^{med/jo} son resistentes a las convulsiones inducidas por agresiones químicas (flurotilo, ácido kaínico y picrotoxina) (Martin, MS *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, págs. 2892-2899; Hawkins, NA *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2011), Vol. 41, págs. 655-660; y Makinson, CD *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 68, págs. 16-25). Curiosamente, cuando los ratones SCN8A^{med/jo} se cruzan con ratones mutantes SCN1A^{null} para producir un ratón que es heterocigoto tanto para el alelo SCN1A^{null} como para el alelo SCN8A^{med/jo}, los ratones mutantes dobles tienen una convulsión y un fenotipo cognitivo mucho mejores que aquellos con solo una mutación SCN1A^{null} (Martin, MS *et al.*, *Human Molecular Genetics* (2007), Vol. 16, págs. 2892-2899). Estos ratones tienen una tasa de muerte y convulsiones espontáneas similar a los ratones de tipo silvestre y su umbral de convulsiones después de la agresión química también aumenta. Se produce un resultado similar al cruzar ratones con mutaciones en sentido contrario de SCN1A (un modelo para GEFS+) y ratones con mutaciones de pérdida de función de SCN8A. Tener un solo alelo de SCN8A^{med/jo} protegió a los ratones modelo GEFS + de convulsiones y muerte prematura (Hawkins, N.A. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2011), Vol. 41, págs. 655-660). La capacidad del derribo de SCN8A para mejorar la resistencia a las convulsiones no se limita a los knockouts en los que el gen está ausente globalmente durante el desarrollo animal. La eliminación de SCN8A en ratones adultos, ya sea global o específicamente en el hipocampo a través de un

enfoque de eliminación inducible de CRE-LOX, también mejoró la resistencia a las convulsiones inducidas eléctrica y químicamente Makinson, C.D. *et al.*, *Neurobiology of Disease* (2014), Vol. 68, págs.16-25). Estos datos sugieren que la supresión de la señalización inhibitoria causada por la disminución de la corriente de $Na_v1.1$ puede compensarse, al menos en parte, suprimiendo la señalización excitadora mediante la disminución de la corriente de $Na_v1.6$.

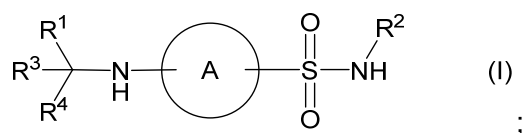
El antagonismo de los canales de sodio dependiente de voltaje es el mecanismo más común de los fármacos antiepilépticos (FAE) ampliamente recetados (Ochoa, JR *et al.*, *Sodium Channel Blockers. En: Antiepileptic Drugs* (2016), Vol. (Benbadis, S., ed) Medscape News & Perspectives). Se cree que la carbamazepina, eslicarbazepina, oxcarbazepina, lacosamida, lamotrigina, fenitoína, rufinamida y zonisamida actúan principalmente bloqueando la función de los canales de Na_v . A pesar del presunto mecanismo de acción, estos fármacos son relativamente promiscuos. Bloquean todas las isoformas del canal de Na_v de forma indiscriminada, por lo que se esperaría que el bloqueo de $Na_v1.1$ fuera proconvulsivo. El bloqueo de $Na_v1.6$, y quizás $Na_v1.2$, sería anticonvulsivo. Además de los canales de sodio, estos compuestos también bloquean otros objetivos, incluidos los canales de calcio activados por voltaje. Se espera que los antagonistas selectivos de Na_v que ahorran $Na_v1.1$ y otros receptores fuera del objetivo tengan una eficacia e índice terapéutico mejorados en relación con los fármacos bloqueadores de Na_v actualmente disponibles.

Por tanto, existe una necesidad médica insatisfecha de tratar la epilepsia y otros estados patológicos asociados con $Na_v1.6$ de forma eficaz y sin efectos secundarios adversos debido al bloqueo de otros canales de sodio, como $Na_v1.1$ y/o $Na_v1.5$. La presente invención proporciona métodos para satisfacer estas necesidades críticas.

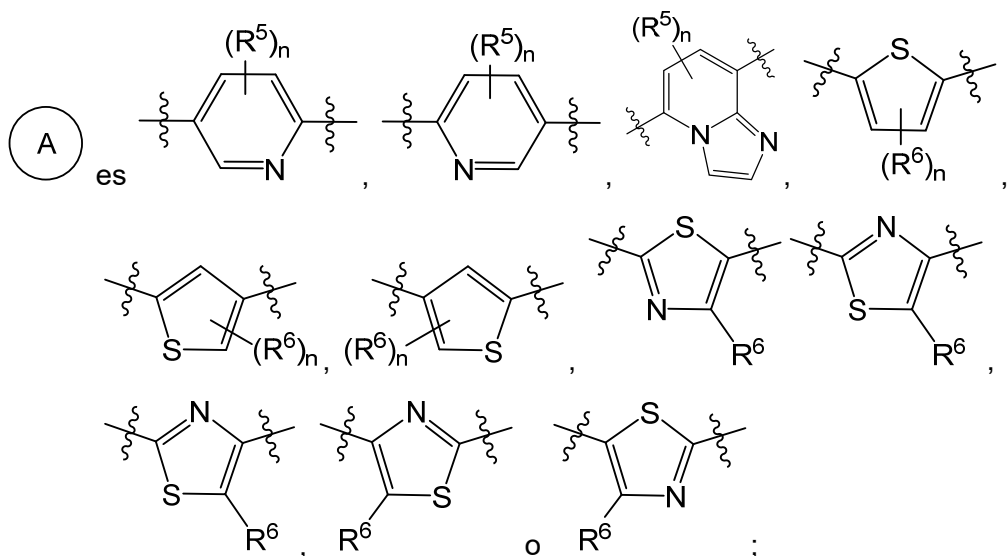
RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de sulfonamida sustituidos con heteroarilo y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos de uso de los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad de los canales de sodio dependientes de voltaje, particularmente, actividad de $Na_v1.6$, como epilepsia y/o convulsiones epilépticas.

Por consiguiente, en un aspecto, esta invención se dirige a compuestos de sulfonamida sustituidos con heteroarilo de fórmula (I):



en donde:



cada n es 1 o 2;

R¹ es un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido o un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido;

R² es un *N*-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido o un *N*-heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ Son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo;

cada R⁵ y R⁶ es independientemente hidrógeno, alquilo, halo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, ciano u OR⁷;

R⁷ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

15 como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la invención, que son compuestos de fórmula (I) como se describió anteriormente, como estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros individuales de los mismos o mezclas de los mismos; o como sales, solvatos o profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, son útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con canales de sodio dependientes de voltaje, preferiblemente Na_v1.6. Preferiblemente, los compuestos de la invención son inhibidores de Na_v1.6. Más preferiblemente, los compuestos de la

invención muestran selectividad para inhibir $Na_v1.6$ en comparación con la inhibición de $Na_v1.5$ y/o $Na_v1.1$. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que dicha selectividad reduce ventajosamente cualquier efecto secundario que pueda estar asociado con la inhibición de $Na_v1.5$ y/o $Na_v1.1$.

5 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), como se describió anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por los canales de sodio en un mamífero, en el que los métodos comprenden administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se establece anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o
15 mezclas de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se establece anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o
20 mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

 En otro aspecto, la invención proporciona métodos para el tratamiento de la epilepsia y/o el trastorno de convulsiones epilépticas en un mamífero, preferentemente humano, en el que los métodos comprenden la administración al mamífero que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención,
25 tal como se ha expuesto anteriormente, como estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas del mismo; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se establece anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero
30 del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en un mamífero en el que la activación o hiperactividad de $Na_v1.6$ está implicada en la enfermedad, afección
35 o trastorno, en el que el método comprende administrar para el mamífero que lo

necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se establece anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para tratar o mejorar, pero
10 no prevenir, la epilepsia y/o el trastorno de ataques epilépticos en un mamífero, en el que los métodos comprenden administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se ha indicado anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o
15 mezclas de los mismos, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se establece anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o
mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona métodos para preparar un
20 compuesto de la invención, como se establece anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
25 de la invención, como se ha expuesto anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona terapia farmacéutica en combinación
30 con uno o más compuestos de la invención o una o más terapias aceptadas o como cualquier combinación de las mismas para aumentar la potencia de una terapia farmacológica existente o futura o para disminuir los eventos adversos asociados con la terapia aceptada. En una realización, la presente invención se refiere a una
composición farmacéutica que combina compuestos de la presente invención con
35 terapias establecidas o futuras para las indicaciones enumeradas en este documento.

En otro aspecto, esta invención está dirigida a métodos para inhibir selectivamente un primer canal de sodio dependiente de voltaje en un mamífero sobre un segundo canal de sodio dependiente de voltaje, donde el método comprende administrar al mamífero una cantidad inhibidora de un compuesto de la invención, como se ha expuesto anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad inhibidora de un compuesto de la invención, como se establece anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, esta invención está dirigida al uso de los compuestos de la invención, como se establece anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, o el uso de una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención, como se estableció anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal, solvato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con la actividad de un canal de sodio dependiente de voltaje, preferiblemente $\text{Na}_v1.6$, en un mamífero y preferiblemente en el que la enfermedad o afección es epilepsia y/o trastorno de ataque epiléptico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

25 DEFINICIONES

Ciertos grupos químicos aquí nombrados pueden ir precedidos de una notación abreviada que indique el número total de átomos de carbono que se encuentran en el grupo químico indicado. Por ejemplo; Alquilo $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ describe un grupo alquilo, como se define a continuación, que tiene un total de 7 a 12 átomos de carbono, y cicloalquilalquilo $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ describe un grupo cicloalquilalquilo, como se define a continuación, que tiene un total de 4 a 12 átomos de carbono. El número total de carbonos en la notación abreviada no incluye los carbonos que pueden existir en los sustituyentes del grupo descrito.

Además de lo anterior, como se usa en la especificación y las reivindicaciones

adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica:

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consta únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono, más preferiblemente de uno a seis átomos de carbono, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n propilo, 1 metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletilo (t butilo), -metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. Cuando se indica específicamente en la especificación, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un doble enlace, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente de dos a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo y similares. Cuando se indique específicamente en la especificación, un grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno de los siguientes grupos: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquilenos" o "cadena de alquilenos" se refiere a una cadena de hidrocarburo

divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical o une dos partes de la molécula, que consta únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de una a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares. La cadena de alquileo puede

5 contener opcionalmente uno o más heteroátomos en los que un carbono en la cadena de alquileo se reemplaza con un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre. La cadena de alquileo está unida al resto de la molécula a través de un enlace simple y al grupo de radicales a través de un enlace simple o está unida a dos

10 partes de la molécula a través de un enlace simple en cada punto de unión. Cuando se indique específicamente en la especificación, una cadena de alquileo puede estar opcionalmente sustituida con uno de los siguientes grupos: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsilanilo, $-OR^{20}$, $-OC(O)-R^{20}$, $-N(R^{20})_2$, $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{20}$, $-C(O)N(R^{20})_2$, $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-S(O)_pOR^{22}$

15 (donde p es 1 a 2), $-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a 2), y $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; y cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

20 "Arilo" se refiere a un radical del sistema de anillo de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de esta invención, el radical arilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puentes. Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a,

25 radicales arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acetenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenileno, fenantreno, pleiadenos, pireno y trifenileno. Preferiblemente, un grupo arilo para R^1 es fenilo. Cuando se establece específicamente en la especificación, un grupo arilo puede estar opcionalmente

30 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente

35 sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$,

$-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$,
 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2),
 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a
5 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente
hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es
independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada;
cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada uno R^{23} es un
10 enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada. Preferiblemente, los
sustituyentes opcionales en un grupo arilo opcionalmente sustituido para R^1 aquí son
alquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, halo, haloalquilo, ciano, heterociclilo
opcionalmente sustituido, *N*-heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo
opcionalmente sustituido, $-R^{21}-OR^{20}$ y $-R^{21}-N(R^{20})_2$, (donde R^{20} y R^{21} son como se
15 definen arriba).

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monocíclico o policíclico no
aromático estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que
puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tienen de tres a quince
átomos de carbono, preferiblemente de tres a diez átomos de carbono, y está saturado o
20 insaturado y unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales
monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo,
norbornilo, decalinilo y similares. Cuando se indique específicamente en la
especificación, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o
25 más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en
alquilo, alqueno, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, oxo, arilo, aralquilo,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo,
heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$,
 $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$,
30 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$,
 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a 2), y
 $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente
hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo,
heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es
35 independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada;

cada R^{22} es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{23} es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula R_bR_g donde R_b es una
5 cadena de alquileo como se definió anteriormente y R_g es un radical cicloalquilo como se definió anteriormente. Cuando se indique específicamente en la especificación, la cadena de alquileo y/o el radical cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se definió anteriormente para la cadena de alquileo opcionalmente sustituida y cicloalquilo opcionalmente sustituido.

10 "Halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se definió anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometilo-
15 2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo y similares. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente por un grupo alquilo.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3- a 18- miembros que consta de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consta de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se
20 indique lo contrario específicamente en la especificación, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensado, puenteado y espiro; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo
25 puede estar parcial o totalmente saturado. Ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, azetidino, 3-azabicyclo [3.1.0] hexan-3-ilo, 1-azaspiro [3.3] heptan-1-ilo, 5-azaspiro [2.3] hexan-5-ilo, 2-oxa-6-azaspiro [3.3] heptan-6-ilo, 1-oxa-6-azaspiro [3.4] octano -6-ilo, 1-oxa-6-azaspiro [3.3] heptan-6-ilo, 6-oxa-1-azaspiro [3.3] heptan-1-ilo, 6-azaspiro [3.4] octan-6-ilo, 7-oxa-2- azaspiro [3.5]
30 nonan-2-ilo, 2,6-diazaspiro [3.3] heptan-2-ilo, (1s, 4s) -7-azabicyclo [2.2.1] heptanilo, dioxolanilo, dioxinilo, tienil [1,3] ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2 oxopiperazinilo, 2 oxopiperidinilo, 2 oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4 piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo,
35 tiazolidinilo, 1,2,4-tiadiazol-5 (4H) -ilideno, tetrahidrofurilo, trioxanilo, tritiano,

triazinanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1 oxotiomorfolinilo y 1,1 dioxotiomorfolinilo. Cuando se indica específicamente en la especificación, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada; cada R^{22} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{23} es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada.

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno. El punto de unión del N-heterociclilo al resto de la molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono en el N-heterociclilo. Cuando se indique específicamente en la especificación, un radical N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se describió anteriormente por un radical heterociclilo opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de fórmula R_bR_h donde R_b es una cadena de alquileo como se define anteriormente y R_h es un radical heterociclilo como se define anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo el átomo de nitrógeno. Cuando se indica específicamente en la especificación, la cadena de alquileo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo opcionalmente sustituida. Cuando se indique específicamente en la especificación, la parte heterociclilo del radical heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido.

"N-heterociclilalquilo" se refiere a un radical heterociclilalquilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno. Cuando se establece

específicamente en la especificación, la cadena de alquileo del radical *N*-heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo opcionalmente sustituida. Cuando se indique específicamente en la especificación, la parte *N*-heterociclilo del radical *N*-heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, los sustituyentes opcionales en la parte *N*-heterociclilo del radical *N*-heterociclilalquilo son alquilo y halo.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, uno a trece átomos de carbono, uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados o con puentes; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo [b] [1,4] dioxepinilo, 1,4 benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo [4,6] imidazo [1,2 a] piridinilo, benzoxazolinonilo, bencimidazoltionilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizinilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2 oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1 - oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenilo-1H -pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, pteridinonilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, piridinonilo, pirazinilo, pirimidinilo, pyrimidinonilo, piridazinilo, pirrolilo, pirido [2,3-d] pirimidinonilo, quinazolinilo, quinazolinonilo, quinoxalinilo, quinoxalinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tieno [3,2-d] pirimidin-4-onilo, tieno [2,3-d] pirimidin-4-onilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y tiofenilo (es decir, tienilo). Cuando se indique específicamente en la especificación, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquienilo, halo,

haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, tioxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{21}-OR^{20}$, $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$, $-R^{21}-N(R^{20})_2$, $-R^{21}-C(O)R^{20}$, $-R^{21}-C(O)OR^{20}$, $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$, $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$,
5 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$, $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ (donde p es 1 a 2), $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ (donde t es 0 a 2), y $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ (donde p es 1 a 2) donde cada R^{20} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo; cada R^{21} es independientemente un enlace directo o
10 una cadena de alquileo lineal o ramificada; cada R^{22} es alquilo, alquenilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{23} es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada. Preferiblemente, los sustituyentes opcionales en un grupo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido para R^1 en este documento son
15 halo. Preferiblemente, los sustituyentes opcionales en un grupo heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido para R^1 en este documento son alquilo.

"N heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene al menos un nitrógeno. El punto de unión del N-heteroarilo al resto de la molécula puede ser a través de un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono en el
20 N-heteroarilo. Cuando se indica específicamente en la memoria descriptiva, un radical N-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se describió anteriormente por un radical heteroarilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, los sustituyentes opcionales en el grupo N-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido para R^2 en este documento son alquilo y halo. Preferiblemente, los sustituyentes opcionales en
25 el grupo N-heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido para R^2 en este documento son alquilo, halo y haloalquilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de fórmula R_bR_i donde R_b es una cadena de alquileo como se definió anteriormente y R_i es un radical heteroarilo como se definió anteriormente. Cuando se indique específicamente en la especificación, la
30 parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido. Cuando se indique específicamente en la especificación, la parte de la cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituida como se definió anteriormente para una cadena de alquileo opcionalmente sustituida.

35 "Profármaco" pretende indicar un compuesto que puede convertirse en

condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por tanto, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte

5 *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos se transforman típicamente rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), págs. 79, 21 24 (Elsevier, Amsterdam)). Se proporciona una discusión de profármacos en Higuchi, T., *et al.*, "Pro

10 drug as Novel Delivery Systems", A.C.S. Serie de simposios, vol. 14, y en Portadores biorreversibles en el diseño de fármacos, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados en su totalidad como referencia en este documento.

15 El término "profármaco" también pretende incluir cualquier vehículo unido covalentemente, que libera el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea

20 en la manipulación rutinaria o *in vivo*, al compuesto original de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen,

25 pero no se limitan a, derivados de acetato, formiato y benzoato de alcohol o derivados amida de grupos funcionales amina en los compuestos de la invención y similares.

La invención descrita en el presente documento también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una

30 masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , y ^{125}I , respectivamente. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la

35 eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción en

los canales de sodio, o la afinidad de unión al sitio de acción farmacológicamente importante en los canales de sodio. Ciertos compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radiactivos

5 tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección. La sustitución con isótopos más pesados como el deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una vida media *in vivo* aumentada o requisitos de

10 dosificación reducidos, y por lo tanto puede ser preferible en algunas circunstancias. En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) están enriquecidos con deuterio. Dichos compuestos deuterados pueden conseguirse mediante métodos conocidos por un experto en la técnica, tales como intercambiar protones con deuterio o sintetizar la molécula con materiales de partida enriquecidos.

15 La sustitución con isótopos emisores de positrones, como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos de fórmula (I) marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos

20 en los Ejemplos y Preparaciones que se indican a continuación, utilizando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no etiquetado empleado previamente.

La invención descrita en el presente documento también pretende abarcar los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos descritos. Tales productos pueden

25 resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del

30 mismo. Dichos productos se identifican típicamente mediante la administración de un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, como una rata, un ratón, un conejillo de indias, un mono o un ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas.

35 "Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto

que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Mamífero" incluye seres humanos y tanto animales domésticos como animales de laboratorio y mascotas domésticas (por ejemplo, gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos) y animales no domésticos como animales salvajes y similares.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución ("no sustituido"). Cuando un grupo funcional se describe como "opcionalmente sustituido" y, a su vez, los sustituyentes del grupo funcional también están "opcionalmente sustituidos" y así sucesivamente, para los propósitos de esta invención, tales iteraciones están limitadas a cinco, preferiblemente tales iteraciones están limitadas a dos.

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto de ácido como de base. "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, entre otros, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactarico, ácido

gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, metanosulfónico ácido, ácido mucico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benethamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Como se usa en este documento, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato,

tetrahidrato y similares, así como las correspondientes formas solvatadas. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener agua accidental o ser una mezcla de agua más algún disolvente accidental.

5 Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 "Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define a continuación, de una enfermedad o afección mediada por canales de sodio en el mamífero, preferiblemente un humano. La cantidad de un compuesto de la invención que
15 constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración y la edad del mamífero a tratar, pero puede determinarse de forma rutinaria mediante un experto en la materia teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta divulgación.

 "Tratar" o "tratamiento", como se usa en este documento, cubre el tratamiento
20 de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

- (a) prevenir que la enfermedad o afección ocurra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección, pero aún no se ha diagnosticado que la padezca;
- 25 (b) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;
- (c) aliviar (o mejorar) la enfermedad o afección, es decir, provocar la regresión de la enfermedad o afección; o
- (d) aliviar (o mejorar) los síntomas resultantes de la enfermedad o afección, por ejemplo, aliviar la epilepsia sin abordar la enfermedad o afección
30 subyacente.

 Como se define en el presente documento, una enfermedad o afección mediada por canales de sodio es una enfermedad o afección mejorada o prevenida mediante la modulación de los canales de sodio e incluye, sin limitación, afecciones del sistema nervioso central tales como epilepsia, depresión y ansiedad; afecciones
35 neuromusculares tales como parálisis muscular, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y

síndrome de piernas inquietas; dolor; neuropatía periférica inducida por quimioterapia; afecciones cardiovasculares como fibrilación auricular y fibrilación ventricular; neuroprotección contra la esclerosis múltiple, traumatismos neurales y accidentes cerebrovasculares; y afecciones dermatológicas como prurito.

5 Como se usa en este documento, los términos "enfermedad" y "condición" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes en el sentido de que la enfermedad o condición particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología aún no se ha resuelto) y, por lo tanto, es aún no reconocida como una enfermedad, sino solo como una condición o síndrome indeseable, en el
10 que los médicos han identificado un conjunto más o menos específico de síntomas.

 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o, como (*D*) o (*L*) para
15 aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos estos posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la
20 preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a
25 menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. Asimismo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

 Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tiene diferentes estructuras
30 tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla varios estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye enantiómeros, que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. Véase, por ejemplo, Smith, M.B. y J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición (Wiley, 2007), para una descripción
35 detallada de la estructura y propiedades de los enantiómeros y estereoisómeros.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de dichos compuestos. El uso de paréntesis y corchetes en grupos sustituyentes se usa en este documento para conservar espacio. Por consiguiente, el uso de paréntesis en un grupo sustituyente indica que el grupo encerrado entre paréntesis está unido directamente al átomo que precede al paréntesis. El uso de corchetes en un grupo sustituyente indica que el grupo encerrado entre corchetes también está unido directamente al átomo que precede al paréntesis.

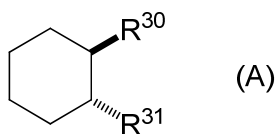
El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura utilizados en este documento son una forma modificada del I.U.P.A.C. sistema de nomenclatura, utilizando el programa de software ChemDraw Professional Versión 17.0, en el que los compuestos de la invención se nombran en el presente documento como derivados de una estructura de núcleo central, por ejemplo, la estructura de sulfonamida sustituida con heteroarilo. Para los nombres químicos complejos empleados en este documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que se une. Por ejemplo, el ciclopropiletilo comprende un esqueleto de etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, se identifican todos los enlaces, excepto algunos átomos de carbono, que se supone que están enlazados a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

"Enantiómeros" se refiere a moléculas asimétricas que pueden existir en dos formas isoméricas diferentes que tienen diferentes configuraciones en el espacio. Otros términos usados para designar o referirse a enantiómeros incluyen "estereoisómeros" (debido a la diferente disposición o estereoquímica alrededor del centro quiral; aunque todos los enantiómeros son estereoisómeros, no todos los estereoisómeros son enantiómeros) o "isómeros ópticos" (debido a la actividad óptica enantiómeros puros, que es la capacidad de diferentes enantiómeros puros para rotar la luz polarizada en el plano en diferentes direcciones).

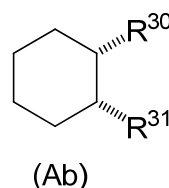
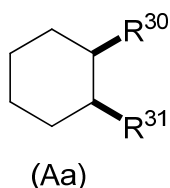
Las designaciones, "R" y "S", para la configuración absoluta de un enantiómero de la invención pueden aparecer como un prefijo o como un sufijo en el nombre del compuesto; pueden o no estar separados del nombre del enantiómero por un guión; pueden estar divididos con guiones o no; y pueden estar entre paréntesis o no.

Siguiendo la práctica de descripción de literatura química estándar y como se usa en esta especificación, un enlace completo sólido, como se ilustra arriba en la Estructura (A) y un enlace completo discontinuo, como se ilustra en la estructura

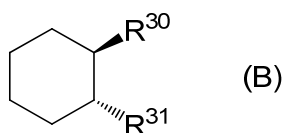
ejemplar (A) a continuación, significa que los sustituyentes están en una configuración *trans* con respecto al plano del anillo:



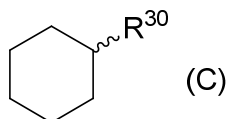
De la misma manera, los enlaces en las siguientes estructuras ejemplares (Aa) y (Ab) están en una configuración *cis* con respecto al plano del anillo:



Siguiendo la práctica de descripción de la literatura química estándar y como se usa en esta especificación, un enlace de cuña completo, como se ilustra a continuación en la estructura (B), significa que el sustituyente unido al anillo por este enlace, en este caso, el sustituyente R^{30} , está encima del plano del anillo como se ilustra en la página en una representación bidimensional, y un enlace de cuña discontinua, como se ilustra a continuación en la Estructura (B), significa que el sustituyente unido al anillo por este enlace, en este caso el sustituyente R^{31} , está por debajo del plano del anillo como se muestra en la página en una representación bidimensional;



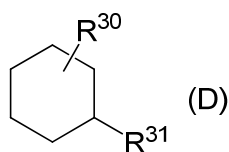
Siguiendo la práctica de descripción de la literatura química estándar y como se usa en esta especificación, una unión ondulada, como se ilustra a continuación en la estructura (C), indica que el sustituyente, en este caso, el sustituyente R^{30} está por debajo del plano del anillo o por encima del plano del anillo:



En las fórmulas representadas en este documento, un enlace a un sustituyente y/o un enlace que une un fragmento molecular al resto de un compuesto puede mostrarse como intersección de uno o más enlaces en una estructura de anillo. Esto

indica que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos que constituyen la estructura del anillo, siempre que un átomo de hidrógeno pudiera estar presente en ese átomo. Cuando no se identifican sustituyentes particulares para una posición particular en una estructura, entonces están presentes hidrógeno (s) en esa posición.

- 5 Por ejemplo, en la siguiente estructura (D), el enlace que une el sustituyente R^{30} puede estar en cualquiera de los carbonos, incluido el carbono al que está unido el R^{31} , siempre que la valencia permita tal unión:



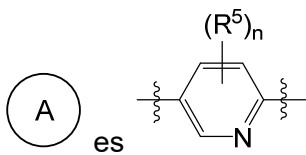
- "Resolución" o "resolviendo" cuando se usa en referencia a un compuesto
10 racémico o una mezcla racémica de un compuesto de la invención se refiere a la separación del compuesto racémico o una mezcla racémica en sus dos formas enantioméricas (es decir, (+) y -); formas (*R*) y (*S*)).

- "Exceso enantiomérico" o "ee" como se usa en el presente documento se refiere a un producto en el que un enantiómero está presente en exceso del otro, y se
15 define como la diferencia absoluta en la fracción molar de cada enantiómero. El exceso enantiomérico se expresa típicamente como un porcentaje de un enantiómero presente en una mezcla con respecto al otro enantiómero. Para los propósitos de esta invención, el enantiómero (*S*) de un compuesto preparado por los métodos descritos en este documento se considera que está "sustancialmente libre" del enantiómero (*R*)
20 correspondiente cuando el enantiómero (*S*) está presente en un exceso enantiomérico de mayor del 80%, preferiblemente más del 90%, más preferiblemente más del 95% y lo más preferiblemente más del 99%.

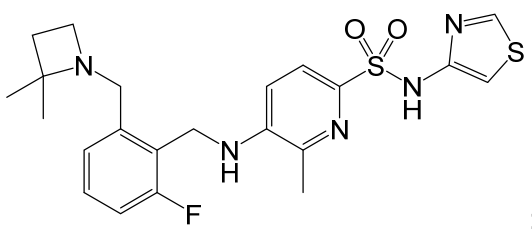
- El protocolo de nomenclatura química y los diagramas de estructura utilizados en este documento son una forma modificada del I.U.P.A.C. sistema de nomenclatura,
25 utilizando, por ejemplo, el programa de software ChemBioDraw Ultra versión 14.0, en donde los compuestos de la invención se nombran aquí como derivados de una estructura de núcleo central, por ejemplo, la estructura de bencenosulfonamida. Para los nombres químicos complejos empleados en este documento, un grupo sustituyente se nombra antes del grupo al que se une. Por ejemplo, el ciclopropiletilo
30 comprende un esqueleto de etilo con un sustituyente ciclopropilo. En los diagramas de estructura química, se identifican todos los enlaces, excepto algunos átomos de

carbono, que se supone que están enlazados a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

Por consiguiente, un compuesto de fórmula (I), como se establece

anteriormente en el Resumen de la invención, en el que  es

- 5 donde n es 1 y R⁵ es metilo, R¹ es ((2,2-dimetilazetidin-1-il) metil) -6-fluorofenilo, R² es tiazolilo, y R³ y R⁴ son ambos hidrógeno, es decir, un compuesto de la siguiente estructura:



- 10 se denomina en este documento como 5 - ((2 - ((2,2-dimetilazetidin-1-il) metil) -6-fluorobencil) amino) -6-metil-N- (tiazol-4-il) piridin-2-sulfonamida .

REALIZACIONES DE LA INVENCION

- 15 Un aspecto de la invención son los compuestos de fórmula (I), como se establece anteriormente en el Resumen de la invención, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual de los mismos o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I) en la que:



- es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);
- 20 n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I); R¹ es arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, halo, haloalquilo, R⁸N(R⁹)R¹⁰ y N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
- R² es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos
- 25 de fórmula (I);
- R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R⁸ es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

- 5 R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido.

- 10 En otra realización de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I) en donde:



es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

- 15 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R² es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

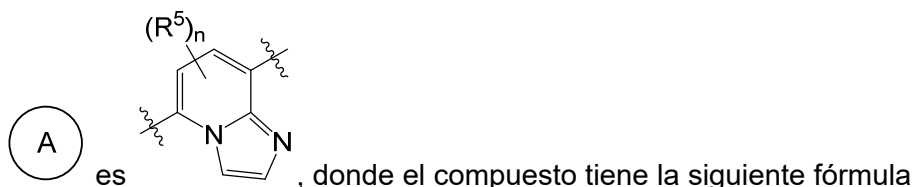
- 20 R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definieron anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

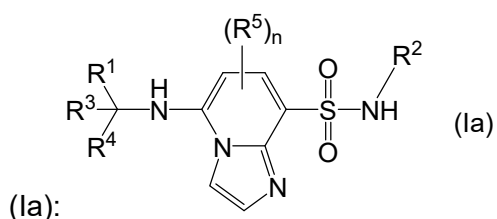
R⁸ es una cadena de alquileo opcionalmente lineal o ramificada;

R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

- 25 En otra realización de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I) en donde:





n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R² es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

R⁵ y R⁷ independientemente como se definió anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

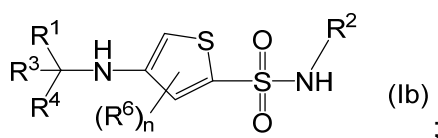
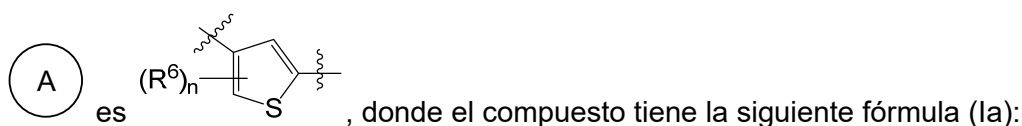
R⁸ es una cadena de alquilenos opcionalmente lineal o ramificada;

R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

De esta realización, una realización preferida es 5 - ((3,6-difluoro-2- (pirrolidin-1-ilmetil) bencil) amino) -N- (tiazol-4-il) imidazo [1,2-a] piridina -8-sulfonamida, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I) en donde:



en donde:

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R² es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno o alquilo;

5 R⁶ y R⁷ son independientemente como se definieron anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

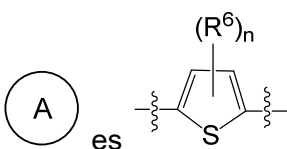
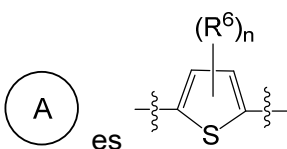
R⁸ es una cadena de alquileo opcionalmente lineal o ramificada;

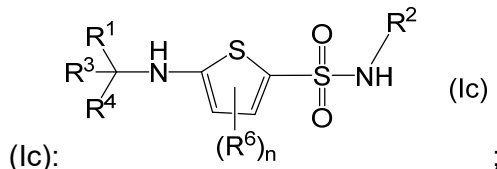
R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

De esta realización, una realización preferida es 4-((2-bromo-6-fluorobencil) amino)-N-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metiltiofeno-2-sulfonamida, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I) en donde:

15  es  , donde el compuesto tiene la siguiente fórmula



en donde:

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

20 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R² es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

25 R⁶ y R⁷ son independientemente como se definieron anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I); y

R⁸ es una cadena de alquileo opcionalmente lineal o ramificada;

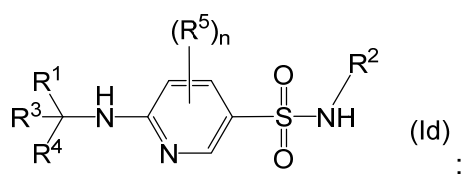
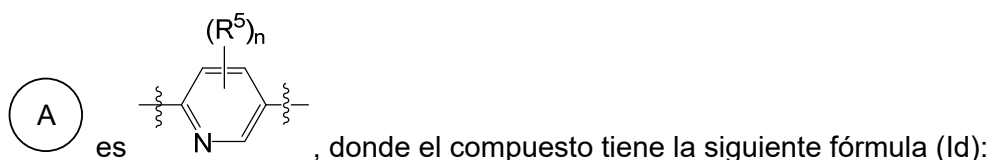
R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

30 De esta realización, una realización preferida es 5-((2-fluoro-6- (pirrolidin-1-

ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otra realización de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I) en donde:



en donde:

- 10 n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);
 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o *N*-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;
 R² es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos
 15 de fórmula (I);
 R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;
 R⁵ y R⁷ son independientemente como se definieron anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I); y
 R⁸ es una cadena de alquilenos opcionalmente lineal o ramificada;
 20 R⁹ es hidrógeno o alquilo; y
 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

De esta realización, una realización preferida son los compuestos de fórmula (Id) donde R² es un *N*-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

- De esta realización preferida, una realización son compuestos de fórmula (Id) en la
 25 que:



En donde:

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

5 R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ o *N*-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R^2 es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R^3 y R^4 Son cada uno hidrógeno o alquilo;

10 R^5 y R^7 son independientemente como se definieron anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I); y

R^8 es una cadena de alquileo opcionalmente lineal o ramificada;

R^9 es hidrógeno o alquilo; y

R^{10} es hidrógeno o alquilo.

15 De esta realización, una realización preferida es un compuesto de fórmula (Id1) seleccionado de:

(S) -5-cloro-6-((1-(5-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida;

(S) -5-cloro-6-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida;

6-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida;

20 6-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-2-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida;

6-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida;

6-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-cloro-*N*-(tiazol-4-il)piridin-

25 3-sulfonamida; y

6-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-2-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida;

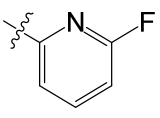
como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable

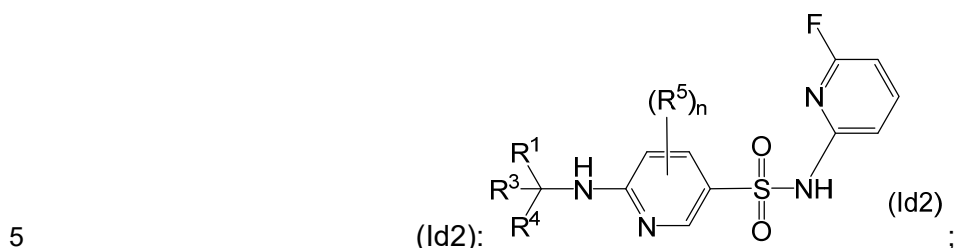
30 del mismo.

De la realización anterior para los compuestos de fórmula (Id), una realización preferida son los compuestos de fórmula (Id) donde R^2 es un *N*-heteroarilo de 6

miembros opcionalmente sustituido.

De esta realización preferida, una realización son compuestos de fórmula (Id) en la que:

R² es , donde el compuesto tiene la siguiente estructura



En donde:

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

10 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R² es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

15 R⁵ y R⁷ son independientemente como se definieron anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I); y

R⁸ es una cadena de alquilenos opcionalmente lineal o ramificada;

R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

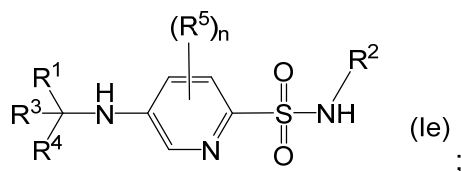
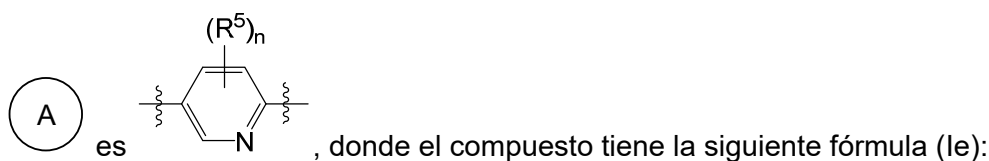
20 De esta realización, una realización preferida es un compuesto de fórmula (Id2) seleccionado de:

6-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-N-(6-fluoropiridin-2-il)-2-metilpiridin-3-sulfonamida; y

5-cloro-6-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-N-(6-fluoropiridin-2-il)piridin-3-sulfonamida;

25 como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I) en donde:



en donde:

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos

5 de fórmula (I);

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o N-heterociclicilalquilo opcionalmente sustituido;

R² es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

10 R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

R⁵ y R⁷ es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I); y

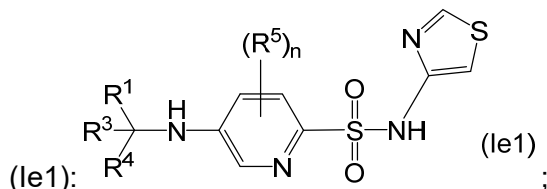
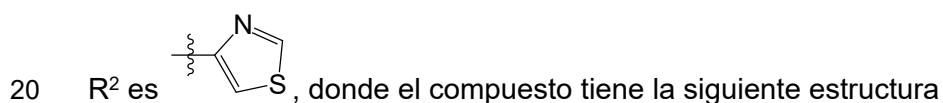
R⁸ es una cadena de alquilenlo opcionalmente lineal o ramificada;

R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

15 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

De esta realización, una realización preferida son los compuestos de fórmula (Ie) en la que R² es un N-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

De esta realización preferida, una realización son los compuestos de fórmula (Ie) en la que:



En donde:

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o *N*-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

R⁵ y R⁷ es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para

5 compuestos de fórmula (I); y

R⁸ es una cadena de alquileo opcionalmente lineal o ramificada;

R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

De esta realización, una realización preferida es un compuesto de fórmula (Ie1)
10 seleccionado entre:

(*S*)-5-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

15 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-4-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

5-((2-((2,2-dimetilazetidin-1-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

20 5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-3-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

25 4-(difluorometil)-5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

6-(difluorometil)-5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

5-((2-fluoro-6-((3-metilazetidin-1-il)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

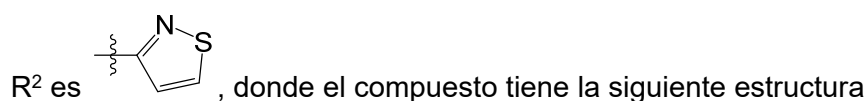
30 5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

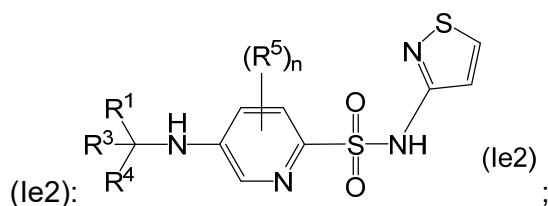
5-((2-(azetidin-1-ilmetil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;

35 5-((2-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-

- il)piridin-2-sulfonamida;
- 5-((2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;
- 5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)-3,6-difluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;
- 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)-4- (trifluorometil)piridin-2-sulfonamida;
- 5-((2-(((1s,4s)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil) amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-ilo)piridin-2-sulfonamida;
- 10 5-((2-(((1s,4s)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil) amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;
- 3-fluoro-5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;
- 5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;
- 15 5-((2-bromo-3,6-difluorobencil) amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;
- 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-3-(trifluorometil)bencil) amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4- il)piridin-2-sulfonamida;
- 20 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*- (tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)piridina-2-sulfonamida;
- 5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)bencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*- (tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida; y
- 5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-ciclopropil-3-fluoro-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida;
- 25 como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.
- De la realización preferida anterior de los compuestos de fórmula (Ie) donde R² es un
- 30 *N*-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, otra realización preferida son los compuestos en los que:





En donde:

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

- 5 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

R⁵ y R⁷ es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I); y

- 10 R⁸ es una cadena de alquilenos opcionalmente lineal o ramificada;

R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

De esta realización, una realización preferida es un compuesto de fórmula (le2) seleccionado entre:

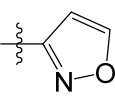
- 15 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-N- (isotiazol-3-il)-4-metilpiridin-2-sulfonamida;

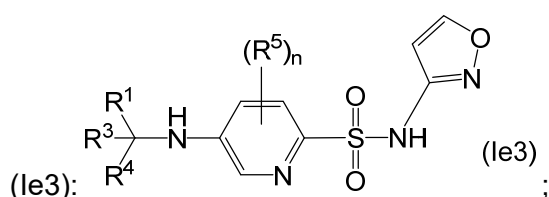
5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-N- (isotiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida; y

- 20 5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-N- (isotiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida;

como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- De la realización preferida anterior de los compuestos de fórmula (le) donde R² es un N-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, otra realización preferida son los compuestos en los que:
- 25

R² es , donde el compuesto tiene la siguiente estructura



donde:

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

- 5 R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

R⁵ y R⁷ es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I); y

- 10 R⁸ es una cadena de alquileo opcionalmente lineal o ramificada;

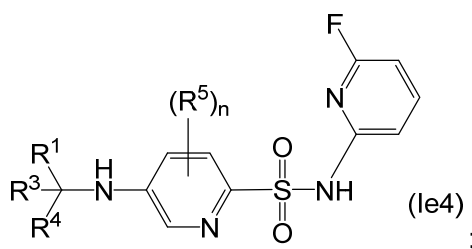
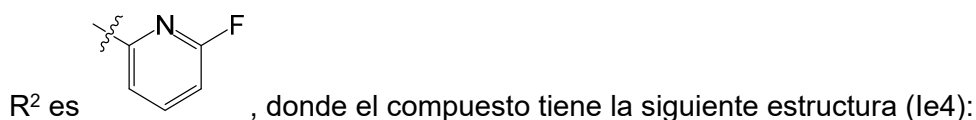
R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

- De esta realización, una realización preferida es un compuesto de fórmula (le3) que es 5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)bencil) amino)-3-fluoro-N-(isoxazol-3-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida; como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

- De la realización anterior para los compuestos de fórmula (le), otra realización preferida son los compuestos de fórmula (le) donde R² es un N-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

De esta realización preferida, una realización son compuestos de fórmula (le) en la que:



- 25 donde:

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o *N*-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

5 R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

R⁵ y R⁷ es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I); y

R⁸ es una cadena de alquileo opcionalmente lineal o ramificada;

R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

10 R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

De esta realización, una realización preferida es un compuesto de fórmula (Ie3) seleccionado de:

5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridin-2-sulfonamida;

15 5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridin-2-sulfonamida;

5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida;

20 5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida;

5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)bencil)amino)-3-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida; y

3-fluoro-5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridin-2-sulfonamida;

25 como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I) en donde:

30  es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I).

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R¹ es un heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados entre alquilo, halo, haloalquilo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ y *N*-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R^2 es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

5 R^3 y R^4 Son cada uno hidrógeno o alquilo;

R^5 , R^6 y R^7 son cada uno como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R^8 es un enlace directo o una cadena de alquileo lineal o ramificada opcionalmente sustituida; y

10 R^9 y R^{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido.

En otra realización de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I) donde:



es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

20 R^1 es isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, $-R^8-N(R^9)R^{10}$ o *N*-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R^2 es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

25 R^3 y R^4 Son cada uno hidrógeno o alquilo;

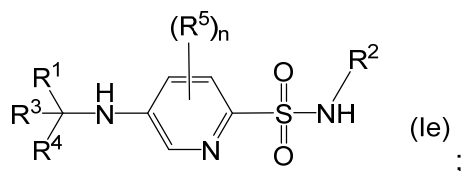
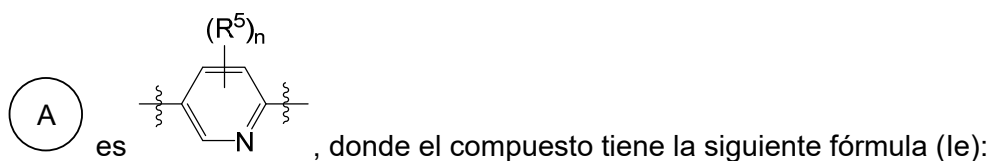
R^5 , R^6 y R^7 es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R^8 es una cadena de alquileo opcionalmente lineal o ramificada;

R^9 es hidrógeno o alquilo; y

30 R^{10} es hidrógeno o alquilo.

En otra realización de este aspecto, los compuestos de fórmula (I) son compuestos de fórmula (I) en donde:



donde:

n es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos

5 de fórmula (I);

R¹ es isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o N-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R² es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos

10 de fórmula (I);

R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

R⁵, R⁶ y R⁷ es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R⁸ es una cadena de alquilenos opcionalmente lineal o ramificada;

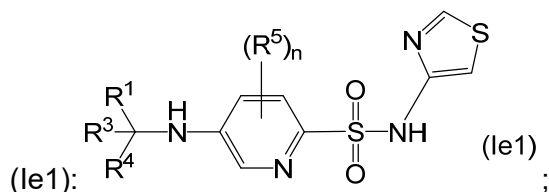
15 R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

De esta realización, una realización preferida son los compuestos de fórmula (Ie) en la que R² es un N-heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido.

De esta realización preferida, una realización son compuestos de fórmula (Ie)

20 en la que:



en donde n es como se definió anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R¹ es isoquinolinilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o *N*-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido;

R² es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R³ y R⁴ Son cada uno hidrógeno o alquilo;

R⁵, R⁶ y R⁷ es como se define anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I);

R⁸ es una cadena de alquilenos opcionalmente lineal o ramificada;

R⁹ es hidrógeno o alquilo; y

R¹⁰ es hidrógeno o alquilo.

De esta realización, una realización preferida es 5-((isoquinolin-8-ilmetil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida; como un estereoisómero, enantiómero o tautómero individual del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es arilo, preferiblemente fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -R⁸-N(R⁹)R¹⁰ o *N*-heterociclilalquilo opcionalmente sustituido. De estos sustituyentes opcionales, los sustituyentes preferidos son bromo, cloro, flúor, (dialquilamino)metilo, azetidín-1-ilmetilo, pirrolidín-1-ilmetilo, 2,2-dimetilazetidín-1-ilmetilo, 3-metilazetidín-1-ilo, ((cicloalquilmetil)(alquil)amino)metilo, 3-fluoro-3-metilazetidín-1-ilo y (7-azabicyclo[2.2.1] heptanil)metilo.

De esta realización, los sustituyentes opcionales están en la posición orto y/o meta del arilo con respecto al enlace al carbono al que están unidos R³ y R⁴.

Otra realización de la invención son los compuestos de fórmula (I) en la que *n* es 1 o 2 y R⁵ se selecciona entre fluoro, cloro, metilo, difluorometilo y trifluorometilo.

Otra realización de la invención son compuestos de fórmula (I) en la que R² es un *N*-heteroarilo de 5 miembros o un *N*-heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con halo, preferiblemente flúor.

Se entiende que cualquier realización de los compuestos de la invención, como se estableció anteriormente, y cualquier sustituyente específico establecido en este documento para un grupo particular, A, *n*, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ en los compuestos de la invención, como se ha expuesto anteriormente, puede combinarse independientemente con otras realizaciones y/o sustituyentes de

compuestos de la invención para formar realizaciones de las invenciones no expuestas específicamente anteriormente. Además, en el caso de que se divulgue una

lista de sustituyentes para cualquier grupo $\textcircled{A}$, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ particular en una realización y/o reivindicación particular, se entiende que uno o
5 más sustituyentes pueden eliminarse de la lista y que la lista restante de sustituyentes se considerará una realización de la invención.

Otra realización de la invención es un método para usar los compuestos de fórmula (I) como estándares o controles en ensayos *in vitro* o *in vivo* para determinar la eficacia de los compuestos de prueba para modular los canales de sodio
10 dependientes de voltaje. Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención, como se describió anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad o afección mediada por canales de sodio en un mamífero en el que la enfermedad o afección mediada por canales de sodio se selecciona de epilepsia, depresión y ansiedad; afecciones neuromusculares tales como parálisis muscular, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y síndrome de piernas inquietas; dolor; neuropatía periférica
20 inducida por quimioterapia; afecciones cardiovasculares como fibrilación auricular y fibrilación ventricular; neuroprotección contra la esclerosis múltiple, traumatismos neurales y accidentes cerebrovasculares; y afecciones dermatológicas tales como prurito y en el que el método comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se describe
25 anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un método para tratar una enfermedad o una afección asociada con la actividad de Na_v1.6 en un mamífero en el que la enfermedad
30 o afección es epilepsia y/o trastorno de ataque epiléptico, y en el que el método comprende administrar al mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, como se describe anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de este aspecto, la epilepsia o el trastorno de ataque epiléptico se selecciona de epilepsia fotosensible, síncope autoinducido, epilepsia intratable, Síndrome de Angelman, epilepsia rolándica benigna, trastorno CDKL5, epilepsia de ausencia infantil y juvenil, síndrome de Dravet, epilepsia del lóbulo frontal, 5 síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia PCDH19, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Rasmussen, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsias reflejas, epilepsia del lóbulo temporal, epilepsia mioclónica progresiva 10 de Lafora, síndromes neurocutáneos, complejo de esclerosis tuberosa, encefalopatía epiléptica infantil temprana, encefalopatía epiléptica de inicio temprano, epilepsia generalizada con convulsiones febriles +, Síndrome de Rett, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, autismo, ataxia, hipotonía y discinesia paroxística.

15 En una realización de esta realización, la epilepsia o trastorno de ataque epiléptico se selecciona de síndrome de Dravet, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia del lóbulo temporal, Síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia generalizada con convulsiones febriles + y encefalopatía epiléptica infantil temprana.

Otro aspecto de la invención es un método para disminuir el flujo de iones a 20 través de $Na_v1.6$ en una célula de mamífero, en el que el método comprende poner en contacto la célula con un compuesto de la invención, como se describió anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención es un método para inhibir selectivamente un 25 primer canal de sodio dependiente de voltaje sobre un segundo canal de sodio dependiente de voltaje en un mamífero, en el que el método comprende administrar al mamífero una cantidad moduladora de un compuesto de la invención, como se describe anteriormente, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o una mezcla de los mismos; o una sal, solvato o profármaco farmacéuticamente 30 aceptable del mismo.

En una realización de este aspecto, el primer canal de sodio controlado por voltaje es $Na_v1.6$.

En otra realización de este aspecto, el primer canal de sodio controlado por voltaje es $Na_v1.6$ y el segundo canal de sodio controlado por voltaje es $Na_v1.5$.

35 En otra realización de este aspecto, el primer canal de sodio controlado por

voltaje es Nav1.6 y el segundo canal de sodio controlado por voltaje es Nav1.1.

Las realizaciones específicas de los compuestos de la invención se describen con más detalle a continuación en la Preparación de los compuestos de la invención y en los Ejemplos.

5 UTILIDAD Y PRUEBAS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la invención modulan, preferiblemente inhiben, el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de voltaje, preferiblemente Nav1.6, en un mamífero, especialmente en un ser humano. Cualquier modulación de este tipo, ya sea una inhibición o prevención parcial o completa del flujo de iones, se denomina a veces en el presente documento "bloqueo" y los compuestos correspondientes como "bloqueadores" o "inhibidores". En general, los compuestos de la invención modulan la actividad de un canal de sodio dependiente de voltaje hacia abajo inhibiendo la actividad dependiente de voltaje del canal de sodio y/o reducen o previenen el flujo de iones de sodio a través de una membrana celular al prevenir la actividad del canal de sodio como flujo de iones.

Los compuestos de la invención inhiben el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente del voltaje, preferiblemente Nav1.6. Los compuestos de la invención son modificadores dependientes del estado o de la frecuencia del canal de sodio, que tienen una baja afinidad por el estado de reposo/cerrado y una alta afinidad por el estado inactivado. Es probable que estos compuestos interactúen con sitios superpuestos ubicados en la cavidad interna del poro conductor de sodio del canal similar al descrito para otros bloqueadores de canales de sodio dependientes del estado (Cestèle, S., *et al.*, Op. Cit.). También es probable que estos compuestos interaccionen con sitios fuera de la cavidad interna y tengan efectos alostéricos sobre la conducción de iones de sodio a través del poro del canal.

Cualquiera de estas consecuencias puede ser responsable en última instancia del beneficio terapéutico global proporcionado por estos compuestos.

En consecuencia, los compuestos de la invención son inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje, preferiblemente inhibidores de Nav1.6, y por lo tanto son útiles para tratar enfermedades y afecciones, preferiblemente epilepsia y/o trastorno de ataques epilépticos, en mamíferos, preferiblemente humanos, y otros organismos, incluyendo todas aquellas enfermedades y afecciones humanas que son el resultado de una actividad biológica del canal de sodio dependiente del voltaje aberrante, preferiblemente una actividad Nav1.6 aberrante, o que pueden mejorarse

mediante la modulación de la actividad biológica del canal de sodio dependiente del voltaje. En particular, los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I), como se establece anteriormente en el Resumen de la invención, como estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros individuales de los mismos o mezclas de los mismos; o como sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar enfermedades y afecciones en mamíferos, preferiblemente humanos, que son el resultado de una actividad biológica de $\text{Na}_v1.6$ dependiente del voltaje aberrante o que pueden mejorarse mediante la modulación, preferiblemente la inhibición, de actividad biológica $\text{Na}_v1.6$. Preferiblemente, los compuestos de la invención inhiben selectivamente $\text{Na}_v1.6$ sobre $\text{Na}_v1.5$ y/o $\text{Na}_v1.1$.

Como se define en el presente documento, una enfermedad, trastorno o afección asociada con la actividad de $\text{Na}_v1.6$ incluye, pero no se limita a, epilepsia y/o trastorno de ataque epiléptico. Dichos trastornos de epilepsia y/o ataques epilépticos incluyen, pero no se limitan a, epilepsia fotosensible, síncope autoinducido, epilepsia intratable, Síndrome de Angelman, epilepsia rolándica benigna, trastorno CDKL5, epilepsia de ausencia infantil y juvenil, síndrome de Dravet, epilepsia del lóbulo frontal, síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, espasmos infantiles/síndrome de West, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lennox-Gastaut (LGS), epilepsia con ausencias mioclónicas, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia PCDH19, epilepsias mioclónicas progresivas, síndrome de Rasmussen, síndrome del cromosoma 20 en anillo, epilepsias reflejas, epilepsia del lóbulo temporal, Epilepsia mioclónica progresiva lafora, síndromes neurocutáneos, complejo de esclerosis tuberosa, encefalopatía epiléptica infantil temprana, encefalopatía epiléptica de aparición temprana, epilepsia generalizada con convulsiones febriles +, Síndrome de Rett, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, autismo, ataxia, hipotonía y discinesia paroxística.

Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas a la actividad de $\text{Na}_v1.6$ en un mamífero, preferiblemente un ser humano, administrando al mamífero, preferiblemente al ser humano, que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención.

El valor general de los compuestos de la invención para inhibir el flujo de iones

Na_v1.6 puede determinarse usando los ensayos descritos a continuación en la sección de Ensayos biológicos. Alternativamente, el valor general de los compuestos en el tratamiento de afecciones y enfermedades en humanos se puede establecer en modelos animales estándar de la industria para demostrar la eficacia de los compuestos en el tratamiento de la epilepsia y/o el trastorno de ataques epilépticos. Se han desarrollado modelos animales de enfermedades epilépticas humanas que dan como resultado déficits sensoriales reproducibles durante un período de tiempo sostenido que puede evaluarse mediante pruebas sensoriales.

Por ejemplo, se han desarrollado muchos modelos de roedores para evaluar la propensión a sufrir convulsiones o actividad epileptiforme (Klein, BR *et al.*, (2016), "Modelos actualmente en uso activo. En: Epilepsy Therapy Screening Program", Vol. 2016, National Instituto de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares). Estos incluyen agresiones químicas o eléctricas agudas que inducen convulsiones, así como agresiones químicas o genéticas crónicas que crean animales propensos a convulsiones. Estos modelos pueden usarse para determinar la capacidad relativa de un compuesto para promover o prevenir la actividad convulsiva. El ensayo de convulsiones por electrochoque máximo (MES) y la prueba de convulsiones psicomotoras de 6 hercios (6 Hz) son dos ejemplos de ensayos de convulsiones por agresión aguda utilizados para evaluar intervenciones anticonvulsivas (Suzuki, F. *et al.*, Neuroscience (1995), Vo.64, págs. 665-674; Barton, ME *et al.*, Epilepsy Research (2001), Vol. 47, págs. 217-227). Ambos ensayos implican una agresión eléctrica aplicada con electrodos colocados en las córneas o en las orejas para provocar una convulsión aguda. Las convulsiones agudas también se pueden inducir químicamente, por ejemplo mediante la administración del compuesto de éter proconvulsivo flurotilo (Makinson, C.D. *et al.*, Exp. Neurol. (2016), Vol. 275, Pt 1, págs. 46-58).

Las epilepsias genéticas se han relacionado con muchos genes distintos, incluidos múltiples genes de canales de sodio activados por voltaje. Se pueden crear ratones genéticamente modificados que alberguen mutaciones identificadas en pacientes humanos. En algunos casos, estas modificaciones genéticas dan como resultado animales que se comportan de manera muy similar a los pacientes humanos en los que se identificaron inicialmente las variaciones genéticas. Se pueden usar ratones mutantes para probar intervenciones anticonvulsivas. Tales experimentos pueden implicar la prevención de convulsiones espontáneas, o pueden hacer uso de estímulos que provocan convulsiones similares a los empleados en ratones de tipo silvestre. Se han creado modelos animales de encefalopatía epiléptica infantil

temprana 6 (EIEE6), también conocida como epilepsia mioclónica grave de la infancia o síndrome de Dravet, mediante la mutación del gen SCN1A que codifica el canal de sodio dependiente de voltaje Na_v1.1 (Yu, FH *et al.*, Nat. Neurosci. (2006), Vol. 9, págs. 1142-1149). Asimismo, se han creado modelos de EIEE13 mediante la mutación del gen SCN6A que codifica el canal de sodio activado por voltaje Na_v1.6 (Wagnon, J.L. *et al.*, Human Molecular Genetics (2014)). Ambas cepas de ratón brindan la oportunidad de evaluar posibles intervenciones terapéuticas que podrían resultar útiles en poblaciones de pacientes clínicos (Martin, MS *et al.*, J. Biol. Chem. (2010), Vol. 285, págs. 9823-9834; y Martin, MS *et al.*, Human Molecular Genetics (2007), Vol. 16, págs. 2892-2899).

La presente invención proporciona fácilmente muchos medios diferentes para la identificación de agentes inhibidores de Na_v1.6 que son útiles como agentes terapéuticos. La identificación de inhibidores de Na_v1.6 se puede evaluar usando una variedad de ensayos *in vitro* e *in vivo*, por ejemplo, midiendo la corriente, midiendo el potencial de membrana, midiendo el flujo de iones (por ejemplo, sodio o guanidinio), midiendo la concentración de sodio, midiendo los segundos mensajeros y los niveles de transcripción, y usando, por ejemplo, colorantes sensibles al voltaje, trazadores radiactivos y electrofisiología de pinza de parche.

Uno de estos protocolos implica la selección de agentes químicos para determinar la capacidad de modular la actividad de un canal de sodio identificándolo como un agente modulador.

Un ensayo típico descrito en Bean *et al.*, *J. General Physiology* (1983), 83: 613-642, y Leuwer, M., *et al.*, *Br. J. Pharmacol* (2004), 141 (1): 47-54, utiliza técnicas de pinzamiento de parche para estudiar el comportamiento de los canales. Tales técnicas son conocidas por los expertos en la técnica y pueden desarrollarse, usando tecnologías actuales, en ensayos de rendimiento bajo o medio para evaluar compuestos por su capacidad para modular el comportamiento del canal de sodio.

El rendimiento de los compuestos de ensayo es una consideración importante a la hora de elegir el ensayo de selección que se va a utilizar. En algunas estrategias, donde se van a ensayar cientos de miles de compuestos, no es deseable utilizar medios de bajo rendimiento. En otros casos, sin embargo, el bajo rendimiento es satisfactorio para identificar diferencias importantes entre un número limitado de compuestos. A menudo será necesario combinar tipos de ensayo para identificar compuestos moduladores de canales de sodio específicos.

Los ensayos electrofisiológicos que utilizan técnicas de pinzamiento de parche

se aceptan como un estándar de oro para la caracterización detallada de las interacciones de los compuestos del canal de sodio, y como se describe en Bean *et al.*, Op. cit. y Leuwer, M. *et al.*, op. cit. Existe un método de selección manual de bajo rendimiento (LTS) que puede comparar de 2 a 10 compuestos por día; un sistema desarrollado recientemente para el cribado automatizado de rendimiento medio (MTS) a 20-50 parches (es decir, compuestos) por día; y una tecnología de Molecular Devices Corporation (Sunnyvale, CA) que permite el cribado automatizado de alto rendimiento (HTS) a 1000-3000 parches (es decir, compuestos) por día.

Un sistema de pinza de parche automatizado utiliza tecnología de electrodos planos para acelerar la tasa de descubrimiento de fármacos. Los electrodos planos son capaces de lograr sellos unidos por celdas de alta resistencia seguidos de grabaciones estables de celdas enteras de bajo ruido que son comparables a las grabaciones convencionales. Un instrumento adecuado es el PatchXpress 7000A (Axon Instruments Inc, Union City, CA). Una variedad de líneas celulares y técnicas de cultivo, que incluyen células adherentes así como células que crecen espontáneamente en suspensión, se clasifican en función de la tasa de éxito del sellado y la estabilidad. Las células inmortalizadas (por ejemplo, HEK y CHO) que expresan de forma estable niveles altos del canal de iones de sodio relevante pueden adaptarse a cultivos en suspensión de alta densidad.

Se pueden seleccionar otros ensayos que permitan al investigador identificar compuestos que bloquean estados específicos del canal, como el estado abierto, el estado cerrado o el estado de reposo, o que bloquean la transición de abierto a cerrado, de cerrado a reposo o de reposo a abierto. Los expertos en la técnica están generalmente familiarizados con tales ensayos.

También se encuentran disponibles ensayos de unión. Los diseños incluyen ensayos de unión basados en filtros radiactivos tradicionales o el sistema fluorescente de base confocal disponible en el grupo de empresas Evotec OAI (Hamburgo, Alemania), ambos HTS.

También se pueden usar ensayos de flujo radiactivo. En este ensayo, los canales se estimulan para que se abran con veratridina o aconitina y se mantienen en un estado abierto estabilizado con una toxina, y los bloqueadores de canales se identifican por su capacidad para prevenir la entrada de iones. El ensayo puede utilizar iones de guanidinio ²² [Na] y ¹⁴ [C] radiactivos como trazadores. Las placas FlashPlate y Cytostar-T en células vivas evitan los pasos de separación y son adecuadas para HTS. La tecnología de placas de centelleo también ha hecho que

este método sea apto para HTS. Debido a los aspectos funcionales del ensayo, el contenido de información es razonablemente bueno. Otro formato más mide la redistribución del potencial de membrana utilizando el kit de potencial de membrana (HTS) del sistema FLIPR disponible de Molecular Dynamics (una división de
5 Amersham Biosciences, Piscataway, Nueva Jersey). Este método se limita a cambios lentos del potencial de membrana. Algunos problemas pueden deberse al fondo fluorescente de los compuestos. Los compuestos de prueba también pueden influir directamente en la fluidez de la membrana celular y conducir a un aumento de las concentraciones de colorante intracelular. Aún así, debido a los aspectos funcionales
10 del ensayo, el contenido de información es razonablemente bueno.

Los colorantes de sodio se pueden usar para medir la velocidad o la cantidad de entrada de iones de sodio a través de un canal. Este tipo de ensayo proporciona un contenido de información muy alto sobre posibles bloqueadores de canales. El ensayo es funcional y mediría directamente el influjo de Na⁺. CoroNa Red, SBFI y/o verde de
15 sodio (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) se pueden usar para medir el influjo de Na; todos son tintes sensibles al Na. Se pueden utilizar en combinación con el instrumento FLIPR. El uso de estos tintes en una pantalla no se ha descrito previamente en la literatura. Los tintes de calcio también pueden tener potencial en este formato.

En otro ensayo, se utilizan sensores de voltaje basados en FRET para medir la
20 capacidad de un compuesto de prueba para bloquear directamente el influjo de Na. Los sistemas HTS disponibles comercialmente incluyen el sistema VIPR[™] II FRET (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, una división de Vertex Pharmaceuticals, Inc.) que puede usarse junto con tintes FRET, también disponibles de Aurora Biosciences. Este ensayo mide las respuestas de menos de un segundo a
25 los cambios de voltaje. No se requiere un modificador de la función del canal. El ensayo mide la despolarización y las hiperpolarizaciones y proporciona resultados radiométricos para la cuantificación. Una versión MTS algo menos costosa de este ensayo emplea FLEXstation[™] (Molecular Devices Corporation) junto con tintes FRET de Aurora Biosciences. Otros métodos de ensayo de los compuestos descritos en el
30 presente documento también se conocen fácilmente y están disponibles para los expertos en la técnica.

Estos resultados proporcionan la base para el análisis de la relación estructura-actividad (SAR) entre los compuestos de prueba y el canal de sodio. Ciertos
sustituyentes en la estructura del núcleo del compuesto de prueba tienden a
35 proporcionar compuestos inhibidores más potentes. El análisis de SAR es una de las

herramientas que los expertos en la técnica pueden emplear ahora para identificar realizaciones preferidas de los compuestos de la invención para su uso como agentes terapéuticos.

5 Los agentes moduladores así identificados se prueban luego en una variedad de modelos *in vivo* para determinar si son útiles en el tratamiento de la enfermedad o condición asociada con la actividad del canal de sodio de interés, preferiblemente $Na_v1.6$, con eventos adversos mínimos. Los ensayos descritos a continuación en la Sección de Ensayos Biológicos son útiles para evaluar la actividad biológica de los presentes compuestos.

10 Normalmente, la eficacia de un compuesto de la invención se expresa por su valor IC_{50} ("Concentración inhibidora - 50%"), que es la medida de la cantidad de compuesto necesaria para lograr una inhibición del 50% de la actividad del canal de sodio objetivo sobre un período de tiempo específico. Por ejemplo, compuestos representativos de la presente invención han demostrado IC_{50} que van desde menos
15 de 100 nanomolar a menos de 10 micromolar en el ensayo electrofisiológico de pinza de voltaje de parche $Na_v1.6$ descrito en este documento.

En un uso alternativo de la invención, los compuestos de la invención se pueden usar en estudios *in vitro* o *in vivo* como agentes ejemplares con fines comparativos para encontrar otros compuestos también útiles en el tratamiento o la
20 protección de las diversas enfermedades descritas en este documento.

Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de $Na_v1.6$ en una muestra biológica o un mamífero, preferiblemente un ser humano, método que comprende administrar al mamífero, preferiblemente un ser humano, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula (I) o una composición
25 farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I). El término "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material biopsiado obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

30 La inhibición de la actividad de $Na_v1.6$ en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por los expertos en la técnica. Ejemplos de tales propósitos incluyen, pero no se limitan a, el estudio de los canales de iones sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de los canales de iones de sodio.

35 Los compuestos de la invención, como se establece anteriormente en el

Resumen de la Invención, como estereoisómeros, enantiómeros, tautómeros de los mismos o mezclas de los mismos, o sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y/o las composiciones farmacéuticas descritas en este documento que comprenden un excipiente farmacéuticamente aceptable y uno o más
5 compuestos de la invención, como se establece anteriormente en el Resumen de la Invención, como un estereoisómero, enantiómero o tautómero del mismo o mezclas de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, se puede usar en la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con la actividad del canal de sodio dependiente
10 de voltaje, preferiblemente la actividad de $Na_v1.6$, en un mamífero.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LA INVENCION Y ADMINISTRACION

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que contiene los compuestos de la invención descritos en este documento. En una realización, la presente invención se refiere a una composición que comprende
15 compuestos de la invención en un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable y en una cantidad eficaz para modular, preferiblemente inhibir el flujo de iones a través de un canal de sodio dependiente de voltaje para tratar enfermedades mediadas por canales de sodio, tales como epilepsia y/o trastorno de ataque
epiléptico, cuando se administra a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más
20 preferiblemente un paciente humano.

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes para servir utilidades similares. Las composiciones
25 farmacéuticas de la invención se pueden preparar combinando un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y se puede formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas, líquidas o gaseosas, tales como tabletas, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas y aerosoles. Las
30 vías típicas de administración de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, por inhalación, parenteral, sublingual, rectal, vaginal e intranasal. El término "parenteral" como se usa en este documento incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan
35 para permitir que los ingredientes activos contenidos en ellas estén biodisponibles tras

la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente toman la forma de una o más unidades de dosificación, donde, por ejemplo, una tableta puede ser una sola unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos actuales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, ver *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición a administrar contendrá, en cualquier caso, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente también contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, que incluye cualquier diluyente o excipiente adecuado, que incluye cualquier agente farmacéutico que no induzca por sí mismo la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que recibe la composición y que se puede administrar sin toxicidad indebida. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol y similares. En REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual) se presenta una discusión exhaustiva de vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma sólida o líquida. En un aspecto, el (los) vehículo (s) son partículas, de modo que las composiciones están, por ejemplo, en forma de tabletas o polvo. El vehículo o vehículos pueden ser líquidos, siendo las composiciones, por ejemplo, un jarabe oral, un líquido inyectable o un aerosol, que es útil, por ejemplo, en la administración por inhalación.

Cuando se destina a la administración oral, la composición farmacéutica se encuentra preferentemente en forma sólida o líquida, donde las formas semisólida, semilíquida, de suspensión y de gel se incluyen dentro de las formas consideradas aquí como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para administración oral, la composición farmacéutica se puede formular en forma de polvo, gránulo, tableta comprimida, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o forma similar. Una composición sólida de este tipo contendrá típicamente uno o más diluyentes inertes o vehículos comestibles.

Además, pueden estar presentes uno o más de los siguientes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes desintegrantes tales como ácido algínico, alginato de sodio, Primogel, almidón de maíz y similares;

5 lubricantes como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes como el dióxido de silicio coloidal; agentes edulcorantes como la sacarosa o la sacarina; un agente saborizante como la menta, el salicilato de metilo o el saborizante de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de cápsula, por ejemplo,

10 una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en forma de líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para administración mediante inyección, como dos ejemplos.

15 Cuando se destina a la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a administrarse mediante inyección, se pueden incluir uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador

20 y agente isotónico.

Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otra forma similar, pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio

25 isotónico, aceites fijos tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como solvente o medio de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones como acetatos, citratos o

30 fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

35 Una composición farmacéutica líquida de la invención destinada a

administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención tal que se obtenga una dosis adecuada. Normalmente, esta cantidad es al menos el 0,01% de un compuesto de la invención en la composición. Cuando esté destinada a la administración oral, esta cantidad se puede variar entre 0,1 y aproximadamente 70% del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen entre aproximadamente un 4% y aproximadamente un 50% del compuesto de la invención. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferidas según la presente invención se preparan de manera que una unidad de dosificación parenteral contenga entre 0,01 y 10% en peso del compuesto antes de la dilución de la invención.

La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración tópica, en cuyo caso el vehículo puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizadores. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si está destinada a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración rectal, en forma, por ejemplo, de un supositorio, que se derretirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

La composición farmacéutica de la invención puede incluir varios materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que formen una cubierta de revestimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de revestimiento son típicamente inertes y pueden seleccionarse, por ejemplo, de azúcar, goma laca y otros agentes de revestimiento entérico. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden envolver en una cápsula de gelatina.

La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede

incluir un agente que se una al compuesto de la invención y, por lo tanto, ayude a la administración del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que se pueden administrar como aerosol. El término aerosol se usa para designar una variedad de sistemas que van desde los de naturaleza coloidal hasta sistemas que consisten en paquetes presurizados. La administración puede ser mediante un gas licuado o comprimido o mediante un sistema de bomba adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de los compuestos de la invención se pueden administrar en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos para administrar el ingrediente o los ingredientes activos. La entrega del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas, subcontenedores y similares, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la técnica, sin una experimentación excesiva, puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante una metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, se puede preparar una composición farmacéutica destinada a administrarse mediante inyección combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril para formar una solución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan de forma no covalente con el compuesto de la invención para facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de suministro acuoso.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz, que variará dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el modo y el momento de la administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección particular; y el sujeto sometido a terapia. Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, 0,07 mg) a aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 g); preferiblemente, una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 0,7 mg) a aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 g); más preferiblemente, una dosis terapéuticamente eficaz es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a

aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 g).

Los rangos de dosis eficaces proporcionados en este documento no pretenden ser limitantes y representan rangos de dosis preferidos. Sin embargo, la dosis más preferida se adaptará al sujeto individual, como entenderá y determinará un experto en la materia (véase, por ejemplo, Berkow *et al.*, eds., *The Merck Manual*, 19th edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 2011; Brunton *et al.* eds., *Goodman and Cilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th edition, McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci *al.*, eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, current edition, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

La dosis total requerida para cada tratamiento puede administrarse en múltiples dosis o en una sola dosis durante el transcurso del día, si se desea. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosis se incrementa en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. El compuesto o composición farmacéutica de diagnóstico se puede administrar solo o junto con otros diagnósticos y/o productos farmacéuticos dirigidos a la patología, o dirigidos a otros síntomas de la patología. Los destinatarios de la administración de compuestos y/o composiciones de la invención pueden ser cualquier animal vertebrado, como mamíferos. Entre los mamíferos, los destinatarios preferidos son los mamíferos de las órdenes Primates (incluidos humanos, simios y monos), Arteriodactyla (incluidos caballos, cabras, vacas, ovejas, cerdos), Rodenta (incluidos ratones, ratas y hámsteres), Lagamorpha (incluidos conejos). y Carnivora (incluidos gatos y perros). Entre las aves, los destinatarios preferidos son pavos, pollos y otros miembros del mismo orden. Los destinatarios más preferidos son los humanos.

Para aplicaciones tópicas, se prefiere administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica según la invención al área diana, por ejemplo, superficies de la piel, membranas mucosas y similares, que están adyacentes a las neuronas periféricas que se van a tratar. Esta cantidad generalmente variará de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1 g de un compuesto de la invención por aplicación, dependiendo del área a tratar, si el uso es diagnóstico, profiláctico o terapéutico, la gravedad de los síntomas y la naturaleza del vehículo tópico empleado. Una preparación tópica preferida es una pomada, en la que se

utilizan de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50 mg de ingrediente activo por cc de base de pomada. La composición farmacéutica se puede formular como composiciones transdérmicas o dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales composiciones incluyen, por ejemplo, un soporte, un depósito de compuesto activo, una membrana de control, un revestimiento y un adhesivo de contacto. Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar suministro pulsátil continuo o bajo demanda de los compuestos de la presente invención según se desee.

Las composiciones de la invención pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de administración de fármacos de liberación controlada incluyen sistemas de bomba osmótica y sistemas de disolución que contienen depósitos recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en la patente de EE.UU. Nos. 3.845.770 y 4.326.525 y en P. J. Kuzma *et al.*, *Regional Anesthesia* 22 (6): 543-551 (1997), todos los cuales se incorporan aquí como referencia.

Las composiciones de la invención también pueden administrarse a través de sistemas de administración de fármacos intranasales para terapias médicas locales, sistémicas y de nariz a cerebro. Los expertos en la técnica conocen la tecnología de dispersión de partículas controladas (CPD)TM, los tradicionales frascos de pulverización nasal, inhaladores o nebulizadores que proporcionan una administración local y sistémica eficaz de fármacos dirigidos a la región olfativa y los senos paranasales.

La invención también se refiere a un dispositivo de administración de fármaco de núcleo o cubierta intravaginal adecuado para la administración a la hembra humana o animal. El dispositivo puede estar compuesto por el ingrediente farmacéutico activo en una matriz polimérica, rodeado por una funda y capaz de liberar el compuesto en un patrón de orden sustancialmente cero a diario similar a los dispositivos utilizados para aplicar testosterona como se describe en la Solicitud de Patente Publicada PCT. No. WO 98/50016.

Los métodos actuales para la administración ocular incluyen la administración tópica (gotas para los ojos), inyecciones subconjuntivales, inyecciones perioculares, inyecciones intravítreas, implantes quirúrgicos y iontoforesis (utiliza una pequeña corriente eléctrica para transportar fármacos ionizados hacia y a través de los tejidos

corporales). Los expertos en la técnica combinarían los excipientes más adecuados con el compuesto para una administración intraocular segura y eficaz.

La ruta más adecuada dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección que se esté tratando. Los expertos en la técnica también están familiarizados con la determinación de métodos de administración (por ejemplo, oral, intravenosa, 5 inhalación, subcutánea, rectal, etc.), formas de dosificación, excipientes farmacéuticos adecuados y otros asuntos relevantes para la administración de los compuestos a un sujeto en necesidad del mismo.

TERAPIA DE COMBINACIÓN

10 Los compuestos de la invención pueden combinarse de forma útil con uno o más compuestos de la invención o uno o más de otros agentes terapéuticos o como cualquier combinación de los mismos, en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con la actividad del canal de sodio dependiente de voltaje. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente, secuencialmente o 15 por separado en combinación con otros agentes terapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a:

- Analgésicos opiáceos, por ejemplo, morfina, heroína, cocaína, oximorfina, levorfanol, levalorfanol, oxicodona, codeína, dihidrocodeína, propoxifeno, nalmefeno, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, meripidina, metadona, nalorfina, nuprenalfina, 20 nuprentrexina, nuprentrexina, pentazocina;

- Analgésicos no opiáceos, por ejemplo, acetaminofeno, salicilatos (por ejemplo, aspirina);

- Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, ketoprofeno, celecoxib, diclofenaco, diflusinal, 25 etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina y zomepiracina;

- anticonvulsivos, por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, 30 valproato, topiramato, gabapentina y pregabalina;

- antidepresivos como los antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, amitriptilina, clomipramina, despramina, imipramina y nortriptilina;

- Inhibidores selectivos de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib y lumiracoxib;

- alfa-adrenérgicos, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo y 4-amino-6,7-dimetoxi-2- (5-metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2- il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- sedantes barbitúricos, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metabital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal y tiopental;
- antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, (α R, 9R)-7- [3,5-bis (trifluorometil) bencil]- 8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5- (4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g] [1,7]-naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5 - [[2R, 3S) -2-[(1R)-1- [3,5-bis (trifluorometilfenil) etoxi-3- (4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2 -dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino] -2-fenilpiperidina (2S,3S);
- analgésicos de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- inhibidores de la recaptación de serotonina, por ejemplo, paroxetina, sertralina, norfluoxetina (metabolito desmetil fluoxetina), metabolito demetilsertralina, 3 fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d, l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina, trazodona y fluoxetina;
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), por ejemplo, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito del bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®)), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina, y venlafaxina duloxetina neurolépticos sedantes/ansiolíticos;
- inhibidores duales de la recaptación de serotonina-noradrenalina, como venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- inhibidores de la acetilcolinesterasa como donepezil;
- Antagonistas de 5-HT₃ como ondansetrón;
- antagonistas del receptor metabotrópico de glutamato (mGluR);
- anestésicos locales como mexiletina y lidocaína;
- corticosteroide como dexametasona;
- antiarrítmicos, por ejemplo, mexiletina y fenitoína;
- antagonistas muscarínicos, por ejemplo, tolterodina, propiverina, cloruro de

- tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- cannabinoides;
 - agonistas del receptor vainilloide (por ejemplo, resiniferatoxina) o antagonistas (por ejemplo, capsazepina);
- 5 • sedantes, por ejemplo, glutetimida, meprobamato, metacualona y dicloralfenazona;
- ansiolíticos como las benzodiazepinas,
 - antidepresivos como mirtazapina,
 - agentes tópicos (por ejemplo, lidocaína, capsacina y resiniferotoxina);
- 10 • relajantes musculares como benzodiazepinas, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol y orfenadina;
- antihistamínicos o antagonistas H1;
 - antagonistas del receptor de NMDA;
 - Agonistas/antagonistas del receptor 5-HT;
- 15 • inhibidores de PDEV;
- Tramadol®;
 - analgésicos colinérgicos (nicotínicos);
 - ligandos alfa-2-delta;
 - antagonistas del subtipo de prostaglandina E2;
- 20 • antagonistas del leucotrieno B4;
- Inhibidores de la 5-lipoxigenasa; y
 - Antagonistas de 5-HT₃.

Como se usa en el presente documento, "combinación" se refiere a cualquier mezcla o permutación de uno o más compuestos de la invención y uno o más de otros compuestos de la invención o uno o más agentes terapéuticos adicionales. A menos que el contexto aclare lo contrario, la "combinación" puede incluir la administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos. A menos que el contexto aclare lo contrario, la "combinación" puede incluir formas de dosificación de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto aclare lo contrario, la "combinación" puede incluir vías de administración de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. A menos que el contexto aclare lo contrario, la "combinación" puede incluir formulaciones de un compuesto de la invención con otro agente terapéutico. Las formas de dosificación, vías de administración y composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, las descritas en el presente documento.

KITS DE PARTES

La presente invención también proporciona kits que contienen una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de la invención. El kit también incluye instrucciones para el uso de la composición farmacéutica para inhibir la actividad de los canales de sodio dependientes de voltaje, preferiblemente $Na_v1.6$, para el tratamiento de la epilepsia, así como otras utilidades como se describe en este documento. Preferiblemente, un paquete comercial contendrá una o más dosis unitarias de la composición farmacéutica. Por ejemplo, tal dosis unitaria puede ser una cantidad suficiente para la preparación de una inyección intravenosa. Será evidente para los expertos en la técnica que los compuestos que son sensibles a la luz y/o al aire pueden requerir un envasado y/o formulación especiales. Por ejemplo, se pueden usar envases que sean opacos a la luz y/o sellados contra el contacto con el aire ambiente y/o formulados con revestimientos o excipientes adecuados.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los siguientes esquemas de reacción ilustran métodos para preparar compuestos de esta invención, es decir, compuestos de fórmula (I), como estereoisómeros, enantiómeros o tautómeros individuales de los mismos o mezclas de los mismos; o como sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos

También se entiende que un experto en la técnica podría preparar los compuestos de la invención mediante métodos similares o mediante métodos

conocidos por un experto en la técnica. También se entiende que un experto en la técnica podría preparar de una manera similar a la que se describe a continuación, otros compuestos de la invención no ilustrados específicamente a continuación utilizando los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según sea necesario. También se entiende que las transformaciones de grupos funcionales simples (ver, por ejemplo, Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd edition (Wiley, 1999) se pueden efectuar mediante métodos conocidos por un experto en la técnica. En general, los componentes de partida se pueden obtener de fuentes tales como Sigma Aldrich, Combi-Blocks, Oakwood Chemicals, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI y Fluorochem USA, etc. o sintetizadas de acuerdo con fuentes conocidas por los expertos en la técnica (ver, por ejemplo, Smith, M.B. and J. March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th edition (Wiley, 2007)) o preparado como se describe en el presente documento.

También se entiende que en la siguiente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

Los expertos en la técnica también apreciarán que en el proceso descrito a continuación, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen ácido hidroxilo, amino, mercapto y carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (por ejemplo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxycarbonilo y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen C-(O)-R "(donde R" es alquilo, arilo o aralquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para el ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

Los grupos protectores se pueden agregar o eliminar de acuerdo con técnicas estándar, que son conocidas por los expertos en la técnica y como se describen en el presente documento.

El uso de grupos protectores se describe en detalle en Greene, T.W. and P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (latest edition), Wiley. El grupo protector también puede ser una resina polimérica tal como una resina de Wang o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque dichos derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero y luego metabolizarse en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente
5 activos. Por tanto, tales derivados pueden describirse como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención están incluidos dentro del alcance de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener al menos un átomo de carbono asimétrico y, por tanto, pueden existir como racematos, enantiómeros y/o
10 diastereoisómeros. Pueden prepararse enantiómeros o diastereoisómeros específicos utilizando el material de partida quiral apropiado. Alternativamente, las mezclas diastereoisoméricas o mezclas racémicas de compuestos de fórmula (I) pueden resolverse en sus respectivos enantiómeros o diastereoisómeros. Los métodos para la resolución de mezclas diastereoisoméricas o mezclas racémicas de los compuestos
15 de fórmula (I), como se describe en este documento, o intermedios preparados en este documento, son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, E.L. Eliel and S.H. Wilen, in *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994; Capítulo 7, y referencias allí citadas). Procesos adecuados como cristalización (por ejemplo, Cristalización preferencial, cristalización preferencial en presencia de
20 aditivos), transformación asimétrica de racematos, separación química (por ejemplo, Formación y separación de diastereómeros como mezclas de sales diastereoisómeras o el uso de otros agentes de resolución; separación mediante complejos y compuestos de inclusión), resolución cinética (por ejemplo, con catalizador de tartrato de titanio), resolución enzimática (por ejemplo, mediada por lipasa) y separación cromatográfica
25 (por ejemplo, HPLC con fase estacionaria quiral y/o con tecnología de lecho móvil simulado, o cromatografía de fluidos supercríticos y técnicas relacionadas) son algunos de los ejemplos que pueden aplicarse (véase, por ejemplo, T.J. Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872).

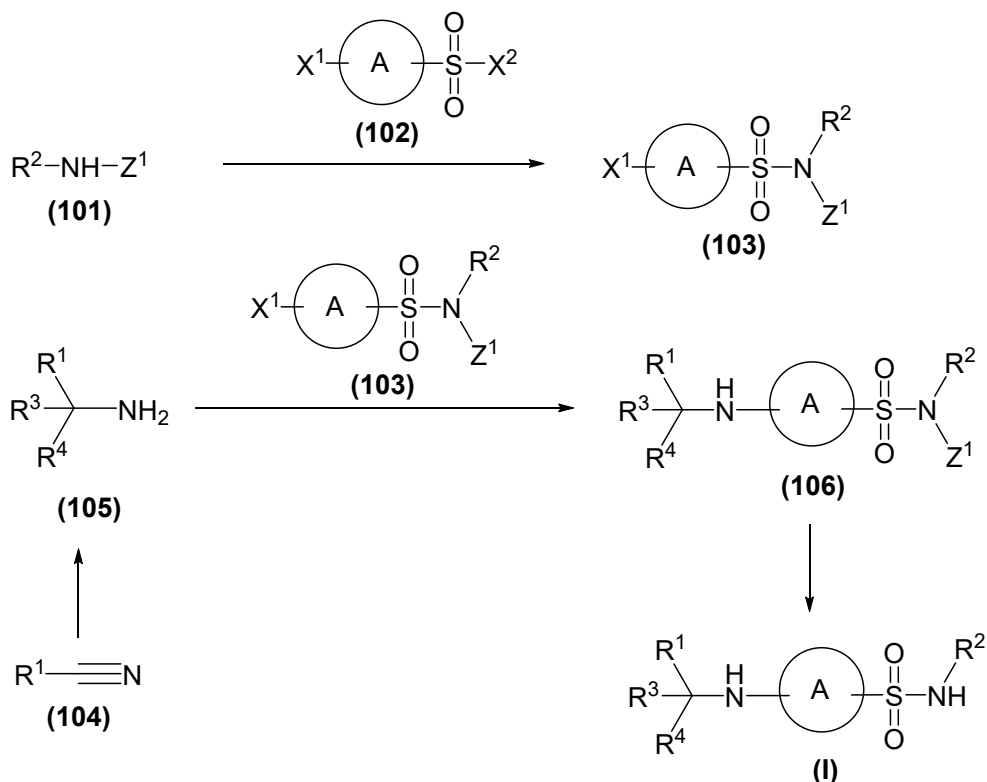
Preparation of Compounds of Formula (I)

30 En general, los compuestos de fórmula (I), como se describe anteriormente en el Resumen de la invención, se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general

descrito a continuación en Esquema de reacción 1 donde , R¹, R², R³ y R⁴ son como se describieron anteriormente en el Resumen de la Invención para los

compuestos de fórmula (I), X^1 y X^2 son, en cada caso, independientemente bromo, cloro o flúor y Z^1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitarse a, *terc*-butiloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



5

Los compuestos de fórmulas (101), (102), (103), (104), (105) y (106) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos descritos en este documento. En general, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se describe anteriormente en el Esquema de reacción 1 como sigue:

10

El compuesto de fórmula (101) se hace reaccionar con el compuesto de haluro de sulfonilo de fórmula (102) en condiciones de reacción estándar, tales como, pero sin limitarse a, el uso de un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base, tal como, pero sin limitarse a, bis(trimetilsilil)amida de litio o hidruro de sodio, a una temperatura entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 minutos a 18 horas para producir el compuesto de fórmula (103).

15

Además, en el caso de que Z^1 sea un grupo protector de amina (por ejemplo, *terc*-butiloxicarbonilo) y se desee un grupo protector alternativo, Z^1 se puede eliminar

usando un ácido, tal como, pero no limitado a, ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico polar, tales como, pero sin limitarse a, diclorometano a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente durante entre 30 minutos y 5 horas. A continuación, se puede añadir un grupo protector alternativo al compuesto resultante añadiendo un
5 disolvente aprótico polar, como, entre otros, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido en presencia de una base, como, pero sin limitarse a, bicarbonato de sodio y un precursor de grupo protector adecuado, tal como, pero sin limitarse a, cloruro de 4-metoxibencilo a una temperatura entre 0°C y 65°C durante entre 30 minutos y 5 horas. El compuesto resultante de fórmula (103) puede usarse en los siguientes pasos de la
10 síntesis.

A continuación, el compuesto de fórmula (103) se acopla con el compuesto de amina (105) usando un disolvente aprótico polar, tal como, pero sin limitarse a, dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida, usando una base, tal como, pero sin limitarse a, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina o bis(trimetilsilil)amida de potasio o carbonato
15 de potasio, a una temperatura de entre 0°C y 130°C, durante aproximadamente 30 minutos a 24 horas para producir el compuesto de fórmula (106).

En paralelo, y si es necesario para sintetizar el compuesto de fórmula (105), el compuesto de nitrilo (104) se convierte en el compuesto de amina de fórmula (105) en condiciones de reacción de hidrogenación catalítica estándar, tales como, pero sin
20 limitarse a, usando un disolvente polar, tales como, pero no limitado a, metanol, etanol y/o agua, en presencia de una solución básica, tal como, pero no limitado a, solución concentrada de hidróxido de amonio, usando un catalizador, tal como, pero no limitado a, Raney-Níquel, en presencia de un reductor, tal como, pero sin limitarse a, gas H₂ a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y temperatura ambiente durante
25 aproximadamente 30 minutos a 72 horas. Alternativamente, en ciertos casos, la hidrogenación catalítica puede realizarse en ausencia de la base.

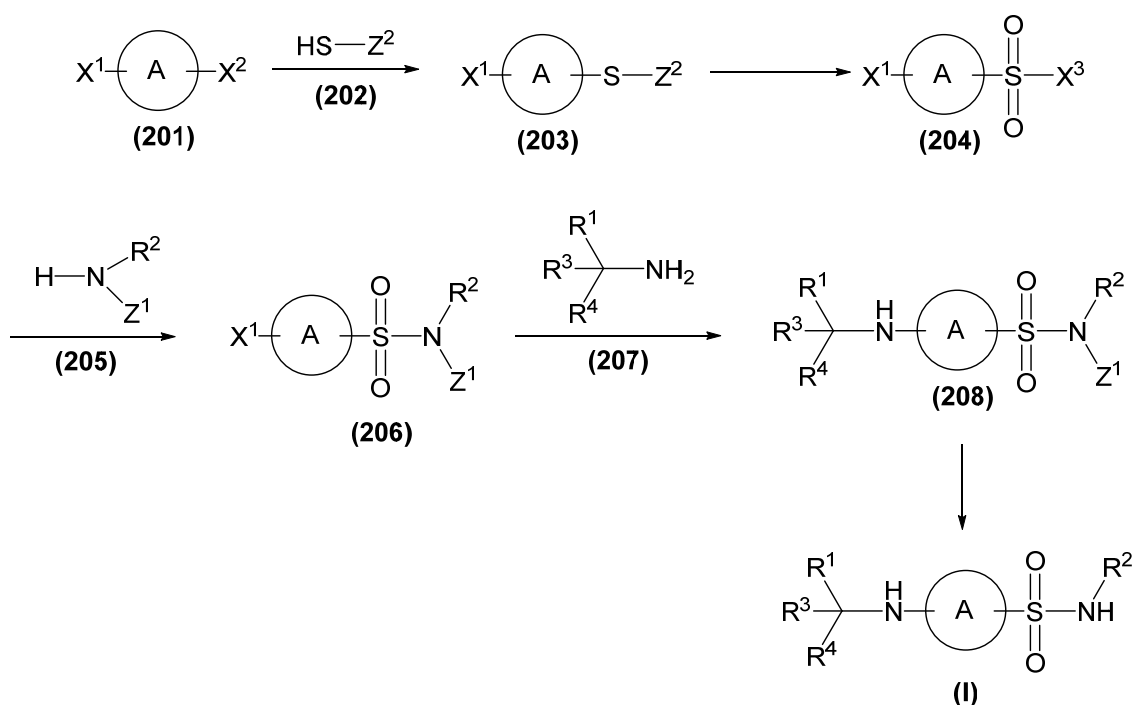
El compuesto de fórmula (106) se trata con un ácido, tal como, pero no limitado a, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un solvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, diclorometano a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C.
30 y temperatura ambiente para generar un compuesto de fórmula (I), que puede aislarse de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar (por ejemplo, HPLC, cromatografía en columna).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), como se describe anteriormente en el Resumen de la invención, se pueden sintetizar siguiendo el
35 procedimiento general descrito a continuación en el Esquema de reacción 2 donde



5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se describe anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I), X^1 es bromo, cloro o yodo, X^2 y X^3 son, en cada caso, independientemente bromo, cloro o flúor, Z^1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, pero no limitado a, *terc*-butiloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo y Z^2 es un grupo protector de tiol, por ejemplo, pero no limitado a, bencilo :

ESQUEMA DE REACCIÓN 2



10 Los compuestos de fórmulas (201), (202), (203), (204), (205), (206), (207) y (208) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la materia. art o por métodos descritos en este documento. En general, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se describe anteriormente en el Esquema de reacción 2 como sigue:

15 El compuesto de fórmula (201) se hace reaccionar con el compuesto de tiol de fórmula (202) en condiciones estándar de reacción de acoplamiento de tiol, tales como, pero no limitado a, el uso de un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, en presencia de una base, tal como, pero sin limitarse a, hidruro de sodio, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 minutos a 12 horas para generar un

20 compuesto de fórmula de fórmula (203).

A continuación, el compuesto de fórmula de fórmula (203) se puede tratar en un disolvente prótico polar o sistema disolvente, como, entre otros, acetonitrilo/agua/ácido acético, usando un oxidante, como, pero limitado a, 1, 3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína) a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente para generar el compuesto de fórmula (204).

El compuesto de fórmula (204) se hace reaccionar con el compuesto de amina de fórmula (205) en un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, *N,N*-dimetilformamida, usando una base, tal como, pero no limitado a, hidruro de sodio, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante entre 30 minutos y 2 horas para generar el compuesto de fórmula (206).

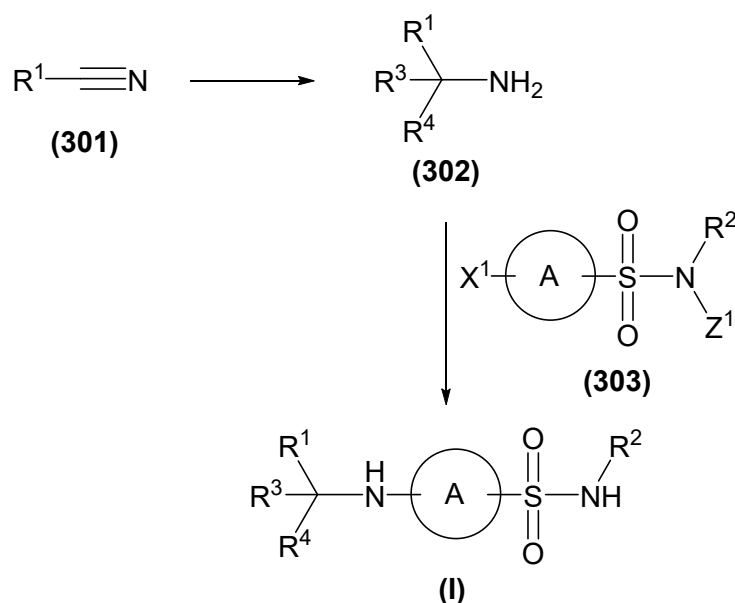
El compuesto de fórmula (206) se hace reaccionar con el compuesto de amina de fórmula (207) usando un disolvente tal como, pero no limitado a, tolueno, una base, tal como, pero no limitado a, carbonato de cesio, un catalizador de paladio, tal como, pero no limitado a, bis(dibencilidenoacetona)paladio (0), y un compuesto organofosforado, tal como, pero no limitado a, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno a una temperatura de entre temperatura ambiente y 100 °C por entre 30 minutos y 12 horas.

El compuesto de fórmula (208) se trata con un ácido, como, entre otros, cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en un disolvente, como, entre otros, acetato de etilo o diclorometano a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y temperatura ambiente para generar un compuesto de fórmula (I), que puede aislarse de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar (por ejemplo, HPLC, cromatografía en columna).

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), como se describe anteriormente en el Resumen de la invención, se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito a continuación en el Esquema de reacción 3 donde

, R¹, R², R³ y R⁴ son como se describieron anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I), X¹ es bromo, cloro o yodo, y Z¹ es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitación a, *tert*-butiloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



El compuesto de fórmulas (301), (302) y (303) se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos descritos en este documento. En general, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se describe anteriormente en el Esquema de reacción 3 como sigue:

El compuesto de nitrilo de fórmula (301) convertido en compuesto de amina de fórmula (302) en condiciones de reacción de hidrogenación catalítica estándar, tales como, pero no limitado a, usar un solvente polar, tal como, pero no limitado a, metanol, en presencia de una solución básica, tal como, pero sin limitarse a, solución concentrada de hidróxido de amonio, usando un catalizador, tal como, entre otros, Níquel Raney, en presencia de un reductor, tal como, pero no limitado a, gas H₂ a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 12 horas para producir un compuesto de fórmula (302).

El compuesto de fórmula (302) se hace reaccionar con el compuesto de sulfonamida (303) en un disolvente anhidro como, pero no limitado a, dioxano, 2-metilbutan-2-ol o tetrahidrofurano, usando un catalizador, como, pero no limitado a, cloro (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) o [(2-di -terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) metanosulfonato, en presencia de una base, como, por ejemplo, *terc*-butóxido de sodio a una temperatura entre la temperatura ambiente y 90 °C durante 30 minutos a 12 horas para generar un compuesto de fórmula (I), que puede aislarse de la mezcla de reacción por técnicas estándar.

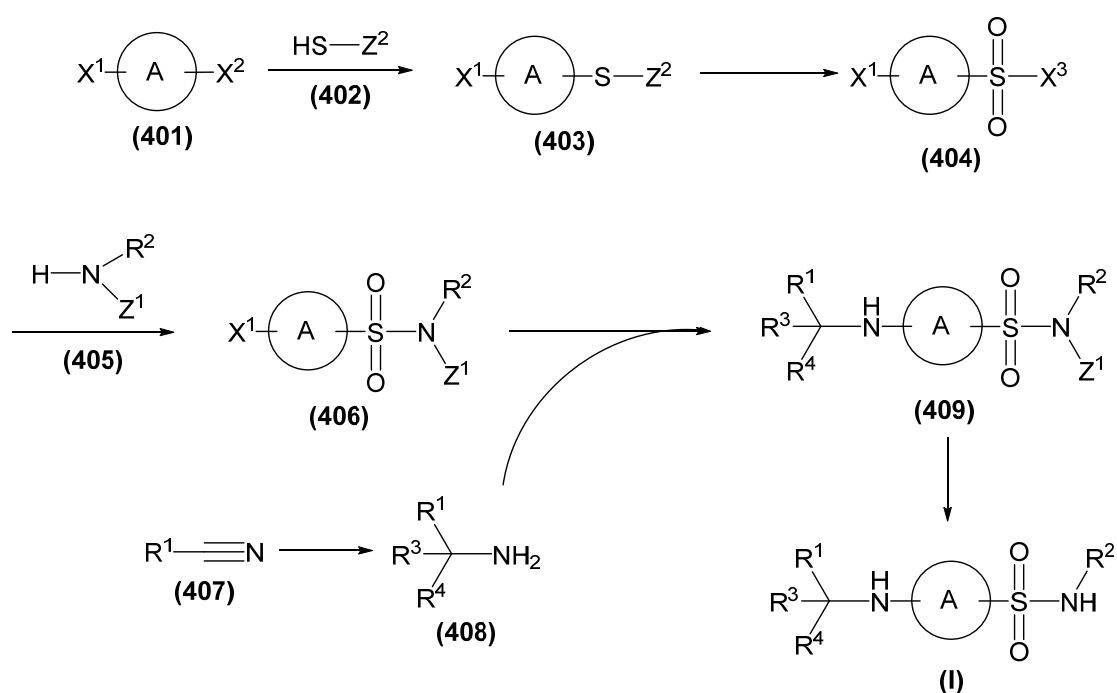
Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), como se describe

anteriormente en el Resumen de la invención, se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito a continuación en el Esquema de reacción 4 donde



, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son como se describen anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I), X^1 es flúor, cloro o bromo, X^2 y X^3 son, en cada caso, independientemente bromo, cloro o yodo, Z^1 es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitarse a, *tert*-butiloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo, y Z^2 es un grupo protector de tiol, por ejemplo, pero no limitado a, bencilo :

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



El compuesto de fórmulas (401), (402), (403), (404), (405), (406), (407), (408) y (409) se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la materia. art o por métodos descritos en este documento. En general, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se describe anteriormente en el Esquema de reacción 4 como sigue:

El compuesto de fórmula (401) se hace reaccionar con el compuesto tiol de fórmula (402) en condiciones de reacción estándar, tales como, pero no limitado a, el uso de un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, dioxano, en presencia de una base, tal como, pero no limitado a, *N,N*-diisopropiletilamina, usando un compuesto organofosforado, tal como, pero no limitado a, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y un catalizador de paladio, tales como, pero sin limitarse a,

tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y reflujo, durante aproximadamente 30 minutos a 20 horas para generar el compuesto de fórmula (403).

5 A continuación, el compuesto de fórmula (403) se puede tratar en un disolvente o sistema disolvente prótico polar, como, entre otros, acetonitrilo/agua/ácido acético, usando un oxidante, como, pero limitado a, 1,3- dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína) a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y temperatura ambiente para generar el compuesto de fórmula (404).

10 El compuesto de fórmula (404) se hace reaccionar con el compuesto de amina de fórmula (405) en un disolvente aprótico polar, tal como, pero sin limitarse a, tetrahidrofurano, usando una base, tal como, pero sin limitarse a, bis(trimetilsilil)amida de litio, a una temperatura de entre -78 °C durante entre 30 minutos y 18 horas para generar el compuesto de fórmula (406).

15 Además, en el caso de que Z¹ sea un grupo protector de amina (por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo) y se desee un grupo protector alternativo, Z¹ se puede eliminar usando un ácido, tal como, pero no limitado a, ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico polar, tales como, pero sin limitarse a, diclorometano a una temperatura de entre 0°C y temperatura ambiente durante entre 30 minutos y 5 horas. A continuación, se puede añadir un grupo protector alternativo al compuesto resultante añadiendo un disolvente aprótico polar, como, entre otros, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido en presencia de una base, como, pero sin limitarse a, bicarbonato de sodio y un precursor de grupo protector adecuado, tal como, pero sin limitarse a, cloruro de 4-
20 metoxibencilo a una temperatura entre 0 °C y 65 °C durante entre 30 minutos y 5 horas. El compuesto resultante de fórmula (406) se puede usar en los siguientes pasos de la síntesis.

Paralelamente, y si es necesario para sintetizar el compuesto de fórmula (408), el compuesto de nitrilo de fórmula (407) se convierte en el compuesto de amina de fórmula (408) en condiciones de reacción de hidrogenación catalítica estándar, tales como, entre otras, el uso de un solvente, tal como, pero no limitado a, metanol, etanol y/o agua, en presencia de una solución básica, tal como, pero no limitado a, solución concentrada de hidróxido de amonio, usando un catalizador, tal como, pero no limitado a, Níquel Raney, en presencia de un reductor, tal como, pero sin limitarse a, gas H₂ a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y temperatura ambiente durante
30 aproximadamente 30 minutos a 72 horas. Alternativamente, en ciertos casos, la
35

hidrogenación catalítica puede realizarse en ausencia de la base.

El compuesto de fórmula (406) se hace reaccionar con el compuesto de amina de fórmula (408) usando un disolvente como, pero no limitado a, dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida y una base, como, pero no limitado a, *N,N*-diisopropiletilamina o
5 carbonato de potasio a una temperatura entre la temperatura ambiente y 130°C durante entre 30 minutos y 18 horas para producir el compuesto de fórmula (409).

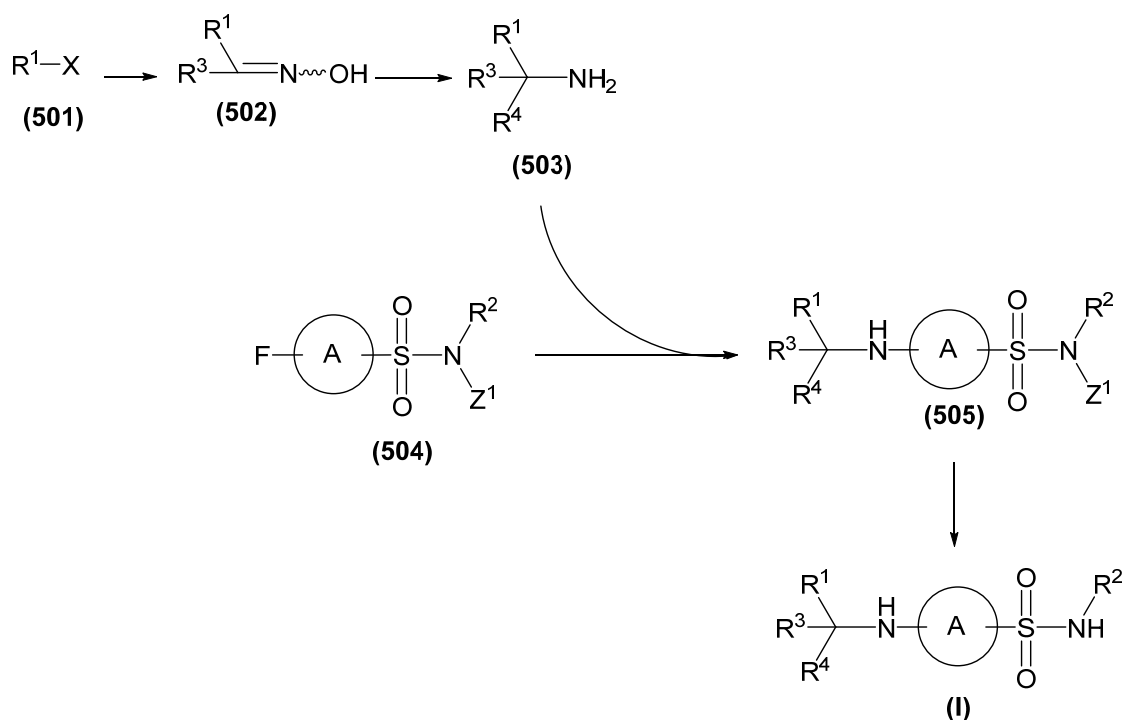
El compuesto (409) se trata con un ácido, tal como, pero no limitado a, ácido trifluoroacético en un solvente, tal como, pero no limitado a, diclorometano o 1,2-dicloroetano a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y reflujo durante entre
10 30 minutos y 18 horas para generar un compuesto de fórmula (I), que puede aislarse de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar.

En determinadas condiciones, el acoplamiento cruzado anterior de fórmulas (406) y (408) proporcionará un compuesto de fórmula (I) en lugar de un compuesto de fórmula (409). En estos casos, el compuesto de fórmula (I) puede aislarse de la
15 mezcla de reacción mediante técnicas estándar.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), como se describe anteriormente en el Resumen de la invención, se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito a continuación en el Esquema de reacción 5 donde

 , R¹, R², R³ y R⁴ son como se describen anteriormente en el Resumen de la
20 Invención para compuestos de fórmula (I), X es bromo, cloro o yodo y Z¹ es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitarse a, *tert*-butiloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



Los compuestos de fórmulas (501), (502), (503), (504) y (505) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos descritos en este documento. En general, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se describe anteriormente en el Esquema de reacción 5 como sigue:

El compuesto de fórmula (501) convertido en un compuesto de oxima de fórmula (502) en condiciones de reacción estándar, tales como, pero sin limitarse a, usar un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano, un reactivo de Grignard, tal como, pero sin limitarse a, cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio, un sustituto de aldehído, tal como, pero no limitado a, *N,N*-dimetilformamida, y una amina en un solvente prótico polar, tal como, pero no limitado a, hidrocloreuro de hidroxilamina en agua a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente, durante aproximadamente 1 a 16 horas para producir un compuesto de fórmula (502).

El compuesto de fórmula (502) se reduce con un hidruro tal como, pero sin limitarse a, hidruro de litio y aluminio, usando un disolvente, tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 minutos a 16 horas para generar un compuesto de fórmula (503).

El compuesto de fórmula (503) se hace reaccionar con el compuesto de

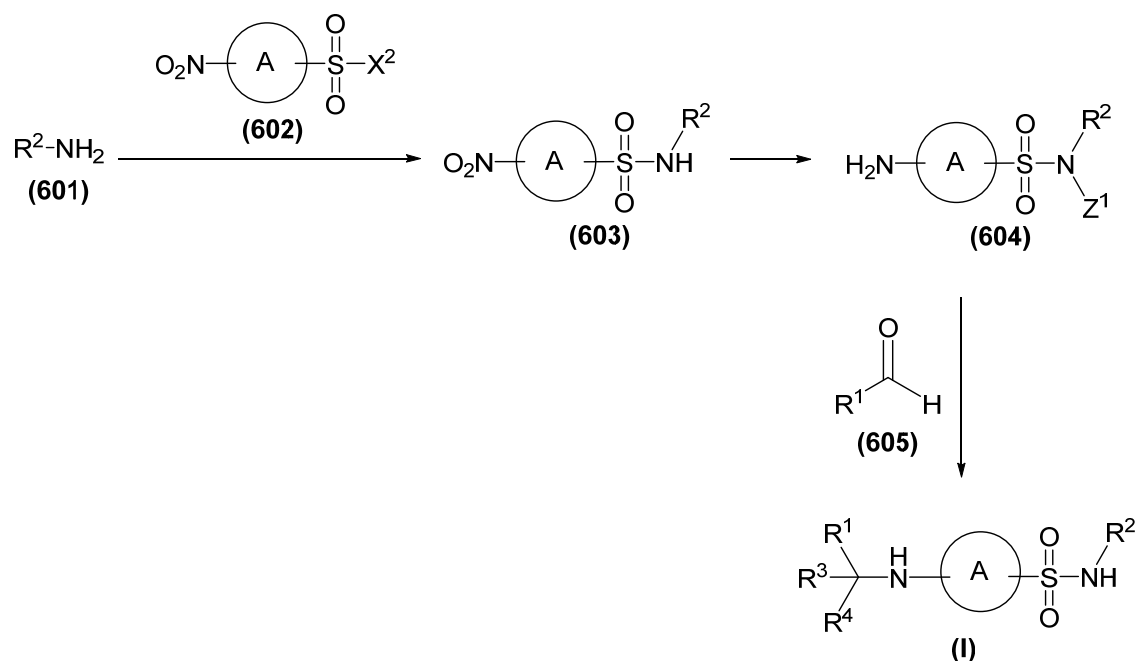
sulfonamida (504) en un disolvente anhidro tal como, pero no limitado a, dimetilsulfóxido o *N,N*-dimetilformamida, en presencia de una base, tal como, pero no limitado a, *N,N*-diisopropiletilamina a una temperatura entre la temperatura ambiente y 130 °C durante 30 minutos a 18 horas para generar un compuesto de fórmula (I), que puede aislarse de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar.

Alternativamente, cuando Z^1 es un grupo protector de amina como se muestra en el compuesto de fórmula (505), el grupo protector de amina se trata con un ácido, tal como, pero no limitado a, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente aprótico polar, tales como, pero sin limitarse a, diclorometano a una temperatura de entre aproximadamente 0 °C y la temperatura ambiente para generar un compuesto de fórmula (I), que puede aislarse de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I), como se describe anteriormente en el Resumen de la Invención, se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito a continuación en el Esquema de Reacción 6 donde R^3

y R^4 son cada uno hidrógeno y A , R^1 y R^2 son como se describen anteriormente en el Resumen de la Invención para compuestos de fórmula (I), X^2 es bromo, cloro o yodo, Z^1 es un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, pero no limitado a, terc-butiloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 6



Los compuestos de fórmulas (601), (602), (603), (604) y (605) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos descritos en el presente documento. En general, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se describe anteriormente en el Esquema de reacción 6 como sigue:

El compuesto de fórmula (601) se hace reaccionar con un compuesto de haluro de sulfonilo de fórmula (602), en condiciones de reacción estándar, tales como, pero sin limitarse a, el uso de un disolvente, tal como, pero no limitado a, diclorometano, en la presencia de una base, tal como, pero sin limitarse a, piridina, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 minutos a 72 horas para generar un compuesto de fórmula (603).

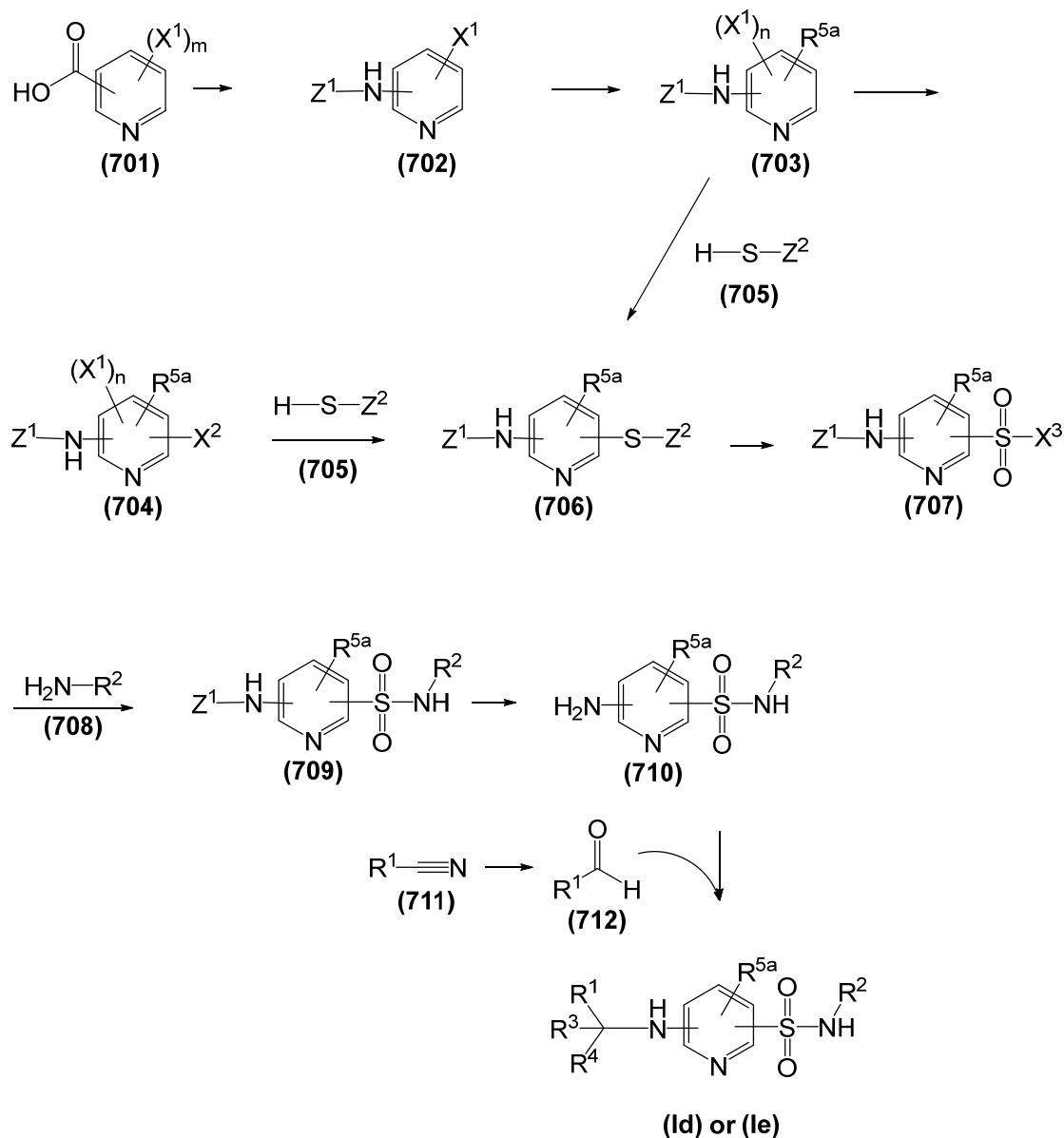
A continuación, el compuesto de fórmula (603) se puede tratar con, por ejemplo, pero sin limitarse a, un ácido, tal como, pero sin limitarse a, ácido acético, y un agente reductor, tal como, pero sin limitarse a, polvo de hierro, a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente y 60 °C para generar un compuesto de fórmula (604).

El compuesto de amina resultante de fórmula (604) se hace reaccionar con el compuesto de aldehído de fórmula (605) en condiciones estándar de aminación reductora, tales como, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de un ácido, tal como, pero no se limita a, ácido trifluoroacético y un hidruro, tal como, pero no limitado a, triacetoxiborohidruro de sodio a aproximadamente 0 °C a temperatura ambiente durante entre 30 minutos y 1 hora para generar un compuesto de fórmula (I), que se puede aislar de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar .

Los compuestos de fórmulas (Id) y (Ie), como se describe anteriormente en las Realizaciones de la Invención, son compuestos de fórmula (I), como se describe anteriormente en el Resumen de la Invención, y se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito a continuación en Esquema de reacción 7 donde n es 1 o 2, m es 1, 2 o 3, R³ y R⁴ son cada uno hidrógeno, R¹ y R² son como se describieron anteriormente en las Realizaciones de la invención para compuestos de fórmulas (Id) y (Ie), R^{5a} es alquilo, haloalquilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido, X¹, X² y X³ son, en cada caso, independientemente bromo, cloro o yodo, Z¹ es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitarse a, *terc*-butiloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo, y Z² es un grupo protector de

tiol, por ejemplo, pero sin limitarse a, bencilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN 7



5 Compuestos de fórmulas (701), (702), (703), (704), (705), (706), (707), (708), (709), (710), (711) y (712) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos descritos en el presente documento. En general, los compuestos de fórmula (I) se preparan como se describe anteriormente en el Esquema de reacción 7 como sigue:

10 El compuesto de ácido carboxílico de fórmula (701) se convierte en el

compuesto de amina protegida de fórmula (702) utilizando una mezcla de disolventes, como, entre otros, *tert*-butanol y tolueno y un compuesto de azida, como, entre otros, a difenilfosforilazida, a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente y 90°C, durante aproximadamente 30 minutos a 4 horas para generar un
5 compuesto de fórmula (702).

El compuesto de fórmula (702) se puede convertir en condiciones estándar de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura en un compuesto de fórmula (703) usando una mezcla de disolventes, como, entre otros, tolueno y agua, un compuesto de ácido borónico, como como, pero no limitado a, ácido metilborónico y una base, tal como,
10 pero no limitado a, fosfato de potasio tribásico en presencia de un catalizador de paladio, tal como, pero no limitado a, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) aducto de diclorometano, a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente y 100 °C, durante aproximadamente 30 minutos a 16 horas para generar un compuesto de fórmula (703).

El compuesto de (703) cuando n es 2 se hace reaccionar con el compuesto tiol de fórmula (705) en condiciones de reacción estándar, tales como, pero sin limitarse a, el uso de un disolvente aprótico polar, tal como, pero sin limitarse a, dioxano, en presencia de una base, tal como, pero no limitado a, *N,N*-diisopropiletilamina, usando un compuesto organofosforado, tal como, pero no limitado a, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-
20 dimetilxanteno, y un catalizador de paladio, tal como, pero sin limitarse a, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y reflujo, durante aproximadamente 30 minutos a 20 horas para generar el compuesto de fórmula (706).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (703) cuando n es 1 se halogena
25 para producir el intermedio de reacción (704) usando una mezcla de disolventes, como, entre otros, acetonitrilo y *N,N*-dimetilformamida, un bromocompuesto, como, pero sin limitarse a, *N*-bromosuccinimida, a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente y 80 °C, durante aproximadamente 30 minutos a 16 horas para generar un compuesto de fórmula (704), cuando luego se
30 puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (705) como se describió anteriormente para generar un compuesto de fórmula (706).

A continuación, el compuesto de fórmula de fórmula (706) se puede tratar en un disolvente prótico polar o sistema disolvente, como, entre otros, acetonitrilo/agua/ácido acético, usando un oxidante, como, pero limitado a, 1, 3-
35 dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (o 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína) a una

temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente para generar el compuesto de fórmula (707).

El compuesto de fórmula (707) se hace reaccionar con el compuesto de amina de fórmula (708) usando un disolvente básico, tal como, pero no limitado a, piridina, a una temperatura de entre 0 °C y temperatura ambiente durante entre 30 minutos y 16 horas. para generar el compuesto de fórmula (709).

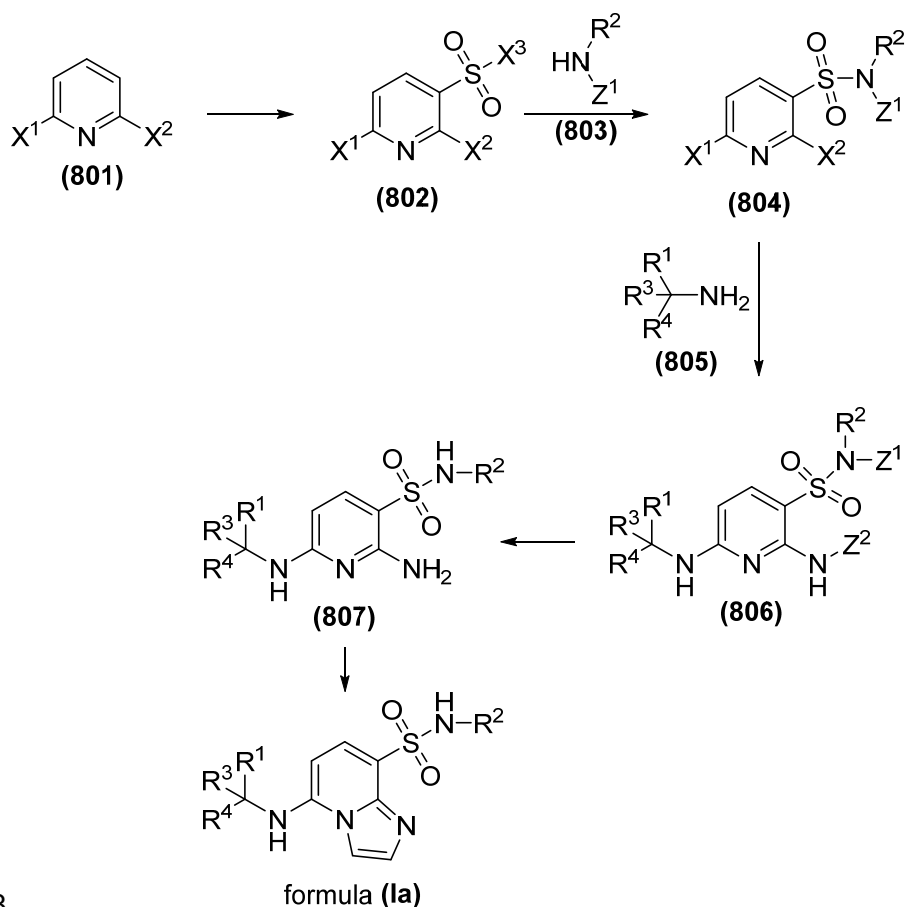
El compuesto de fórmula (709) se trata con un ácido, tal como, pero no limitado a, ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un solvente, tal como, pero no limitado a, dioxano, diclorometano o 1,2-dicloroetano a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y reflujo durante entre 30 minutos y 16 horas para generar un compuesto de fórmula (710).

En paralelo, y si es necesario para sintetizar el compuesto de fórmula (712), el compuesto de nitrilo de fórmula (711) se convierte en el compuesto de aldehído de fórmula (712) usando un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, diclorometano, en presencia de un hidruro, tal como, pero sin limitarse a, hidruro de diisobutilaluminio, a una temperatura de entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos a 6 horas.

El compuesto de fórmula (710) se hace reaccionar con el compuesto de aldehído de fórmula (712) usando un disolvente tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano y un reductor, tal como, pero no limitado a, cianoborohidruro de sodio y un compuesto de titanio, tal como, pero no limitado a, isopropóxido de titanio (IV) a una temperatura de entre 0 °C y temperatura ambiente durante entre 30 minutos y 5 horas para generar un compuesto de fórmula (Id) o un compuesto de fórmula (Ie), los cuales son compuestos de fórmula (I), que pueden aislarse de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar.

Los compuestos de fórmula (Ia), como se describe anteriormente en las Realizaciones de la Invención, son compuestos de fórmula (I), como se describe anteriormente en el Resumen de la Invención, y se pueden sintetizar siguiendo el procedimiento general descrito a continuación en el Esquema de Reacción 8 donde R¹, R², R³ y R⁴ son como se describieron anteriormente en las realizaciones de la invención para los compuestos de fórmula (Ia), X¹ y X² son, en cada caso, independientemente flúor, bromo, cloro o yodo, y Z¹ y Z² son, en cada aparición, independientemente hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno, por ejemplo, pero sin limitarse a, *tert*-butiloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibencilo o 4-metoxibencilo:

ESQUEMA DE REACCIÓN



8

Los compuestos de fórmulas (801), (802), (803), (804), (805), (806) y (807) están disponibles comercialmente o pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por un experto en la técnica o por métodos descritos en este documento. En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan como se describe anteriormente en el Esquema de reacción 8 como sigue:

El compuesto de fórmula (801) se hace reaccionar con un agente de litio, por ejemplo, pero no limitado a, *n*-butil litio, en un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano y un reactivo de azufre, tal como, pero no limitado a gas de dióxido de azufre y un reactivo halogenante, tal como, pero no limitado a, *N*-clorosuccinimida a una temperatura de aproximadamente -78 °C a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 a 20 horas, para generar un compuesto de fórmula (802).

A continuación, el compuesto de fórmula (802) se hace reaccionar con el compuesto de amina de fórmula (803) usando un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, tetrahidrofurano en presencia de una base, tal como, pero no

limitado a, litio. bis (trimetilsilil) amida a una temperatura entre aproximadamente -78 °C y temperatura ambiente durante 30 minutos a 16 horas para producir un compuesto de fórmula (804).

5 El compuesto de fórmula (804) se hizo reaccionar con el compuesto de amina de fórmula (805) usando un disolvente aprótico polar, tal como, pero no limitado a, dimetilsulfóxido, usando una base, tal como, pero no limitado a, trietilamina así como un compuesto de amina, tal como, pero sin limitarse a, 2,4-dimetoxibencilamina a una temperatura de entre 0 °C y temperatura ambiente, durante aproximadamente 30 minutos a 16 horas para producir el compuesto de fórmula (806).

10 A continuación, el compuesto de fórmula (806) se puede tratar con, por ejemplo, pero sin limitarse a, un ácido, tal como, pero sin limitarse a, ácido trifluoroacético, en un disolvente aprótico polar, tal como, pero sin limitarse a, diclorometano, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente para generar un compuesto de fórmula (807).

15 El compuesto de fórmula (807) se hace reaccionar con un aldehído, tal como, pero no limitado a, cloroacetaldehído en un solvente, tal como, pero no limitado a, etanol a una temperatura entre temperatura ambiente y 90 °C durante 30 minutos. y 16 horas para producir el compuesto de fórmula (Ia), que puede aislarse de la mezcla de reacción mediante técnicas estándar.

20 Se entiende que se pueden realizar modificaciones adicionales de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Id) y (Ie), como se preparó anteriormente en los Esquemas de reacción 1-8, mediante métodos conocidos por un experto en la técnica o por los métodos descritos en este documento para producir compuestos de fórmula

(I), (Ia), (Id) y (Ie) en los que , R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como
25 se describieron completamente anteriormente para los compuestos de fórmula (I) en el Resumen de la invención, o como se describieron completamente arriba para compuestos de fórmula (Ia) , (Id) y (Ie) en las realizaciones de la invención. Por ejemplo, pero no limitado a, un compuesto de fórmula (I) en donde R¹ es 2-bromo-6-fluorofenilo, se puede tratar con la sal trifluoroborato de potasio apropiadamente
30 sustituida en condiciones estándar de Suzuki-Miyaura para producir un compuesto de fórmula (I) donde R¹ es 2-fluoro-6- (pirrolidin-1-ilmetil) fenilo).

Todos los compuestos descritos a continuación que se preparan y que pueden existir en forma de ácido o base libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con la base o ácido orgánico o

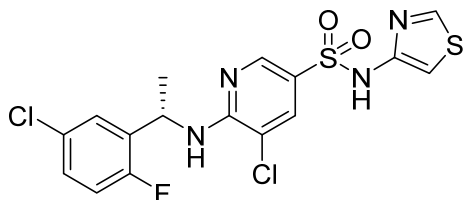
inorgánico apropiado. Las sales de los compuestos preparados a continuación se pueden convertir en su forma ácida o base libre mediante técnicas estándar. Además, todos los compuestos de la invención que contienen un ácido o un grupo éster pueden convertirse en el correspondiente éster o ácido, respectivamente, mediante métodos conocidos por un experto en la técnica o mediante métodos descritos en el presente documento.

Los siguientes ejemplos, que están dirigidos a la síntesis de los compuestos de la invención; y los siguientes Ejemplos Biológicos se proporcionan como una guía para ayudar en la práctica de la invención, y no pretenden ser una limitación del alcance de la invención.

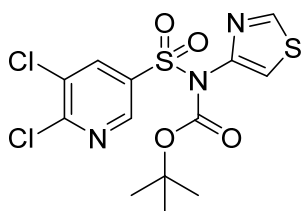
En los ejemplos siguientes, a menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se establecen en grados Celsius. Los reactivos disponibles comercialmente se compraron de proveedores tales como Aldrich Chemical Company, Combi-Blocks, TCI o Oakwood Chemicals y se usaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Las reacciones expuestas a continuación se realizaron generalmente bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon típicamente con septos de goma para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. El material de vidrio se secó en un horno y/o se secó con calor. Los rendimientos no se optimizaron. Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un aparato de etapa caliente Büchi y están sin corregir. Los datos de ^1H NMR, ^{19}F y ^{13}C NMR se obtuvieron en disoluciones de solventes deuterados CDCl_3 , DMSO-d_6 , CD_3OD , CD_3CN o acetona- d_6 con cambios químicos (δ) expresados en partes por millón (ppm) en relación con el trimetilsilano (TMS) o los picos residuales de disolvente no deuterado como patrón de referencia. Los datos se informan de la siguiente manera, si corresponde: desplazamiento químico, multiplicidad, constante de acoplamiento en Hz y número de protones, átomos de flúor o carbono. Cuando se informan multiplicidades de picos, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes) Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se expresan en Hz (Hertz).

EJEMPLO 1

Síntesis de (S)-5-cloro-6-((1-(5-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida

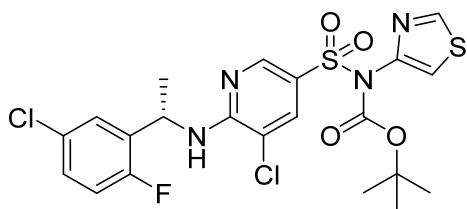


- 5 Paso 1. Preparación de ((5,6-dicloropiridin-3-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



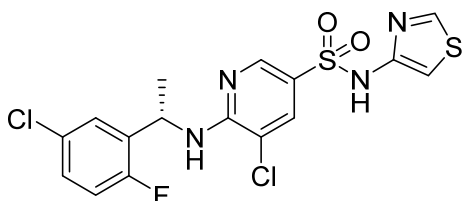
- A una solución de tiazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (1,000 g, 4,06 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (13 mL) se adicionó una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (4,5 mL, 4,5 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y una solución de cloruro de 5,6-dicloropiridina-3-sulfonilo (0,894 g, 3,63 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (9 mL) se le agregó. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó por 4 horas. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (20 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado a presión reducida dio un residuo que se trituró con metanol (20 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido beige (1,13 g, 76 % rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 1,40 (s, 9H).

Paso 2. Preparación de (S)-((5-cloro-6-((1-(5-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)piridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de ((5,6-dicloropiridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-
5 butilo (0,20 g, 0,49 mmol) dimetilsulfóxido anhidro (5 mL) se adicionó (S)-1-(5-cloro-2-
fluorofenil)etan-1-amina clorhidrato (0,102 g, 0,49 mmol) y trietilamina (0,27 mL, 1,9
mmol) y la mezcla de reacción estuvo a temperatura ambiente durante 24 horas. Cloruro de amonio acuoso saturado (5 mL) se adicionó y la mezcla se extrajo con
acetato de etilo (3 × 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera
10 (5 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del
filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna eluyendo con
un gradiente de 5 a 60% de acetato de etilo en hexanos proporcionó el compuesto del
título como un aceite amarillo (0,102 g, 38% rendimiento): MS (ES+) *m/z* 447,1 (M -
99), 449,3 (M - 99).

15 Paso 3. Preparación de (S)-5-cloro-6-((1-(5-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida

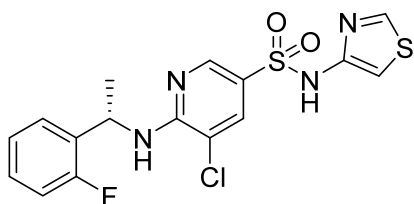


A una solución de (S)-((5-cloro-6-((1-(5-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)piridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,102 g, 0,186 mmol) en diclorometano
20 (5 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (1 mL) y la mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente por 1 hora. Metanol (5 mL) se adicionó y la mezcla concentrada
al vacío. Purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un
gradiente de 20 a 80% de acetato de etilo (que contiene 10% de isopropanol y 10% de
trietilamina) en hexanos para proporcionar el compuesto del título como un sólido
25 incoloro (0,028 g, 33% rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,06 (s ancho,
1H), 8,84 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d,

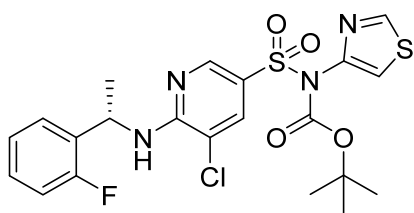
$J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 6,5, 2,5$ Hz, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 9,3, 9,2$ Hz, 1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 5,56-5,51 (m, 1H), 1,51-1,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 447,0 (M+1), 449,0 (M+1).

EJEMPLO 2

- 5 Síntesis de (S)-5-cloro-6-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida



Paso 1. Preparación de (S)-((5-cloro-6-((1-(2-fluorofenil)etil)amino) piridin-3-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo

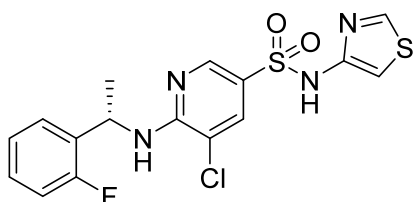


10

Siguiendo el procedimiento descrito para EJEMPLO 1, Paso 2 y haciendo variaciones no críticas según sea necesario para reemplazar clorhidrato de (S)-1-(5-cloro-2-fluorofenil)etan-1-amina con (S)-1-(2-fluorofenil)etan-1-amina, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,233 g, 47% rendimiento): MS (ES+) m/z 513,1 (M + 1), 515,1 (M + 1).

15

Paso 2. Preparación de (S)-5-cloro-6-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida



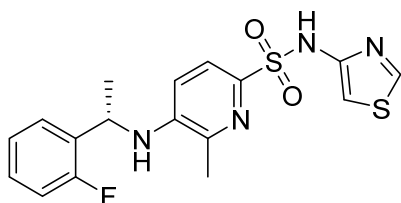
20

Siguiendo el procedimiento descrito para EJEMPLO 1, Paso 3 y haciendo variaciones no críticas según sea necesario para reemplazar (S)-((5-cloro-6-((1-(5-cloro-2-fluorofenil)etil)amino)piridin-3-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo con (S)-((5-cloro-6-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)piridin-3-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de

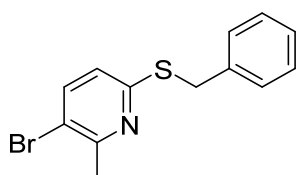
terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,168 g, 90% rendimiento): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,27 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,59-5,52 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 413,1 ($M + 1$), 415,1 ($M + 1$).

EJEMPLO 3

Síntesis de (S)-5-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-6-metil-N-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida

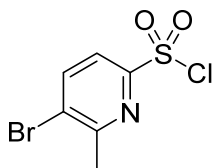


10 Paso 1. Preparación de 6-(benciltio)-3-bromo-2-metilpiridina



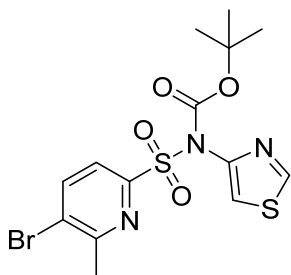
A una solución de bencil mercaptano (3,69 g, 29,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) se adicionó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,48 g, 37,1 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió luego a 0 °C y una solución de 3-bromo-6-fluoro-2-metilpiridina (4,70 g, 24,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 12 horas. Después de la adición de agua (200 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo, proporcionó el compuesto del título como un aceite rojo (7,0 g, 96% rendimiento): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,06 (7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,36-7,29 (m, 3H), 6,88 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,66 (s, 3 H); MS (ES+) m/z 294,0 ($M + 1$), 296,0 ($M + 1$).

Paso 2. Preparación de cloruro de 5-bromo-6-metilpiridina-2-sulfonil



A una solución de 6-(benciltio)-3-bromo-2-metilpiridina (5,20 g, 17,7 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (50 mL), agua (10 mL) y ácido acético (10 mL) se adicionó
5 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (6,96 g, 35,3 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 minutos. Solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 mL) se añadió a la mezcla hasta que se alcanzó un pH 7, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 60 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se
10 filtraron. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 1% de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (1,70 g, 36% rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,83 (s, 3 H); MS (ES⁺) m/z 269,8 (M + 1), 271,9 (M + 1).

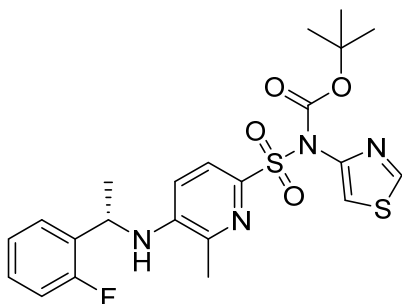
15 Paso 3. Preparación de ((5-bromo-6-metilpiridin-2-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de tiazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,85 g, 4,24 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 mL) se adicionó hidruro de sodio (dispersión al 60%
20 en aceite mineral, 0,20 g, 5,09 mmol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 minutos, después de lo cual una solución de cloruro de 5-bromo-6-metilpiridina-2-sulfonil (1,26 g, 4,66 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (8 mL) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato
25 de etilo (3 × 80 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado

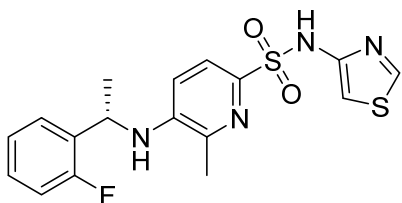
al vacío y purificación del residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 30% de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (0,35 g, 19% rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,34 (s, 9H); MS (ES+) m/z 434,0 ($M + 1$), 436,0 ($M + 1$).

Paso 4. Preparación de (S)-((5-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-6-metilpiridin-2-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (5-bromo-6-metilpiridin-2-il)sulfonil(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,345 mmol), (S)-1-(2-fluorofenil)etanamina (0,096 g, 0,691 mmol) y carbonato de cesio (0,45 g, 1,38 mmol) en tolueno anhidro (5 mL) se adicionó bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (0,040 g, 0,069 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,040 g, 0,069 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 12 horas. Después de la adición de agua (30 mL), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo mediante cromatografía preparativa en capa fina, eluyendo con 50% de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (0,020 g, 12% rendimiento): MS (ES+) m/z 493,2 ($M + 1$).

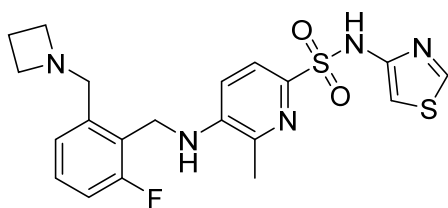
Paso 5. Preparación de (S)-5-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-6-metil-N-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



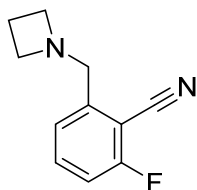
A 5-((1-(2-fluorofenil)etil)amino)-6-metilpiridin-2-il)sulfonil(tiazol-4-il)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,035 g, 0,071 mmol) se adicionó una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (14 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Concentración al vacío y purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase reversa usando acetonitrilo en agua que contiene 0,2% de ácido fórmico como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (0,023 g, 73% rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,20 (s, 1 H), 8,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 7,02 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,82 (quin, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,38 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 393,1 (*M* + 1).

EJEMPLO 4

Síntesis de 5-((2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



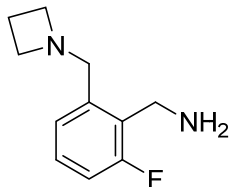
15 Paso 1. Preparación de 2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorobenzonitrilo



A una solución de 2-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo (11,50 g, 53,7 mmol) en diclorometano anhidro (150 mL) se adicionó clorhidrato de azetidina (6,03 g, 64,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (20,83 g, 161,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. Después de la adición de agua (100 mL), la mezcla se extrajo con diclorometano (2 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado a presión reducida y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 17-33% de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionó el compuesto del título como aceite amarillento (6,00 g, 59% rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (dt, *J* = 5,8, 8,0 Hz, 1H), 7,25

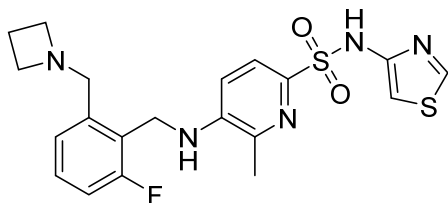
(d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,01 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H), 2,06 (quin, $J = 7,0$ Hz, 2H).

Paso 2. Preparación de (2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorofenil)metanamina



5 A una mezcla de 2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobenzonitrilo (6,00 g, 31,5 mmol) en metanol (100,00 mL) y solución concentrada de hidróxido de amonio (20 mL) se adicionó Níquel Raney (0,594 g, 6,94 mmol). La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente por 12 horas. Filtración de la mezcla de
10 reacción y concentración del filtrado a presión reducida proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (6,00 g, 30,9 mmol, 98% rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,16 (dt, $J = 5,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 3,88 (br s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H), 2,11 (br s, 2H), 2,07 - 2,03 (m, 2H).

15 Paso 3. Preparación de 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-N-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida

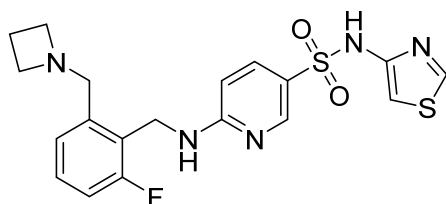


20 A una solución de (5-bromo-6-metilpiridin-2-il)sulfonil(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,20 g, 0,46 mmol) y (2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorofenil)metanamina (0,178 g, 0,92 mmol) en 2-metilbutan-2-ol anhidro (5 mL) se adicionó cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (0,033 g, 0,046 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (0,132 g, 1,38 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90 °C por 12 horas. Filtración de la mezcla y concentración del filtrado a presión reducida proporcionó un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa usando acetonitrilo en agua que contiene
25 0,2% de ácido fórmico como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,022 g, 10% rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,84 (d, $J = 2,4$

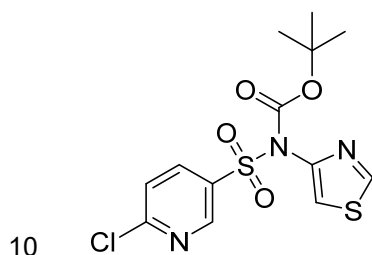
Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,22-7,12 (m, 3H), 7,00 (br s, 1H), 6,93 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,17 (t, $J = 7,0$ Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,99 (quin, $J = 7,0$ Hz, 2H), sulfonamida NH no observado; MS (ES+) m/z 448,3 ($M + 1$).

5 EJEMPLO 5

Síntesis de 6-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida



Paso 1. Preparación de ((6-cloropiridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo

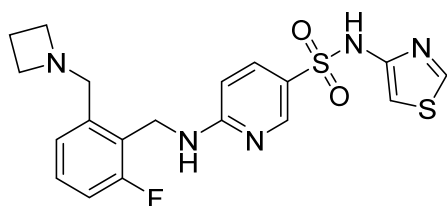


10

A una solución de tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (2,00 g, 9,99 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (30 mL) se adicionó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,40 g, 9,99 mmol) a -10 °C. La mezcla de reacción se calentó a 0 °C y agitada por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y a ésta se adicionó 6-cloropiridina-3-sulfonyl cloruro (2,54 g, 11,9 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. Después de la adición de agua (50 mL), la mezcla se extrajo con diclorometano (3×50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3×50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 25% de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (0,65 g, 17% rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,42 (dd, $J = 2,6, 8,5$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 275,5 ($M - 99$).

20

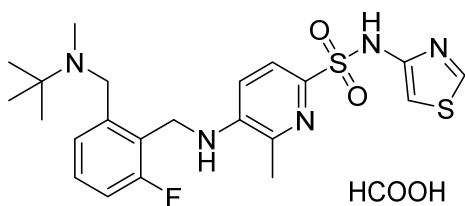
Paso 2. Preparación de 6-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida



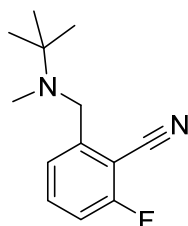
A una mezcla de (6-cloropiridin-3-il)sulfonyl(tiazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,10 g, 0,266 mmol), (2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorofenil)metanamina (0,051 g, 0,266 mmol), *tert*-butóxido de sodio (0,051 g, 0,532 mmol) en alcohol *tert*-amílico (5 mL) se adicionó BrettPhos-Pd-G3 (0,048 g, 0,053 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C por 12 horas. Filtración de la mezcla de reacción y concentración del filtrado a presión reducida proporcionó un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa usando acetonitrilo en agua que contiene 0,2% de ácido fórmico como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido amarillento (0,026 g, 21% rendimiento): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,12-7,04 (m, 3H), 6,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,51 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 2,24 (quin, J=7,2 Hz, 2H), sulfonamida NH no observado; MS (ES+) *m/z* 433,9 (M + 1).

EJEMPLO 6

Síntesis de sal de ácido fórmico de 5-((2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-N-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida

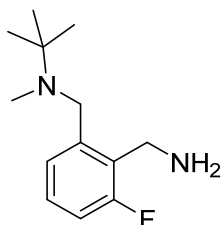


Paso 1. Preparación de 2-((*tert*-Butil(metil)amino)metil)-6-fluorobenzonitrilo



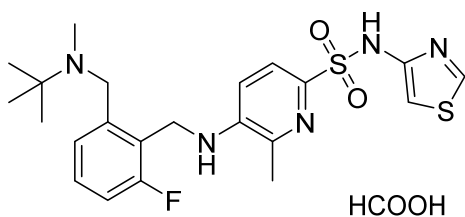
A una suspensión de 2-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo (5,93 g, 27,7 mmol) y carbonato de potasio (41,5 mmol, 5,73 g) en acetonitrilo anhidro (30 mL) se adicionó *N*,2-dimetilpropan-2-amina (3,31 mL, 27,7 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C por 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró sobre tierra de diatomeas y el residuo del filtro se enjuagó con acetonitrilo (3 × 15 mL). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (5,95 g, 98% rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58-7,48 (m, 2H), 7,07 (td, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,18 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 221,3 (*M* + 1).

10 Paso 2. Preparación de *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina



A una solución de 2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobenzonitrilo (10,6 g, 48,8 mmol) en metanol (60,0 ml) se adicionó Níquel Raney (3 g, 50 mmol), previamente lavado con metanol (3 × 5 mL). La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (10,7 g, 99% rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,18-6,95 (m, 3H), 3,91 (dd, *J* = 17,4, 1,9 Hz, 2H), 3,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,31 (br s, 2H), 2,03 (d, *J* = 11,2 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 14,2 Hz, 9H); MS (ES+) *m/z* 225,3 (*M* + 1).

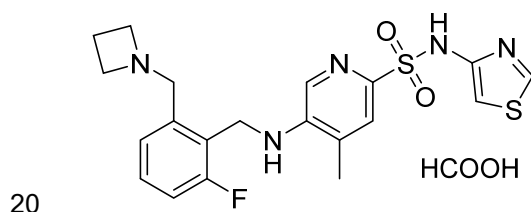
Paso 3. Preparación de formiato de 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



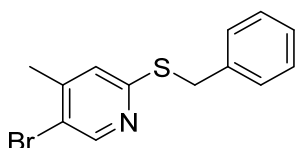
A una solución de (5-bromo-6-metilpiridin-2-il)sulfonil(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,691 mmol) y *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina (0,310 g, 1,38 mmol) en 2-metil-2-butanol (2,0 mL) se adicionó una solución 2M de *terc*-butóxido de sodio solución en tetrahidrofurano (1,04 mL, 2,08 mmol) y
 5 cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio(II) (0,050 g, 0,069 mmol). La mezcla se desgasificó y se calentó a 90 °C por 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado a presión reducida y
 10 purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase reversa usando acetonitrilo en agua que contiene 0,2% de ácido fórmico como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (0,016 g, 5% rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,90
 15 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,09 (br s, 1H), 4,43 (br s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,06 (s, 9H), NH y COOH no observado; MS (ES+) *m/z* 478,1 (*M* + 1).

EJEMPLO 7

Síntesis de sal de ácido fórmico de 5-((2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-4-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



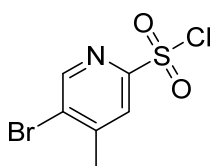
Paso 1. Preparación de 2-(benciltio)-5-bromo-4-metilpiridina



A una solución de bencil mercaptano (2,88 g, 23,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 mL) se adicionó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,68 g, 42,1 mmol) y 5-bromo-2-fluoro-4-metilpiridina (4,00 g, 21,0 mmol) a 0 °C. La
 25 mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó por 12 horas. Después de la adición de solución saturada de cloruro de amonio (20 mL) y agua (100

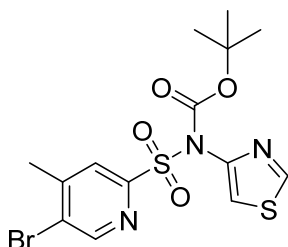
mL), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3×100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3×50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado a presión reducida y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 1% de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (6,0 g, 96% rendimiento): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,52 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,43 (br d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,35-7,24 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 4,44 (d, $J = 2,6$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3H); MS (ES+) m/z 294,0 ($M + 1$), 296,0 ($M + 3$).

Paso 2. Preparación de cloruro de 5-bromo-4-metilpiridina-2-sulfonyl.



A una solución de 2-bencilsulfanil-5-bromo-4-metil-piridina (5,00 g, 16,9 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (40 mL) y agua (6 mL) se adicionó ácido acético (6,30 g, 104,8 mmol) a 0°C seguido por 1,3-dicloro-5,5-dimetil-imidazolidina-2,4-diona (6,70 g, 33,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos, y luego se detuvo mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que se alcanzó un pH de 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado a presión reducida y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 1% de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (4,20 g, 91% rendimiento): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 2,58 (s, 3H).

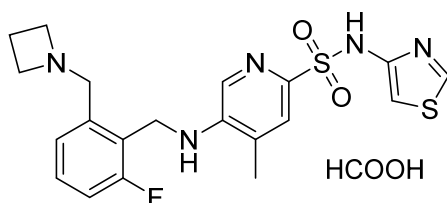
Paso 3. Preparación de ((5-bromo-4-metilpiridin-2-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-tiazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,07 g, 10,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (20 mL) se adicionó hidruro de sodio (dispersión al 60%

en aceite mineral, 0,496 g, 12,4 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h, y luego cloruro de 5-bromo-4-metil-piridina-2-sulfonil (4,20 g, 15,5 mmol) se le agregó. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitada por 1 hora. Después de la adición de agua (50 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado a presión reducida y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 25% de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (0,370 g, 8% rendimiento): ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,24 (s, 9H); MS (ES+) m/z 333,9 (M - 99) 335,9 (M - 99).

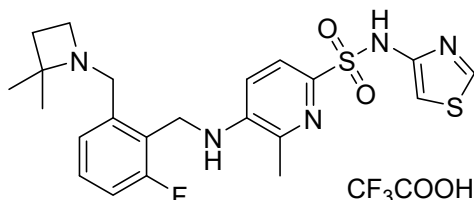
Paso 4. sal de ácido fórmico de 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-4-metil-N-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



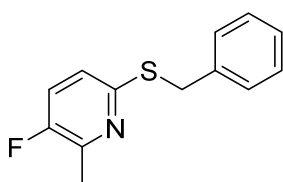
A una mezcla de (2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorofenil)metanamina (0,268 g, 1,38 mmol), (5-bromo-4-metilpiridin-2-il)sulfonil(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,690 mmol) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0,049 g, 0,069 mmol) en 2-metilbutan-2-ol anhidro (5 mL) se adicionó una solución 2M de *terc*-butóxido de sodio solución en tetrahidrofurano (1,04 mL, 2,08 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó a 90 °C por 12 horas. Después de la adición de agua (10 mL), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 × 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 × 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado y purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase reversa usando acetonitrilo en agua que contiene 0,2% de ácido fórmico como eluyente proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (0,037 g, 0,070 mmol, 10% rendimiento): ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47-7,36 (m, 1H), 7,27-7,15 (m, 2H), 7,02 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,77 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 2,32 (quin, J = 7,6 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), NH y COOH no observado; MS (ES+) m/z 448,1 (M + 1).

EJEMPLO 8

Síntesis de sal de ácido trifluoroacético 5-((2-((2,2-dimetilazetidín-1-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida

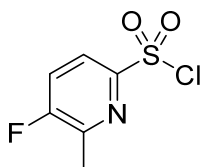


5 Paso 1. Preparación de 6-(benciltio)-3-fluoro-2-metilpiridina



A una solución desgasificada de 6-bromo-3-fluoro-2-metilpiridina (5,79 g, 30,47 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (10,6 mL, 60,9 mmol) en dioxano anhidro (250 mL) se adicionó 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,41 g, 2,44 mmol),
10 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,11 g, 1,22 mmol), y bencil mercaptano (3,22 ml, 27,4 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo nitrógeno por 18 horas y luego concentrada al vacío. Purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 15% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillento (6,20 g, 87%
15 rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,40 (m, 2H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,16 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 8,5, 3,4$ Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 2,54 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 234,1 ($M + 1$).

Paso 2. Preparación de cloruro de 5-fluoro-6-metilpiridina-2-sulfonil

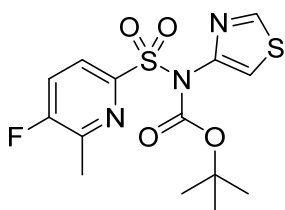


20 A una solución de 6-(benciltio)-3-fluoro-2-metilpiridina (6,20 g, 26,57 mmol) en acetonitrilo (110 mL), ácido acético (7,60 mL), y agua (6,22 mL) se adicionó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (10,47 g, 53,15 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 hora y luego se diluyó con acetato de etilo (550 mL). La mezcla se

lavó con salmuera helada (4 × 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 40% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (4,29 g, 77% rendimiento):

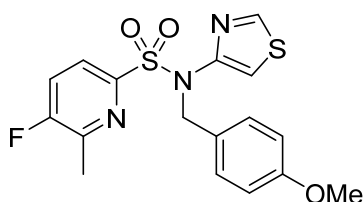
5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (ddd, $J = 8,5, 3,5, 0,5$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 210,0 ($M + 1$), 212,0 ($M + 1$).

Paso 3. Preparación de ((5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



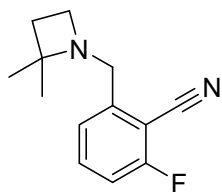
10 A una solución tiazol-4-ilcarbamato de *terc*-butil (4,51 g, 22,51 mmol) tetrahydrofurano anhidro (125 mL) se adicionó a solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahydrofurano (22,5 mL, 22,5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1 h, se enfrió a -78 °C, y una solución de cloruro de 5-fluoro-6-metilpiridina-2-sulfonil (4,29 g, 20,47 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (60 mL) se
15 agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 1,5 h, se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó por 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL). La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado (2 × 60 mL), salmuera (60 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo
20 por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 a 65% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (7,46 g, 98% rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,83 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J = 8,5, 3,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,66 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H), 1,33 (s, 9H); MS (ES+) m/z 374,2 ($M + 1$).

Paso 4. Preparación de 5-fluoro-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



A una solución de ((5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (7,46 g, 19,98 mmol) en diclorometano (40 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 3 horas y luego se concentró al vacío. Al residuo se adicionó *N,N*-dimetilformamida anhidra (60 mL), bicarbonato de sodio (8,39 g, 99,9 mmol), y cloruro de 4-metoxibencilo (5,42 mL, 39,96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C por 3 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (120 mL). La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado (3 × 75 mL), salmuera (2 × 75 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 a 50% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (7,86 g, rendimiento cuantitativo): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,52 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,67 (ddd, *J* = 8,4, 3,6, 0,5 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,59 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H); MS (ES⁺) *m/z* 394,2 (*M* + 1).

Paso 5. Preparación de 2-((2,2-dimetilazetidín-1-il)metil)-6-fluorobenzonitrilo

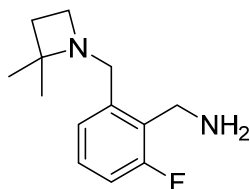


20

A una solución de 2,2-dimetilazetidina (4,29 g, 50,38 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (13,16 mL, 75,57 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (100 mL) se adicionó 2-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo (9,80 g, 45,80 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 1,5 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (170 mL). La mezcla se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (2 × 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (9,97

g, rendimiento cuantitativo): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (td, $J = 8,1, 5,7$ Hz, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,18 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,94 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,26 (s, 6H); MS (ES+) m/z 219,3 ($M + 1$).

Paso 6. Preparación de (2-((2,2-dimetilazetidín-1-il)metil)-6-fluorofenil)metanamina



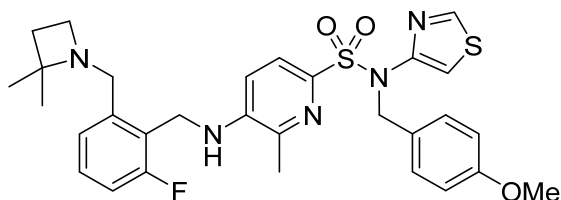
5

A una suspensión de Níquel Raney (1,7 g, 28,9 mmol) en agua (1,7 mL) se adicionó etanol (20 mL) seguido por una mezcla de 2-((2,2-dimetilazetidín-1-il)metil)-6-fluorobenzonitrilo (9,00 g, 41,23 mmol) y hidróxido de amonio concentrado (25 mL) en etanol (230 mL). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se enjuagó con metanol (200 mL). Concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite marrón (8,08 g, 88% rendimiento): MS (ES+) m/z 223,3 ($M + 1$).

10

Paso 7. Preparación de 5-((2-((2,2-dimetilazetidín-1-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida

15



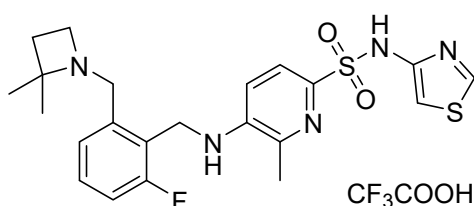
20

25

A una solución de 5-fluoro-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida (1,80 g, 4,57 mmol) y (2-((2,2-dimetilazetidín-1-il)metil)-6-fluorofenil)metanamina (1,02 g, 4,57 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (20 mL) se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (1,59 mL, 9,14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C por 16 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después de diluir con acetato de etilo (80 mL), la mezcla se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (2 × 40 mL), salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 a 55% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol al 20% e hidróxido de amonio al 0,2%)

en heptano, proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (0,90 g, 33% rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,52 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,27-7,19 (m, 4H), 7,12-7,00 (m, 3H), 6,79-6,74 (m, 2H), 6,27-6,23 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,08 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,91 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,26 (s, 6H); MS (ES+) m/z 596,3 ($M + 1$).

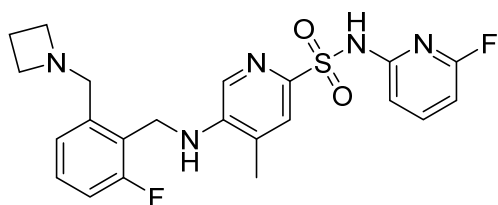
Paso 7. Preparación de sal de ácido trifluoroacético 5-((2-((2,2-dimetilazetidín-1-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



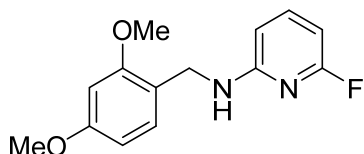
A una solución de 5-((2-((2,2-dimetilazetidín-1-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida en diclorometano (8 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (8 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 horas y luego concentrada al vacío. Después de la adición de metanol (30 mL), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase reversa, utilizando acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético como eluyente, proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (0,16 g, 20% rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,98 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,84 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 1H), 7,39-7,29 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,30-6,24 (m, 1H), 4,50-4,42 (m, 2H), 4,36-4,16 (m, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 2,32 (d, $J = 14,3$ Hz, 4H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,46 (s, 3H); ^{19}F NMR (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -74,1 (s, 3F), -115,2 (s, 1F); MS (ES+) m/z 476,3 ($M + 1$).

EJEMPLO 9

Síntesis de 5-((2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida

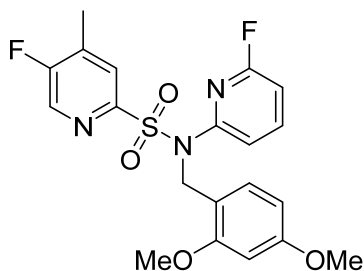


Paso 1. Preparación de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-6-fluoropiridin-2-amina



A una mezcla de (2,4-dimetoxifenil)metanamina (117,5 mL, 782,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (147,6 mL, 847,2 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (500 mL) se
5 adicionó 2,6-difluoropiridina (75,0 g, 651,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 100 °C por 5 horas y luego se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (600 mL), se lavó con agua (1000 mL), cloruro de amonio saturado (2 × 200 mL), salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Filtración y
10 concentración del filtrado al vacío proporcionaron un residuo, el cual se trituyó en metanol (250 mL) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (140,0 g, 82% rendimiento): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,21 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 7,7, 2,3 Hz, 1H), 5,17-5,07 (m, 1H), 4,40 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 263,2 (*M* + 1).

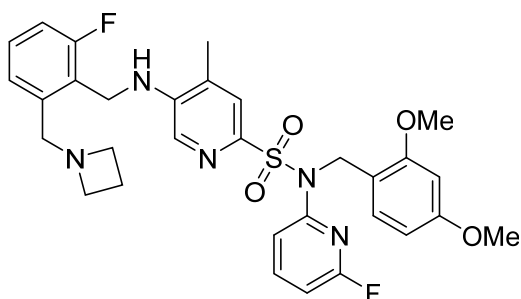
15 Paso 2. Preparación de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida



A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-6-fluoropiridin-2-amina (2,50 g, 9,54 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (25 mL) se adicionó a solución 1M de
20 bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahydrofurano (10,5 mL, 10,5 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 30 minutos. A esta mezcla se le añadió luego lentamente una solución de 5-fluoro-4-metilpiridina-2-sulfonil cloruro (2,00 g, 9,54 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (5,50 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 1 hora, se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura
25 ambiente por 16 horas. Después de diluir con acetato de etilo (100 mL), la mezcla se lavó con salmuera (2 × 50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio

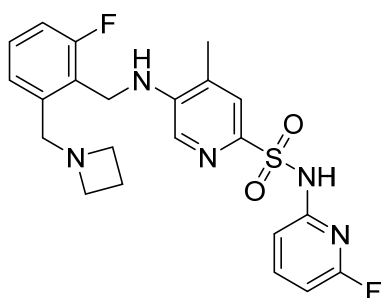
anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 15 a 75% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptanos, proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (2,90 g, 70 % rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,37 (s, 1H), 7,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,27 (dd, J = 6,8, 1,6 Hz, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,76 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,34 (d, J = 1,3 Hz, 3H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -68,3 (1F), -125,7 (1F).

10 Paso 3. Preparación de 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida



15 A una solución de (2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorofenil)metanamina (0,30 g, 1,34 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (5 mL) se adicionó una solución 1M de bis(trimetilsilil) amida de potasio en tetrahidrofurano (1,47 mL, 1,47 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó por 30 minutos a 0 °C. Luego se añadió a la mezcla una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida (0,53 g, 1,22 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1,1 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó por 4 h, y luego se calentó a 90 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 20 temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (120 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 × 50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Concentración del filtrado al vacío proporcionaron un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 15 a 75% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en 25 heptanos, para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,20 g, 27% rendimiento): MS (ES+) m/z 610 ($M + 1$).

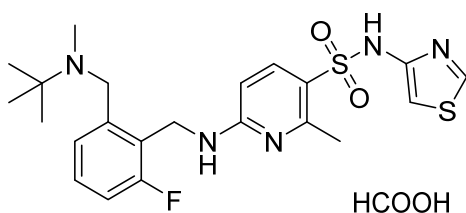
Paso 4. Preparación de 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-N-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida



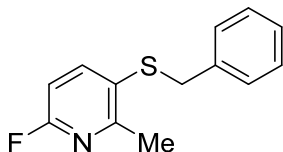
A una solución de *terc*-butil 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida (0,20 g, 0,327 mmol) en diclorometano (3 mL) se adicionó ácido trifluoroacético (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con metanol (2 × 20 mL). Filtración y concentración del filtrado al vacío proporcionó un residuo aceitoso. Purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5 a 100% de acetato de etil (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptanos, seguido por purificación del residuo mediante HPLC preparativa de fase reversa, eluyendo con un gradiente de 5 a 100% de acetonitrilo (que contiene 0,1% de hidróxido de amonio) en agua, proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (0,037 g, 21% rendimiento): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,35-11,04 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,32 (td, *J* = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,98 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,65 (dd, *J* = 7,9, 2,5 Hz, 1H), 4,50-4,48 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,19-3,12 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 2H); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -69,2 (1F), -116,8 (1F); MS (ES+) *m/z* 460,4 (*M* + 1).

20 EJEMPLO 10

Síntesis de sal de ácido fórmico de 6-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-2-metil-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida

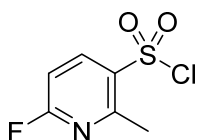


Paso 1. Preparación de 3-(benciltio)-6-fluoro-2-metilpiridina



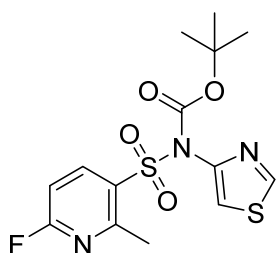
A una solución de 3-bromo-6-fluoro-2-metilpiridina (10,0 g, 52,6 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (105 mL) se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (11,0 mL, 63,2 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón. Luego se añadió a la mezcla tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,20 g, 1,30 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1,83 g, 3,20 mmol) y bencil mercaptano (7,3 mL, 61,9 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y luego se calentó a 100 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 5% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (12,3 g, >99% rendimiento): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,58 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,34-7,24 (m, 3H), 7,19-7,16 (m, 2H), 6,68-6,64 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,49 (s, 3H); MS (ES⁺) *m/z* 234,2 (*M* + 1).

Paso 2. Preparación de cloruro de 6-fluoro-2-metilpiridina-3-sulfonil



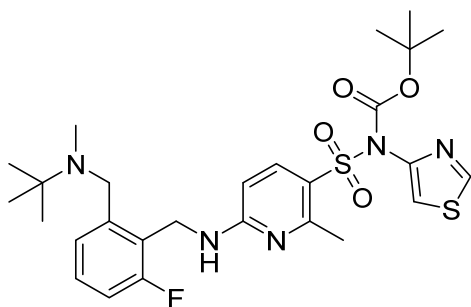
A una solución de 3-(benciltio)-6-fluoro-2-metilpiridina (12,3 g, 52,9 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (378 mL) y agua (13 mL) se adicionó 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (20,8 g, 106 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y ácido acético (18 mL) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 30 minutos. Agua (150 mL) se añadió a la mezcla, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 20% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (4,28 g, 39% rendimiento): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46-8,41 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 1H), 2,96 (s, 3H).

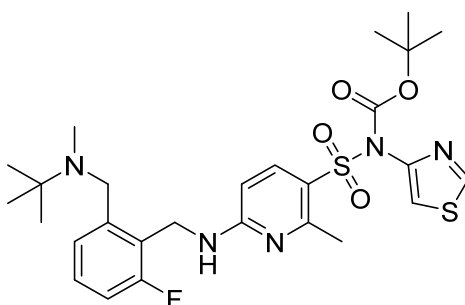
Paso 3. Preparación de ((6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de tiazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (2,10 g, 10,5 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (48 mL) se adicionó una solución 1M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahydrofurano (10,5 mL, 10,5 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 15 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y agitada por 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C, y una solución de cloruro de 6-fluoro-2-metilpiridina-3-sulfonil (2,00 g, 9,50 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (48 mL) luego se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente, y se agitó por 16 horas. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 25% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo (0,56 g, 16% rendimiento): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,80 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,69-8,64 (m, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,33 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 374,1 (M + 1).

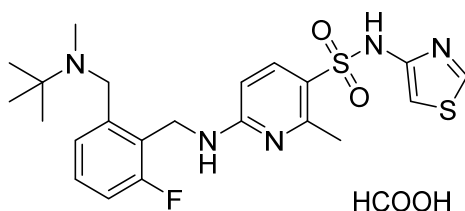
Paso 4. Preparación de ((6-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-2-metilpiridin-3-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo





A una solución de ((6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo* (0.218 g, 0.750 mmol) y *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina (0.177 g, 0.790 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (8 mL) se agregó carbonato de potasio (0.208 g, 1.50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la adición de agua (30 ml), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 40% de acetato de etilo (que contiene 10% de trietilamina y 10% y 2-propanol) en heptano, proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (0.395 g, 91% de rendimiento): MS (ES+) m/z 578.3 ($M + 1$).

Etapas 5. Preparación de sal de ácido fórmico de 6-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-2-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida



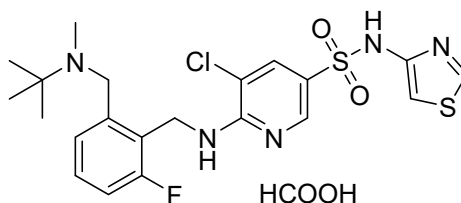
15

A ((6-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-2-metilpiridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo* (0.395 g, 0.684 mmol) en diclorometano (8 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1.6 mL, 21.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Concentración al vacío y purificación del residuo mediante HPLC preparativo de fase inversa, usando acetonitrilo en agua que contiene 0.5% de ácido fórmico como eluyente, proporcionó el compuesto del título as a sólido incoloro (0.149 g, 46% de rendimiento): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.74 (s,

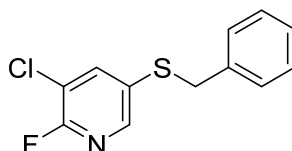
2H), 2.57 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), NH y COOH de sulfonamida no se observó; MS (ES+) m/z 478.4 (M + 1); MS (ES-) m/z 476.4 (M - 1).

EJEMPLO 11

5 Síntesis de sal de ácido fórmico de 6-((2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-cloro-*N*-(tiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida

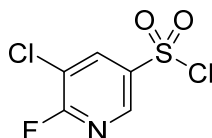


Etapa 1. Preparación de 5-(benciltio)-3-cloro-2-fluoropiridina



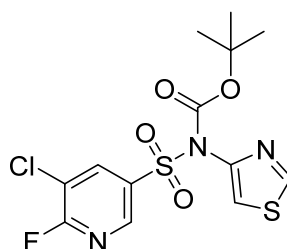
10 A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-fluoropiridina (10.0 g, 47.5 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (95 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (10.0 mL, 57.0 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón. A la mezcla resultante se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1.09 g, 1.20 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.65 g, 2.90 mmol) y bencilmercaptano (6.6 mL, 55.9 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y luego se calentó a 100 °C por 16
15 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 5% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (9.54 g, 79% de rendimiento): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (dd, J = 2.2, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.19-7.16 (m, 2H), 4.02 (s, 2H); MS (ES+) m/z 254.1 (M + 1).
20

Etapa 2. Preparación de cloruro de 5-cloro-6-fluoropiridin-3-sulfonilo



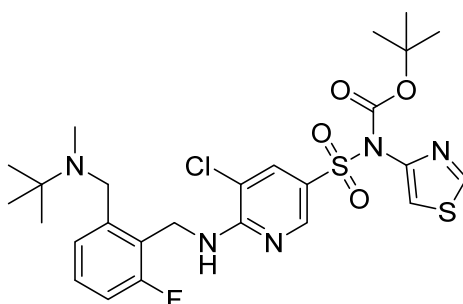
A una solución de 5-(benciltio)-3-cloro-2-fluoropiridina (9.54 g, 37.6 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (269 mL) y agua (9 mL) se agregó 1,3-dicloro-5,5-

- dimetilimidazolidina-2,4-diona (20.8 g, 106 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota ácido acético (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió agua (130 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 10% de acetato de etilo en heptano, dio como resultado el compuesto del título como un aceite amarillo pálido. (3.29 g, 38% de rendimiento): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (dd, *J* = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.44 (dd, *J* = 7.7, 2.4 Hz, 1H).
- 10 Etapa 3. Preparación de ((5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo*



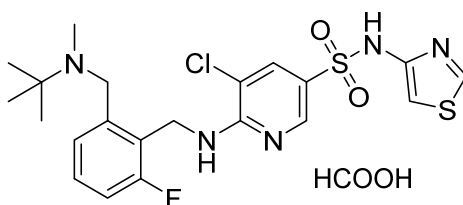
- A una solución de tiazol-4-ilcarbamato de *terc-butilo* (3.15 g, 15.7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (72 mL) se agregó una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (15.7 mL, 15.7 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y luego se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-cloro-6-fluoropiridin-3-sulfonyl (3.29 g, 14.3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (72 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 20% de acetato de etilo en heptano, dio como resultado el compuesto del título como un sólido amarillo. (1.40 g, 25% de rendimiento): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (dd, *J* = 2.3, 1.1 Hz, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H); MS (ES⁺) *m/z* 394.0, 396.1 (*M* + 1).

Etapa 4. Preparación de ((6-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-cloropiridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo*



A una solución de ((5-cloro-6-fluoropiridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo* (0.836 g, 2.12 mmol) y *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina (0.500 g, 2.23 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (21 mL) se agregó carbonato de potasio (0.587 g, 4.25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Después de la adición de agua (50 mL), la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 25% de acetato de etilo (conteniendo 10% de trietilamina y 10% de 2-propanol) en heptano, proporcionando el compuesto del título como aceite amarillo. (1.02 g, 80% de rendimiento): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 4.94 (dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.23 (s, 9H); MS (ES+) m/z 598.2 ($M + 1$), 600.2 ($M + 1$).

Etapa 5. Preparación de sal de ácido fórmico de 6-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-cloro-*N*-(tiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida



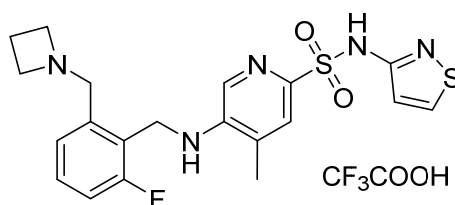
A ((6-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-cloropiridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo* (0.205 g, 0.343 mmol) en diclorometano (4 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0.9 mL, 11.9 mmol) y la mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La concentración al vacío y la purificación del residuo mediante HPLC preparativo de fase inversa, utilizando acetonitrilo en agua que contiene 0,5% de ácido fórmico como eluyente, proporcionó el compuesto del título como un incoloro sólido. (0.130 g, 76% de rendimiento): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.19-7.17 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 4.78 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.13 (s, 9H), sulfonamida NH y COOH no se observaron; MS (ES+) *m/z* 498.4 (*M* + 1), 500.4 (*M* + 1); MS (ES-) *m/z* 496.3 (*M* - 1), 498.3 (*M* - 1).

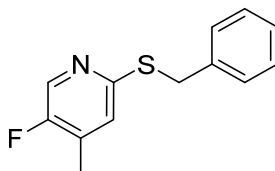
10

EJEMPLO 12

Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(isotiazol-3-il)-4-metilpiridin-2-sulfonamida



Etapas 1. Preparación de 2-(benciltio)-5-fluoro-4-metilpiridina



15

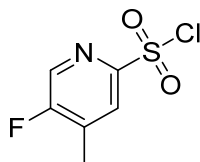
A una mezcla de 2-bromo-5-fluoro-4-metilpiridina (25.0 g, 131.5 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (3.0 g, 3.3 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (3.8 g, 6.6 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (260 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (34.4 mL, 197 mmol) y bencilmercaptano (14.6 mL, 125 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó cuidadosamente con nitrógeno y luego se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Después de la adición de agua (50 mL) al residuo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado a presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de

20

25

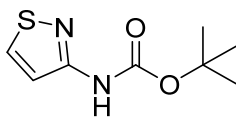
acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título en forma de aceite incoloro (28.0 g, 91% de rendimiento): ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.38 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 2H), 7.27-7.22 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 2.22 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 234.2 ($M + 1$).

5 Etapa 2. Preparación de cloruro de 5-fluoro-4-metilpiridin-2-sulfonilo



A una solución de 2-(benciltio)-5-fluoro-4-metilpiridina (26.6 g, 114 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (325 mL) y agua (10 mL) se agregó ácido acético (13 mL, 228 mmol) a 0 °C seguido de 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (44.9 g, 228 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se inactivó mediante la adición de una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta que se alcanzó un pH de 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado a presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título en forma de aceite incoloro. (11.5 g, 48% de rendimiento): ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.03 (dd, $J = 5.5, 0.2$ Hz, 1H), 2.49 (dd, $J = 1.9, 0.6$ Hz, 3H).

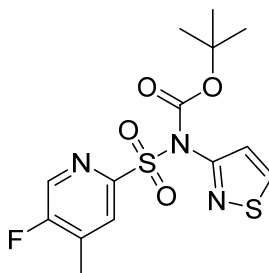
Etapa 3. Preparación de isotiazol-3-ilcarbamato de *terc-butilo*



A una suspensión de ácido isotiazol-3-carboxílico (5,0 g, 38,7 mmol) en *terc*-butanol (194 ml) se le añadió trietilamina (4,3 g, 42,6 mmol) seguido de difenilfosforilazida (11,9 g, 43,3 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 9 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó con agua (100 ml), solución de hidróxido de sodio 1 N (50 ml), agua (100 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionó un residuo. La purificación del

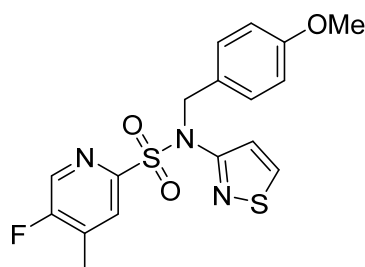
residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un incoloro sólido (6.16 g, 79 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.03-8.98 (m, 1H), 8.58 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 0.7 Hz, 9H).

5 Etapa 4. Preparación de ((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)sulfonil)(isotiazol-3-il)carbamato de *terc-butilo*



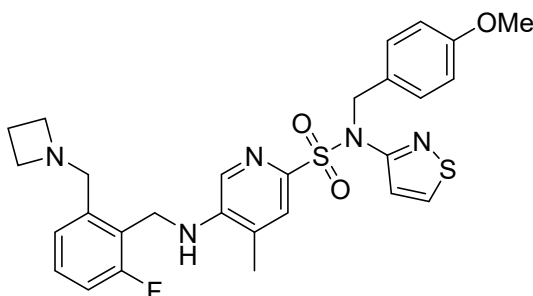
A una solución de isotiazol-3-ilcarbamato de *terc-butilo* (0,95 g, 4,78 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (16 ml) se le añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida
10 de litio en tetrahidrofurano (5,25 ml, 5,25 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 10 minutos, se dejó calentar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, y se añadió una solución de cloruro de 5-fluoro-4-metilpiridin-2-sulfonilo (1,00 g, 4,78 mmol) tetrahidrofurano anhidro (5 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción
15 se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 h, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de la adición de agua (10 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, el residuo se trituroó con metanol (5 ml). El
20 precipitado se separó por filtración y se lavó con metanol (3 x 5 ml) para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (0.73 g, 41% de rendimiento): MS (ES+) m/z 274.2 (M - 99).

Etapa 5. Preparación de 5-fluoro-*N*-(isotiazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-sulfonamida



A una solución de ((5-fluoro-4-metilpiridin-2-il)sulfonyl)(isotiazol-3-il)carbamato de terc-butil(0,73 g, 1,95 mmol) en diclorometano (5 mL) se le añadió ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió dimetilsulfóxido anhidro (6 ml), bicarbonato de sodio (0,82 g, 9,78 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (0,46 g, 2,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se enfrió mediante la adición de agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado a presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 60% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (0.77 g, rendimiento cuantitativo): MS (ES+) m/z 394.2 ($M + 1$).

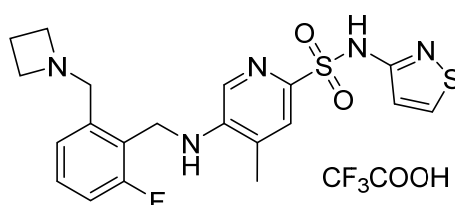
Etapa 6. Preparación de 5-((2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(isotiazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-sulfonamida



A una mezcla de (2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorofenil)metanamina (0.39 g, 1.3 mmol) y 5-fluoro-*N*-(isotiazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-sulfonamida (0.40 g, 1.02 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (5 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.26 g, 2.04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 8 horas. La

mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se le añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 8% de metanol en diclorometano dio como resultado el compuesto del título como aceite incoloro (0.40 g, 69% de rendimiento): MS (ES+) m/z 568.2 ($M + 1$).

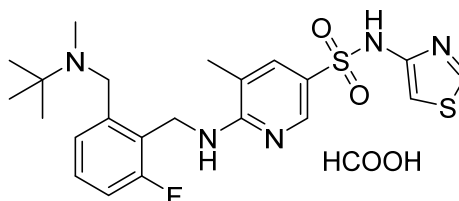
Etapas 7. Preparación de sal de ácido trifluoroacético 5-((2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(isotiazol-3-il)-4-metilpiridin-2-sulfonamida



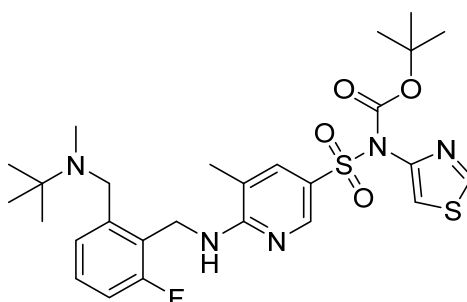
A una solución de 5-((2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(isotiazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-4-metilpiridin-2-sulfonamida (0.40 g, 0.70 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de metanol en diclorometano, proporcionando el compuesto del título como sólido incoloro. (0.31 g, 79% de rendimiento): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.52-11.39 (br s, 1H), 10.70-10.53 (br s, 1H), 8.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.31 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.60-4.44 (m, 4H), 4.19-3.96 (m, 4H), 2.47-2.22 (m, 2H), 2.17 (s, 3H); MS (ES+) m/z 448.2 ($M + 1$).

EJEMPLO 13

Síntesis de sal de ácido fórmico de 6-((2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida

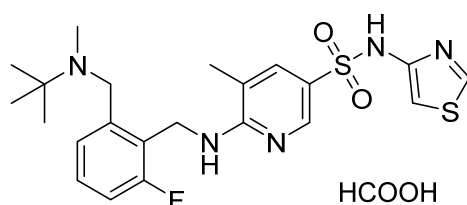


Etapa 1. Preparación de ((6-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-metilpiridin-3-il)sulfonyl)(thiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo*



A una solución de ((6-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-cloropiridin-3-il)sulfonyl)(thiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo* (0.40 g, 0.670 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (13 mL) se agregó ácido metilborónico (0.32 g, 5.35 mmol) y fosfato de potasio (0.430 g, 2.01 mmol) y la mezcla se desgasificó con argón. A continuación, se añadió a la mezcla acetato de paladio (II) (0,023 g, 0,100 mmol) y tetrafluoroborato de triciclohexilfosfonio (0,074 g, 0,200 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y luego se calentó a 85 °C durante 2 horas en un microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de tierra de diatomeas. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con 40% de acetato de etilo (que contiene 10% de trietilamina y 10% de 2-propanol) en heptano, proporcionó el compuesto del título como un sólido marrón (0.294 g, 76% de rendimiento): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.76-7.75 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 1H), 7.07-6.96 (m, 2H), 6.48-6.43 (m, 1H), 4.95-4.93 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (s, 9H); MS (ES⁺) *m/z* 578.3 (*M* + 1).

Etapa 2. Preparación de sal de ácido fórmico de 6-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-metil-*N*-(thiazol-4-il)piridin-3-sulfonamida

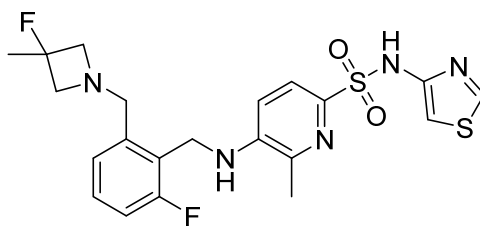


A ((6-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-5-metilpiridin-3-il)sulfonyl)(thiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo* (0.294 g, 0.510 mmol) en diclorometano

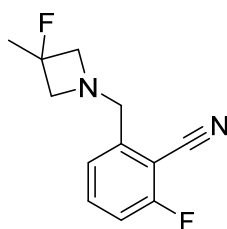
(10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (0.8 mL, 10.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La concentración al vacío y la purificación del residuo mediante HPLC preparativo de fase inversa, utilizando acetonitrilo en agua que contiene 0,5% de ácido fórmico como eluyente, proporcionó el compuesto del título como un incoloro sólido (0.090 g, 37% de rendimiento): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.87 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.02-2.01 (m, 6H), 1.07 (s, 9H), sulfonamida NH y COOH no se observó; MS (ES+) *m/z* 478.4 (*M* + 1); MS (ES-) *m/z* 476.3 (*M* - 1).

EJEMPLO 14

Síntesis de 5-((2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida



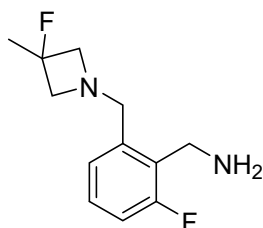
Etapa 1. Preparación de 2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)metil)benzonitrilo



A una solución de 2-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo (0.35 g, 1.64 mmol) y clorhidrato de 3-fluoro-3-metilazetidina (0.27 g, 2.13 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (10 mL) se agregó carbonato de potasio (0.90 g, 6.54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, luego se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado al vacío y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 20 a 35% de acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionó 2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)metil)benzonitrilo como

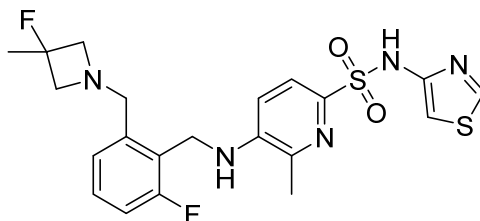
un aceite incoloro (0.36 g, 99% de rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (td, $J = 8.2, 5.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.40-3.23 (m, 4H), 1.64-1.54 (m, 3H); MS (ES+) m/z 223.3 ($M + 1$).

Etapa 2. Preparación de (2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)metil)fenil)metanamina



A una solución de 2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)metil)benzonitrilo (0.31 g, 1.39 mmol) en metanol (20 mL) y hidróxido de amonio (4 mL) se agregó Níquel Raney (0.024 g, 0.28 mmol). La mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo de fase inversa, utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (que contiene carbonato de amonio, 0.010 M), para proporcionar el compuesto del título como aceite incoloro (0.11 g, 35% de rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.14-7.07 (m, 1H), 6.98-6.91 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.31-3.13 (m, 4H), 1.58-1.48 (m, 3H), NH not observed; MS (ES+) m/z 227.3 ($M + 1$).

Etapa 3. Preparación de Síntesis de 5-((2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida

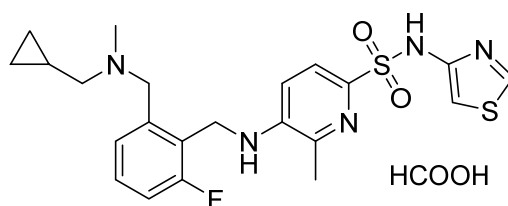


A una solución de (5-bromo-6-metilpiridin-2-il)sulfonil(tiazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0.15 g, 0.35 mmol) y (2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)metil)fenil)metanamina (0.101 g, 0.45 mmol) en dioxano anhidro (2 mL) se agregó metanosulfonato de [(2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (0.027 g, 0.035 mmol) y una solución 2 M de *tert*-butóxido de sodio en tetrahidrofurano (0.52 mL, 1.04 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó

y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. La concentración del filtrado a presión reducida proporcionó un residuo que se purificó mediante HPLC preparativo de fase inversa utilizando acetonitrilo en agua que contenía 0,23% de ácido fórmico como eluyente para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.051 g, 29% de rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.70 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 14.0, 8.0 Hz, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 1 H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.84 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.50 - 3.35 (m, 4 H), 2.38 (s, 3H), 1.53 (d, J = 22 Hz, 3H), NH no se observó; MS (ES+) m/z 479.9 ($M + 1$).

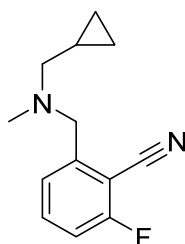
EJEMPLO 15

Síntesis de sal de ácido fórmico de 5-((2-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida



15

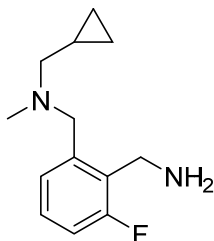
Etapla 1. Preparación de 2-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-6-fluorobenzonitrilo



A una solución de 2-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo (0.97 g, 4.52 mmol) en diclorometano anhidro (1 mL) se agregó clorhidrato de 1-ciclopropil-*N*-metilmetanamina (0.5 g, 4.11 mmol) y trietilamina (0.83 g, 8.22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un 10-30% de

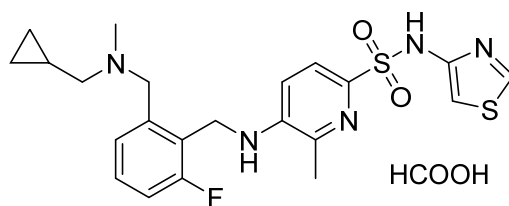
acetato de etilo en éter de petróleo, proporcionó el compuesto del título como aceite amarillo (0.4 g, 44% de rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (dt, $J = 8.2, 8.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.37 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 0.98-0.89 (m, 1H), 0.58-0.51 (m, 2H), 0.16-0.11 (m, 2H).

5 Etapa 2. Preparación de *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-1-ciclopropil-*N*-metilmetanamina



A una mezcla de 2-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-6-fluorobenzonitrilo (0.4 g, 1.83 mmol) en metanol (10 mL) e hidróxido de amonio concentrado (2 mL) se
10 agregó Níquel Raney (0.16 g, 1.83 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente 12 horas. La filtración de la mezcla de reacción y la concentración del filtrado a presión reducida proporcionó el compuesto del título como aceite amarillo (0.35 g, 85% de rendimiento).

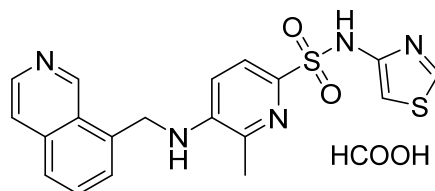
15 Etapa 3. Preparación de sal de ácido fórmico de 5-((2-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida



Siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 14, Etapa 3 y haciendo variaciones no críticas como según sea necesario para reemplazar (2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidín-1-il)metil)fenil)metanamina con *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-
20 1-ciclopropil-*N*-metilmetanamina, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0.012 g, 6% de rendimiento): ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.38 (dt, $J = 7.8, 5.8$ Hz, 1H), 7.27-7.14 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.60 (br d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.01-0.87 (m, 1H), 0.56-0.44 (m, 2H), 0.15 (q, $J = 5.0$
25 Hz, 2H), NH y COOH no se observaron; MS (ES+) m/z 476.3 ($M + 1$).

EJEMPLO 16

Síntesis de sal de ácido fórmico de 5-((isoquinolin-8-ilmetil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida

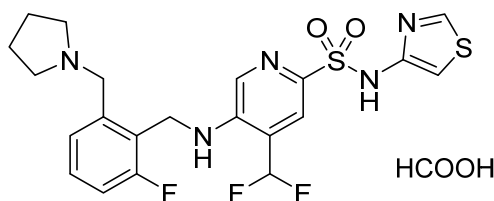


- 5 Siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 14, Etapa 3 y haciendo variaciones no críticas como según sea necesario para reemplazar (2-fluoro-6-((3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)metil)fenil)metanamina con isoquinolin-8-ilmetanamina, el compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo (0.038 g, 23% de rendimiento):
- ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.58 (s, 1 H), 8.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 8.51 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 8.26 (br s, 1 H), 7.93-7.86 (m, 2 H), 7.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.65-7.58 (m, 2 H), 6.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 6.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.08 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), NH y COOH no se observaron; MS (ES⁺) *m/z* 411.9 (*M* + 1).
- 10

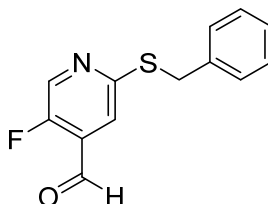
EJEMPLO 17

Síntesis de sal de ácido fórmico de 4-(difluorometil)-5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida

15



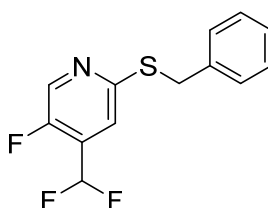
Etapa 1. Preparación de 2-(benciltio)-5-fluoroisonicotinaldehído



- A una mezcla de 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído (5.04 g, 24.7 mmol) en dioxano anhidro (100 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (8.62 mL, 49.4 mmol), bencilmercaptano (2.76 mL, 23.5 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (1.43 g, 2.47 mmol) y tris(dibencilideneacetona)dipaladio(0) (1.13 g, 1.24 mmol). La mezcla
- 20

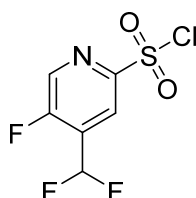
de reacción se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (100 mL). La concentración del filtrado combinado a presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0-40% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un aceite café. (5.23 g, 90% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.33 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 1.5, 0.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.0, 0.6 Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 3H), 4.43 (s, 2H); MS (ES+) m/z 248.2 ($M + 1$).

Etapla 2. Preparación de 2-(benciltio)-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina



A una mezcla de 2-(benciltio)-5-fluoroisonicotinaldehído (3.67 g, 14.8 mmol) en diclorometano anhidro (50 ml) se agregó trifluoruro de (dietilamino)sulfuro (3.92 mL, 29.7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó por 2.5 horas a 0 °C, y luego se inactivó mediante la adición lenta de carbonato de sodio 2 M hasta que se obtuvo un pH de 9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La fase orgánica se lavó con carbonato de sodio 2 M (50 ml), cloruro de amonio saturado (50 ml), salmuera (50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado a presión reducida dio un residuo. Purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0-20% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un aceite de naranja (3.04 g, 71% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.45-8.44 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 4H), 6.82 (t, J = 54.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H); MS (ES+) m/z 270.2 ($M + 1$).

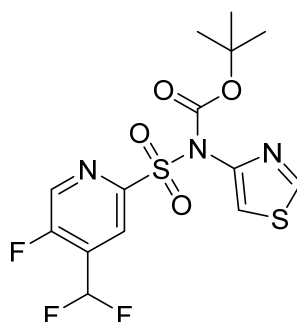
Etapla 3. Preparación de cloruro de 4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-sulfonilo



A una mezcla de 2-(benciltio)-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina (3.04 g, 11.2 mmol) en acetonitrilo (60 mL) se agregó agua (2.6 mL) y ácido acético (3.2 mL). La

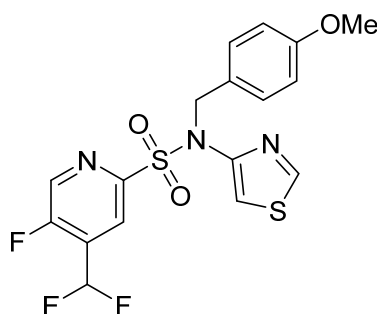
mezcla se enfrió a 0 °C y se le agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (4.44 g, 22.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La mezcla se lavó con salmuera fría (4 x 75 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Concentración del filtrado a presión reducida y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0-30% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como aceite incoloro (2.39 g, 87% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79-8.77 (m, 1H), 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 53.6 Hz, 1H).

Etapa 4. Preparación de ((4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo*



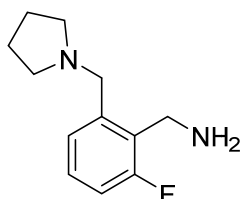
A una mezcla de tiazol-4-ilcarbamato de *terc-butilo* (2.14 g, 10.7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) se agregó una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (10.7 mL, 10.7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se enfrió a -78 °C. A continuación, se le añadió una solución de cloruro de 4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-sulfonyl (2,39 g, 9,73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) a -78 °C. Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente, se agitó durante 2 h, y luego se concentró al vacío. Al residuo se le añadió acetato de etilo (80 ml) y la mezcla se lavó con cloruro de amonio concentrado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Concentración del filtrado a presión reducida y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0-80% de acetato de etilo en heptano, proporcionó el compuesto del título como un aceite incoloro (2.82 g, 71% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 1.34 (s, 9H); MS (ES+) m/z 410.3 (M + 1).

Etapa 5. Preparación de 4-(difluorometil)-5-fluoro-*N*-(4-metoxibencil)-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida



A una solución de ((4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *tert*-butilo (2.11 g, 6.84 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se le añadió dimetilsulfóxido anhidro (20 mL), bicarbonato de sodio (2.8 g, 34.2 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (1.60 g, 10.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado a presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0-60% de acetato de etilo en heptano, dio como resultado el compuesto del título como un aceite incoloro (2.80 g, 95% de rendimiento): MS (ES+) m/z 430.2 ($M + 1$).

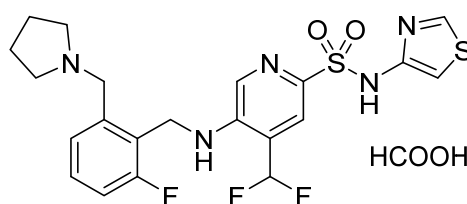
Etapa 6. Preparación de (2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina



A una solución de 2-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo (10.0 g, 46.7 mmol) en diclorometano (234 mL) se agregó pirrolidina (4.29 mL, 51.4 mmol), y *N,N*-diisopropiletilamina (10.6 mL, 60.7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con cloruro de amonio saturado (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (75 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron

sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en metanol (234 ml). A la solución se le añadió hidróxido de amonio concentrado (30 mL) y Níquel Raney (3,0 g, 51,1 mmol). La mezcla se burbujeó con gas de hidrógeno durante 20 minutos, luego se mantuvo bajo 1 atm de gas de hidrógeno durante 3 días. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró al vacío hasta un volumen total de 50 ml. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo (9.73 g, rendimiento cuantitativo): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.12 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.90 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.47-3.47 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 4H), 1.77-1.73 (m, 2H); MS (ES+) m/z 209.2 (M + 1).

Etapa 7. Preparación de sal de ácido fórmico de 4-(difluorometil)-5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida

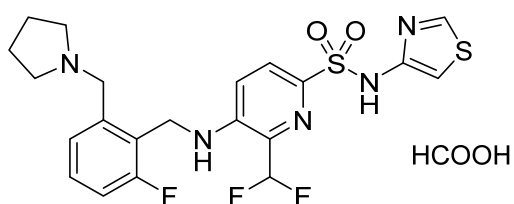


A una solución de 4-(difluorometil)-5-fluoro-N-(4-metoxibencil)-N-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida (0.38 g, 0.89 mmol), (2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina (0.19 g, 0.89 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (6 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (0.16 mL, 0.89 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x 30 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml). A la mezcla se le añadió ácido trifluoroacético y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de metanol (20 ml), se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (35 ml), cloruro de amonio saturado (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo de fase inversa, utilizando acetonitrilo en agua

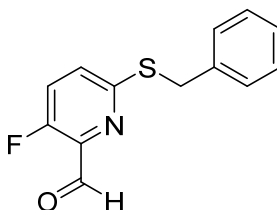
que contenía 0,5% de ácido fórmico como eluyente, para dar el compuesto del título como un incoloro sólido (0.122 g, 25% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37-7.09 (m, 4H), 6.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.65 (d, J = 0.2 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.44-2.35 (m, 4H), 1.71-1.55 (m, 4H), sulfonamida NH y COOH no se observaron; MS (ES+) m/z 498.2 ($M + 1$).

EJEMPLO 18

Síntesis de sal de ácido fórmico de 6-(difluorometil)-5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida

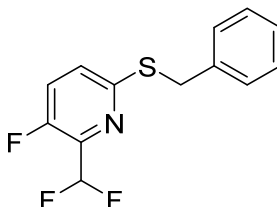


Etapa 1. Preparación de 6-(benciltio)-3-fluoropicolinaldehído



15 Siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 17, Etapa 1 y haciendo variaciones no críticas como según sea necesario para reemplazar 2-bromo-5-fluoroisonicotinaldehído con 6-bromo-3-fluoropicolinaldehído, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo (3.77 g, 95% de rendimiento): MS (ES+) m/z 248.2 ($M + 1$).

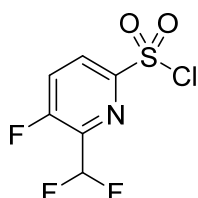
Etapa 2. Preparación de 6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina



20 Siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 17, Etapa 2 y haciendo variaciones no críticas como según sea necesario para reemplazar 2-(benciltio)-5-

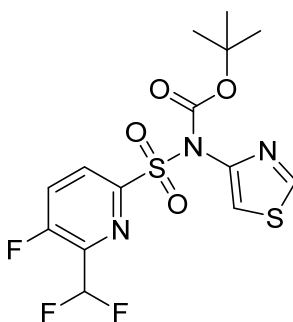
fluoroisonicotinaldehído con 6-(benciltio)-3-fluoropicolinaldehído, el compuesto del título se obtuvo como un aceite naranja (2.53 g, 71% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.43 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 5H), 6.81 (t, J = 53.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H); MS (ES+) m/z 270.2 ($M + 1$).

5 Etapa 3. Preparación de cloruro de 6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-sulfonilo



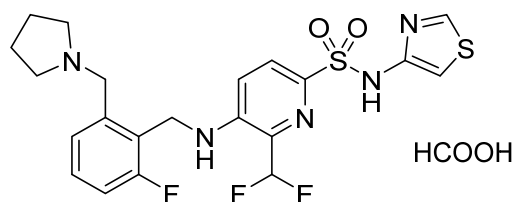
10 Siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 17, Etapa 3 y haciendo variaciones no críticas como según sea necesario para reemplazar 2-(benciltio)-4-(difluorometil)-5-fluoropiridina con 6-(benciltio)-2-(difluorometil)-3-fluoropiridina, el compuesto del título se obtuvo como un aceite incoloro (2.31 g, rendimiento cuantitativo): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (dd, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 52.9 Hz, 1H).

Etapa 4. Preparación de ((6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo*



15 Siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 17, Etapa 4 y haciendo variaciones no críticas como según sea necesario para reemplazar cloruro de 4-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-sulfonilo con cloruro de 6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-sulfonilo, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0.40 g, 50% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 8.7, 3.5 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 52.9 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H); MS (ES+) m/z 410.2 ($M + 1$).

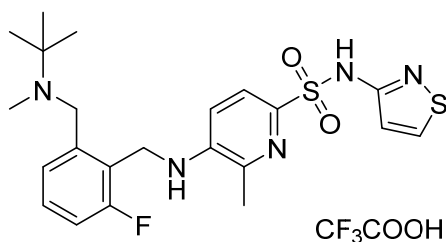
Etapa 5. Preparación de sal de ácido fórmico de 6-(difluorometil)-5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida



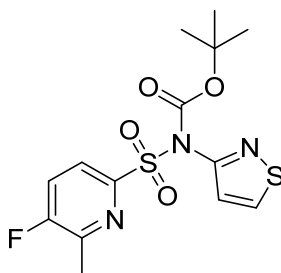
A una solución de ((6-(difluorometil)-5-fluoropiridin-2-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *tert-butilo* (0.40 g, 0.98 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (6 mL) se agregó (2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina (0.20 g, 0.98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora y luego se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml). A la solución se le añadió ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con bicarbonato de sodio saturado (30 ml), cloruro de amonio saturado (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativo de fase inversa, utilizando acetonitrilo en agua que contenía 0,5% de ácido fórmico como eluyente, para dar el compuesto del título como un incoloro sólido (0.147 g, 28% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J = 53.3$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.55-4.51 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 4H), 1.76-1.62 (m, 4H), sulfonamida NH y COOH no se observaron; MS (ES+) m/z 498.2 ($M + 1$).

EJEMPLO 19

Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((*tert-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-N-(isotiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida

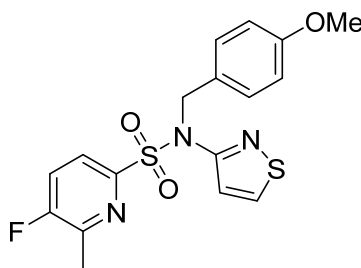


Etapa 1. Preparación de ((5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)sulfonil)(isotiazol-3-il)carbamato de *terc-butilo*



A una solución de isotiazol-3-ilcarbamato de *terc-butilo* (1.99 g, 10.0 mmol) en
5 tetrahidrofurano anhidro (20 mL) se agregó una solución 1 M de *bis*(trimetilsilil)amida
de litio en tetrahidrofurano (10.5 mL, 10.5 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se
agitó durante 10 minutos a -78 °C, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente y
se agitó durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a -78 °C, se le
añadió una solución de cloruro de 5-fluoro-6-metilpiridin-2-sulfonilo (1.89 g, 10.0 mmol)
10 en tetrahidrofurano anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a
temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó
mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (30 mL) y la capa
acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se
lavarón con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se
15 filtraron. La concentración del filtrado al vacío y la trituración del residuo en metanol
(15 mL) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (1.95 g, 52% de
rendimiento): MS (ES+) *m/z* 274.2 (M - 99).

Etapa 2. Preparación de 5-fluoro-*N*-(isotiazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-sulfonamida

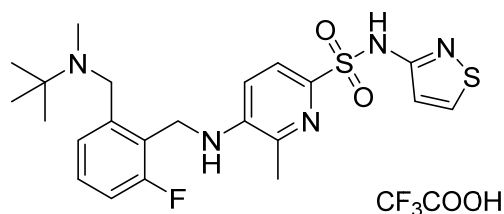


20

A una solución de ((5-fluoro-6-metilpiridin-2-il)sulfonil)(isotiazol-3-il)carbamato de *terc-butilo* (1.95 g, 5.2 mmol) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se concentró al vacío. Al residuo se le añadió dimetilsulfóxido

anhidro (10 ml), bicarbonato de sodio (2,18 g, 26,0 mmol) y cloruro de 4-metoxibencilo (1,22 g, 7,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se enfrió mediante la adición de agua (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado a presión reducida y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 60% de acetato de etilo en heptano, dio como resultado el compuesto del título como un aceite incoloro (2.0 g, rendimiento cuantitativo): MS (ES+) m/z 394.2 ($M + 1$).

- 10 Etapa 3. Preparación de sal de ácido trifluoroacético de -((2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(isotiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida

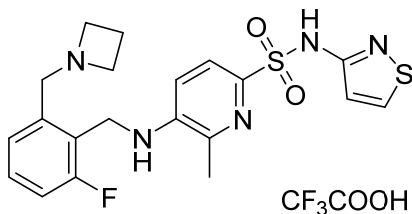


- A una mezcla de 5-fluoro-*N*-(isotiazol-3-il)-*N*-(4-metoxibencil)-6-metilpiridin-2-sulfonamida (0.66 g, 1.68 mmol) y *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina (0.37 mg, 1.68 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (6 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.88 mL, 5.04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0% a 60% de acetato de etilo en heptano, proporcionó un incoloro sólido (0,24 g), que se disolvió en una mezcla de 1,2dicloroetano (2,5 mL) y ácido trifluoroacético (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas y luego se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 15% de metanol en diclorometano, dio como resultado el compuesto del título como sólido incoloro (0.50 g, 50% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.44 (s, 1H), 9.16-9.14 (br s, 1H), 8.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.06

(d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 4.13-4.05 (m, 1H), 2.61 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ES+) m/z 478.2 ($M + 1$).

EJEMPLO 20

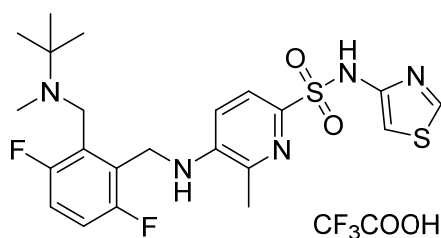
5 Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(isotiazol-3-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida



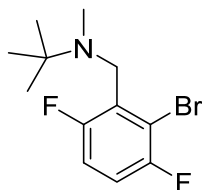
10 Siguiendo el procedimiento descrito para el EJEMPLO 19, Etapa 3 y haciendo variaciones no críticas como según sea necesario para reemplazar *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina con (2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorofenil)metanamina, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0.26 g, 25% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46-11.40 (m, 1H), 10.25-10.14 (m, 1H), 8.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.41 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 4.19-3.98 (m, 4H), 2.46-2.20 (m, 5H); MS (ES+) m/z 448.0 ($M+1$).

EJEMPLO 21

Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-3,6-difluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida

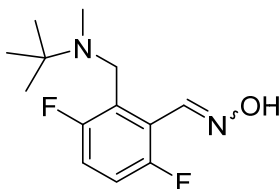


Etapa 1. Preparación de *N*-(2-bromo-3,6-difluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina



A una solución de 2-bromo-3,6-difluorobenzaldehído (4.42 g, 20.1 mmol) en diclorometano (100 mL) se agregó *N*,2-dimetilpropan-2-amina (2.40 mL, 20.1 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (11.0 g, 52.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de hidróxido de sodio 2 M (100 ml) y se agitó durante 20 minutos. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-30% en heptano, dio como resultado el compuesto del título como un sólido incoloro (3.70 g, 63% de rendimiento): MS (ES+) *m/z* 292.1 (*M* + 1), 294.1 (*M*+1).

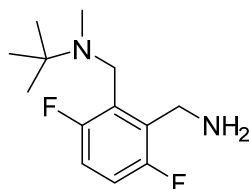
Etapa 2. Preparación de oxima de 2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-3,6-difluorobenzaldehído



A una solución de *N*-(2-bromo-3,6-difluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina (1.60 g, 5.50 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) se agregó gota a gota una solución 1.3 M de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio en tetrahidrofurano (12.7 mL, 16.5 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y luego se le añadió *N*, *N*-dimetilformamida (0,85 ml, 11,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Luego se le añadió una solución de clorhidrato de hidroxilamina (1,90 g, 27,5 mmol) en agua (3 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se le añadió agua (30 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. La

concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro (1.70 g, rendimiento cuantitativo): MS (ES+) m/z 257.2 ($M + 1$).

Etapa 3. Preparación de *N*-(2-(aminometil)-3,6-difluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina

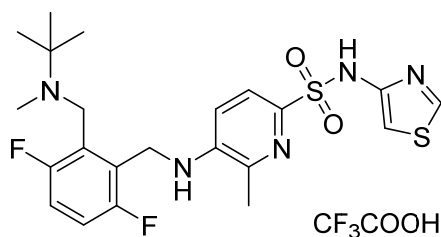


5

A una solución de oxima de 2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-3,6-difluorobenzaldehído (1.70 g, 6.6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 mL) se añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (13,2 mL, 13,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0 °C, se le añadió sulfato de sodio decahidratado (13 g) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración del filtrado al vacío proporcionó el compuesto del título como un aceite de color marrón pálido. (1.10 g, 68% de rendimiento): MS (ES+) m/z 243.3 ($M + 1$).

10
15

Etapa 4. Preparación de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-3,6-difluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida



20

A una mezcla de 5-fluoro-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida (0.48 g, 2.00 mmol) y *N*-(2-(aminometil)-3,6-difluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina (0.52 g, 1.32 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (4 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.70 mL, 3.96 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C por 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y

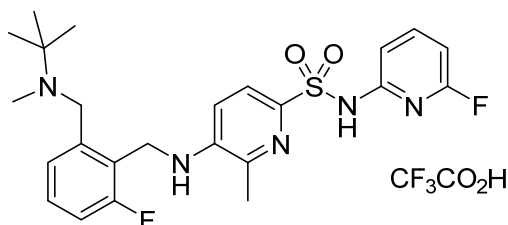
25

se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración al vacío y la purificación del residuo mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0% a 60% de acetato de etilo en heptano, dio un sólido incoloro (0,24 g), que se disolvió en una mezcla de 1,2-dicloroetano (2,5 mL) y ácido trifluoroacético (2,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas y luego se concentró al vacío. La purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0 a 15% de metanol en diclorometano, dio como resultado el compuesto del título como sólido incoloro (0.192 g, 20% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.12-9.00 (m, 1H), 8.83 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54-7.41 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.41-6.35 (m, 1H), 4.72 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.56-4.38 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 4.4, 0.5 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (s, 9H); MS(ES+) *m/z* 496.2 (*M* + 1).

15

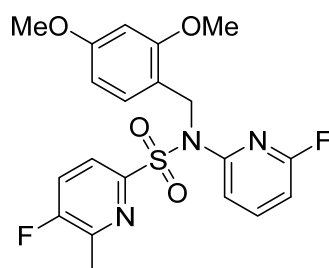
EJEMPLO 22

Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida



Etapa 1. Preparación de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida

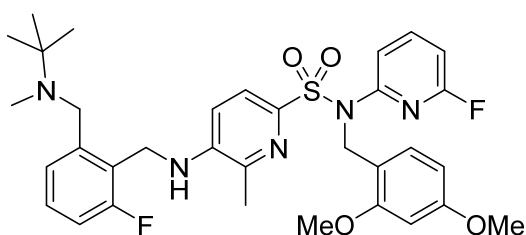
20



A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-6-fluoropiridin-2-amina (1.26 g, 4.77 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12.6 mL) se agregó una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (5.24 mL, 5.24 mmol) a -78 °C y la

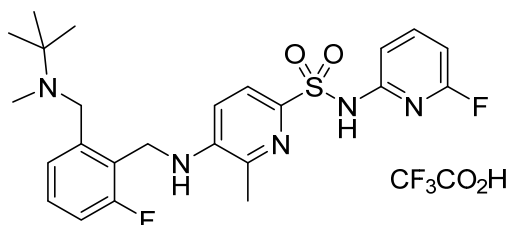
mezcla de reacción se agitó a -78 °C por 30 minutos. A continuación, se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-fluoro-6-metilpiridin-2-sulfonilo (1,00 g, 4,77 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2,7 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5-50% de acetato de etilo en heptano, dio como resultado el compuesto del título como un aceite amarillo (1.1 g, 53% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (dd, *J* = 8.5, 3.7 Hz, 1H), 7.71 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.77-3.76 (m, 3H), 3.65 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 2.55 (t, *J* = 3.4 Hz, 3H).

Etapa 2. Preparación de 5-((2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida



A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida (0.45 g, 1.05 mmol) y *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina (0.24 g, 1.05 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (6.0 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.36 mL, 2.10 mmol). La mezcla se calentó a 120 °C durante 18 h, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (80 ml). La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado (2 x 40 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0-55% de acetato de etilo (que contenía 20% de etanol y 0,1% de hidróxido de amonio) en heptano, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0.67 g, rendimiento cuantitativo): MS (ES⁺) *m/z* 640.6 (*M* + 1).

Etapa 3. Preparación de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida



5 A una solución de 5-((2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida (0.67 g, 1.05 mmol) en diclorometano (30 mL) se agregó ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y luego se concentró al vacío. Al residuo se le añadió metanol (20 ml), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al

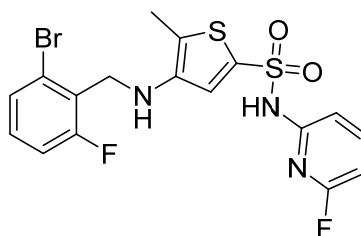
10 vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo de fase inversa, usando acetonitrilo en agua que contenía 0,1% de ácido trifluoroacético como eluyente, para producir el compuesto del título como un sólido incoloro. (0.10 g, 16% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.46-7.35 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.13-4.05 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), COOH not observed; MS (ES+) *m/z* 490.2 (*M* + 1).

15

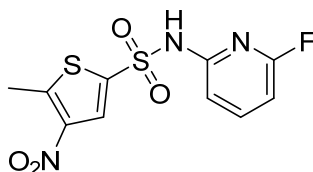
EJEMPLO 23

Síntesis de 4-((2-bromo-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metiltiofeno-2-sulfonamida

20

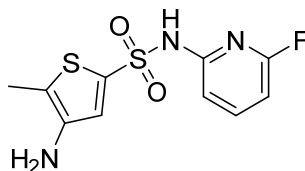


Etapa 1. Preparación de *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-nitrotiofeno-2-sulfonamida



A una solución de cloruro de 5-metil-4-nitrotiofeno-2-sulfonilo (0.500 g, 2.07 mmol) y 2-amino 6-fluoropiridina (0.256 g, 2.28 mmol) en diclorometano (11 mL) se
5 agregó piridina (0.25 mL, 3.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (10 mL) y agua (10 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido clorhídrico al 5% (3 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio
10 anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 a 80% de acetato de etilo en hexanos, dio como resultado el compuesto del título como un aceite amarillo. (0.465 g, 71 % de rendimiento): MS (ES-) m/z 316.0 (M - 1).

Etapa 2. Preparación de 4-amino-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metiltiofeno-2-sulfonamida

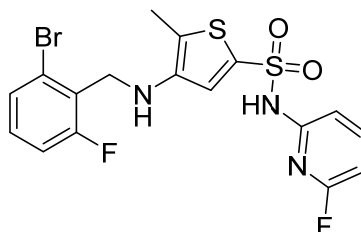


15

A una solución de *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metil-4-nitrotiofeno-2-sulfonamida (0.465 g, 1.47 mmol) en ácido acético (5 mL) se agregó hierro en polvo (0.412 g, 7.35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C por 1 hora. A continuación, se eliminó el ácido acético al vacío. Se añadió bicarbonato de sodio saturado hasta que se
20 alcanzó un pH de 8 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente del 10 al 80% de acetato de etilo en hexanos, dio como resultado el compuesto del título como un
25 aceite incoloro. (0.260 g, 62% de rendimiento): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.65 (ddd, J = 8.0, 2.5, 0.5 Hz, 1H), 3.42 (broad singlet, 2H), 2.23 (s, 3H), un proton intercambiable no se observó; MS (ES-)

m/z 286.0 ($M - 1$).

Etapa 3. Preparación de 4-((2-bromo-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metiltiofeno-2-sulfonamida



5 A una solución de 4-amino-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-5-metiltiofeno-2-sulfonamida (0.266 g, 0.931 mmol) y 2-bromo-3-fluorobenzaldehído (0.188 g, 0.933 mmol) en ácido trifluoroacético (5 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0.589 g, 2.79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se concentró al vacío. Después de diluir con acetato de etilo (10 mL), la solución se lavó con una solución de hidróxido de sodio 5,0 N hasta que se alcanzó un pH de 10. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 a 80% de acetato de etilo en hexanos, dio como resultado el compuesto del título como un sólido incoloro (0.265 g, 60% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.39 (s, 1H), 7.88 (q, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.98 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 7.9, 2.5$ Hz, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.32-4.29 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 3H); MS (ES+) m/z 473.9 ($M + 1$), 475.9 ($M + 1$).

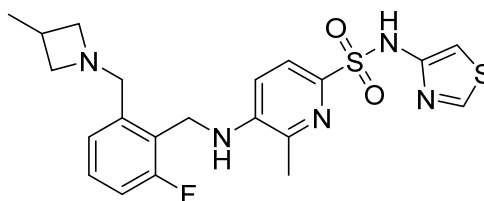
10

15

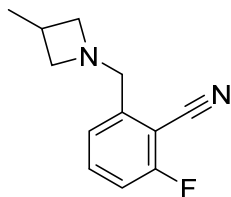
20

EJEMPLO 24

Síntesis de 5-((2-fluoro-6-((3-metilazetidín-1-il)metil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida

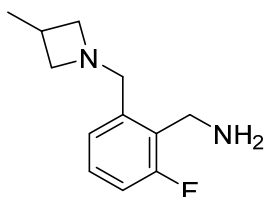


Etapa 1. Preparación de 2-fluoro-6-((3-metilazetidín-1-il)metil)benzonitrilo



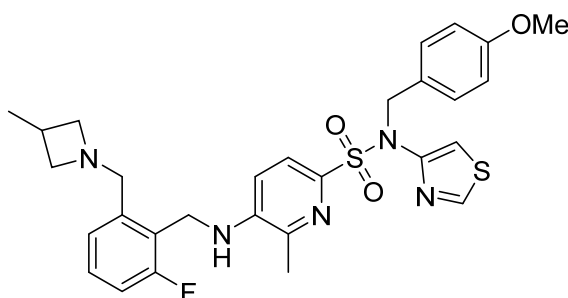
A una solución de 2-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo (4.50 g 21.0 mmol) en diclorometano anhidro (50 mL) se agregó clorhidrato de 3-metilazetidina (2.26 g, 21.0 mol) y *N,N*-diisopropiletilamina (8.15 g, 62.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se recrystalizó en una mezcla de heptano y acetato de etilo (2:1, 150 mL). Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite amarillento crudo que se usó sin purificación adicional: MS (ES+) *m/z* 205.0 (*M* + 1).

Etapa 2. Preparación de (2-fluoro-6-((3-metilazetidín-1-il)metil)fenil)metanamina



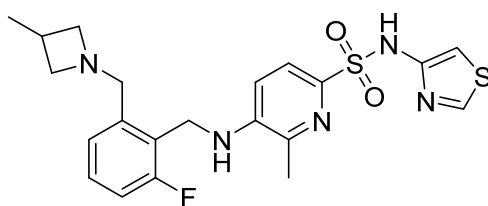
A una mezcla de 2-fluoro-6-((3-metilazetidín-1-il)metil)benzonitrilo (producto crudo de la etapa 1) en metanol (100 mL) y una solución concentrada de hidróxido de amonio (15 mL) se agregó Níquel Raney (0.594 g). La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó 16 horas en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. La filtración de la mezcla de reacción y la concentración del filtrado a presión reducida proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillento (4.20 g, 96% de rendimiento en dos etapas): ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.08 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 4.74-4.52 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.75 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.56-2.45 (m, 1H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 209.2 (*M* + 1).

Etapa 3. Preparación de 5-((2-fluoro-6-((3-metilazetidín-1-il)metil)encil)amino)-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida



A una solución de (2-fluoro-6-((3-metilazetidín-1-il)metil)encil)metanamina (0.08 g, 0.37 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (3 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.3 mL, 1.92 mmol) y 5-fluoro-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida (0.15 g, 0.37 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 125 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (70 mL) y se lavó con cloruro de amonio saturado (20 mL), salmuera (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración del filtrado al vacío proporcionó un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 a 100% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 0,2% de hidróxido de amonio) en heptano, para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (rendimiento no determinado): MS (ES+) *m/z* 582 (*M* + 1); MS (ES-) *m/z* 580 (*M* - 1).

Etapa 4. Preparación de 5-((2-fluoro-6-((3-metilazetidín-1-il)metil)encil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida

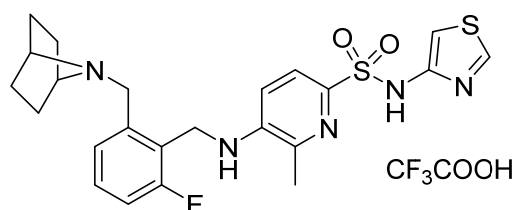


A una mezcla de 5-((2-fluoro-6-((3-metilazetidín-1-il)metil)encil)amino)-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida (de la etapa previa) en 1,2-dicloroetano anhidro (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1.0 mL). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativo de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 15% a 60% de acetonitrilo en agua conteniendo 0.5% de ácido fórmico, para dar el

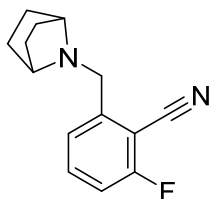
compuesto del título como un sólido incoloro (0.09 g, 50% de rendimiento en 2 etapas): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 3H), 6.93 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.78-6.65 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.58 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ES+) m/z 462.1 ($M + 1$); MS (ES-) m/z 460.1 ($M - 1$).

EJEMPLO 25

Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida

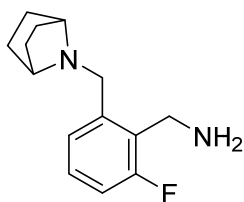


Eta 1. Preparación de 2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobenzonitrilo



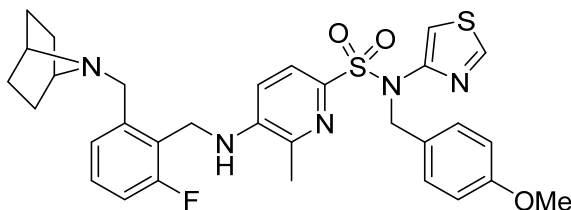
A una solución de 2-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo (13.90 g, 65.4 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (120 mL) se agregó clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (8.70 g, 65.4 mmol) y carbonato de potasio (18.0 g, 130.8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. Después de la adición de agua (100 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. Concentración del filtrado a presión reducida y purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 0-5% de metanol en diclorometano, proporcionado el compuesto del título como aceite amarillento (5.30 g, 35% de rendimiento): MS (ES+) m/z 231.0 ($M + 1$).

Etapa 2. Preparación de (2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorofenil)metanamina



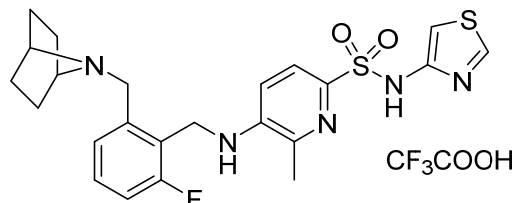
A una mezcla de 2-(azetidin-1-ilmetil)-6-fluorobenzonitrilo (5.30 g, 23.0 mmol)
5 en metanol (100 mL) y se agregó Níquel Raney (4.0 g, 46.7 mmol). La suspensión se
desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó bajo
una atmósfera de hidrógeno (50 psi) a temperatura ambiente durante 12 horas. La
filtración de la mezcla de reacción y la concentración del filtrado a presión reducida
proporcionó el compuesto del título como un aceite amarillo. (5.30 g, 98% de
10 rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.15-7.07 (m, 1H), 6.95 (t, J = 8.8 Hz, 2H),
3.87 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.18 (dt, J = 4.5, 2.3 Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.73-
1.65 (m, 4H), 1.29-1.23 (m, 4H); MS (ES+) m/z 235.0 ($M + 1$).

Etapa 3. Preparación de 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida
15



Siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 24, Etapa 2 y haciendo
variaciones según sea necesario para reemplazar (2-fluoro-6-((3-metilazetidin-1-
il)metil)fenil)metanamina con (2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-
20 fluorofenil)metanamina, el compuesto del título se obtuvo un sólido incoloro (0.5 g,
90% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J
= 8.5 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 4H), 7.09-7.03 (m, 3H), 6.79-6.75 (m, 2H), 5.40 (dd, J =
1.9, 0.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.52-4.51 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.26-3.23
(m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.84-1.76 (m, 4H), 1.41-1.33 (m, 4H); MS (ES+) m/z 608.3 ($M +$
25 1), MS (ES-) m/z 606.3 ($M - 1$).

Etapa 4. Preparación de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida



- 5 Siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 24, Etapa 3, y haciendo variaciones según sea necesario para reemplazar 5-((2-fluoro-6-((3-metilazetidin-1-il)metil)bencil)amino)-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida con 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(4-metoxibencil)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida, el compuesto del título se obtuvo como un
- 10 sólido incoloro (0.27 g, 54% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.57-9.50 (m, 1H), 8.84 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.33 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.32-6.25 (m, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 4.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 4.18-4.13 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 4H); MS (ES⁺) *m/z* 488 (*M* + 1), MS (ES⁻) *m/z* 486.2 (*M* - 1).
- 15

EJEMPLOS 26-30

De manera similar a lo descrito en EJEMPLOS 21, 24 y 25, utilizando los materiales de partida e intermedios apropiadamente sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos:

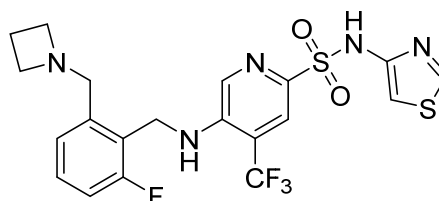
Ejemplo No	Nombre	MS (ES ⁺) <i>m/z</i>	¹ H NMR
26	Sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)bencil)amino)-6-metil- <i>N</i> -(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida	430.1 (<i>M</i> + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.94 (br s, 1H), 10.12 (br s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.45-7.37 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 2H), 4.58-4.42 (m, 4H), 4.09 (s, 4H), 2.45-2.27 (m, 5H).

Ejemplo No	Nombre	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
27	Sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-(azetidin-1-ilmetil)-3-fluorobencil)amino)-6-metil- <i>N</i> -(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida	448.2 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.95 (s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 7.29-7.14 (m, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 4.64-4.49 (m, 4H), 4.29-4.01 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.36-2.20 (m, 2H).
28	Sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((<i>terc</i> -butil(metil)amino)-metil)bencil)amino)-6-metil- <i>N</i> -(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida	460.2 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.93 (br s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.61-7.50 (m, 2H), 7.46-7.12 (m, 4H), 6.92-6.66 (m, 3H), 4.88-4.68 (m, 1H), 4.64-4.48 (m, 2H), 4.16-3.93 (m, 1H), 3.72-3.54 (m, 1H), 2.71-2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.52-1.06 (m, 9H).
29	Sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-6-metil- <i>N</i> -(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida	464.3 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.22 (br s, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 4.59-4.19 (m, 4H), 3.68-3.57 (m, 1H), 2.62 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.25 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 6H).

Ejemplo No	Nombre	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H NMR
30	Sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-6-metil- <i>N</i> -(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida	462.2 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.97 (s, 1H), 9.97-9.96 (m, 1H), 8.83 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.55-7.43 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, <i>J</i> = 0.9, 0.7 Hz, 1H), 4.53-4.51 (m, 2H), 4.43-4.42 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.03-2.01 (m, 2H), 1.87-1.84 (m, 2H).

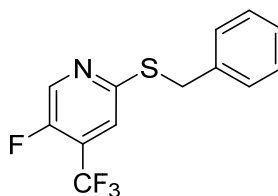
EJEMPLO 31

Síntesis de 5-((2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-sulfonamida



5

Etapla 1. Preparación de 2-(benciltio)-5-fluoro-4-(trifluorometil)piridina

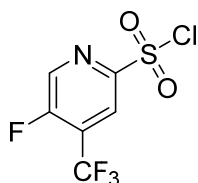


A una solución de 2-cloro-5-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (2.90 g, 14.5 mmol) en dioxano anhidro (10 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (5.1 mL, 29.1 mmol) se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0.40 g, 0.44 mmol), Xantfos (0.40 g, 0.73 mmol) y bencilmercaptano (1.71 g, 13.8 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 103 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura

10

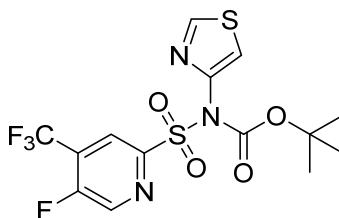
ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración del filtrado al vacío proporcionó un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5 a 40% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un líquido incoloro. (2.40 g, 60% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.51 (t, J = 0.5 Hz, 1H), 7.43-7.25 (m, 6H), 4.45 (s, 2H); MS (ES+) m/z 288.0 ($M + 1$).

Etapla 2. Preparación de cloruro de 5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-sulfonilo



A una solución enfriada de 2-(benciltio)-5-fluoro-4-(trifluorometil)piridina (2.40 g, 8.35 mmol) en acetonitrilo (40 mL), ácido acético (10 mL), y agua (10 mL) se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (3.29 g, 67%, 16.7 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, y se concentró al vacío mientras se mantenía la temperatura por debajo de 30 °C. El residuo se recrystalizó en éter dietílico (100 ml), el sólido se separó por filtración y se lavó con éter dietílico (50 ml). Las capas de éter dietílico combinadas se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5 a 40% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un líquido incoloro. (1.00 g, 45% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 5.1, 0.3 Hz, 1H).

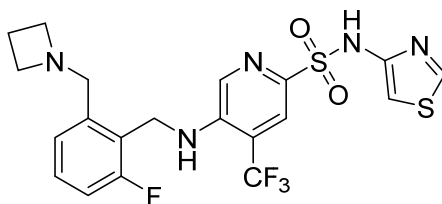
Etapla 3. Preparación de ((5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo*



A una solución de tiazol-4-ilcarbamato de *terc-butilo* (1.09 g, 5.46 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 mL) se agregó una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (5.5 mL, 5.5 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se

agitó a -78 °C durante 20 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota una solución de cloruro de 5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-sulfonilo (1,20 g, 4,55 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Después de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. La concentración del filtrado al vacío y la purificación del residuo por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5% a 50% de acetato de etilo en heptano, dio como resultado el compuesto del título como un sólido amarillo claro (0.90 g, 46% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H); MS (ES+) m/z 328.0 (M - 99).

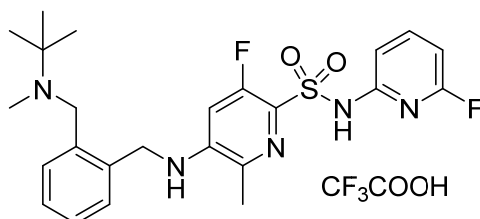
Etapa 4. Preparación de 5-((2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorobencil)amino)-N-(tiazol-4-il)-4-(trifluorometil)piridin-2-sulfonamida



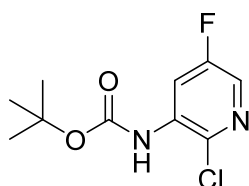
A una mezcla de (2-(azetidín-1-ilmetil)-6-fluorofenil)metanamina (0.08 g, 0.39 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (3 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0.2 mL, 1.4 mmol) y ((5-fluoro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc-butilo* (0.15 g, 0.35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (70 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (20 mL) y salmuera (20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración del filtrado al vacío proporcionó un residuo que se purificó mediante HPLC preparativo de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 10% a 60% de acetonitrilo en agua que contenía 0.4% de ácido fórmico, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0.01 g, 4% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (br s, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.59-8.54 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53-7.18 (m, 4H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 2H), 4.08-3.92 (m, 2H), 3.55-3.42 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 2H); MS(ES+) m/z 502.0 (M + 1), MS(ES-) m/z 500.1 (M - 1).

EJEMPLO 32

Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((*terc-butil*(metil)amino)metil) bencil)amino)-3-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida

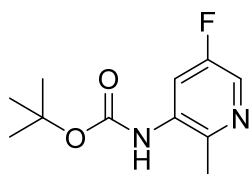


5 Etapa 1. Preparación de (2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo*



A una solución de ácido 2-cloro-5-fluoronicotínico (35.11 g, 0.20 mol) en *terc*-butanol (100 mL) y tolueno (100 mL) se agregó trietilamina (30.0 mL, 0.21 mol) y azida de difenilfosforilo (48.0 mL, 0.22 mol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con solución acuosa de carbonato de sodio al 10% (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5 a 15% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (47.0 g, 85% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.42-8.36 (m, 1H), 7.91(d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 1.53 (s, 9H).

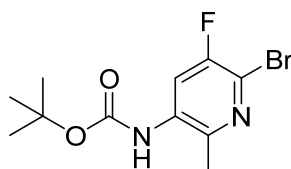
Etapa 2. Preparación de (5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo*



A una mezcla de (2-cloro-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo* (24.67 g, 0.10 mol), ácido metilborónico (12.0 g, 0.20 mmol) y fosfato de potasio tribásico (89.8 g, 0.40 mol) en tolueno (250 mL) se agregó agua (25 mL). La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos y luego se añadió aducto de dicloro[1,1'-

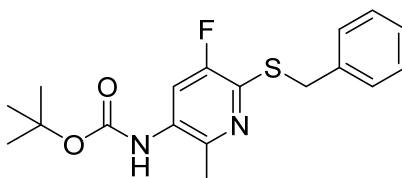
bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio (II) diclorometano (4,0 g, 4,89 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (150 ml) a la mezcla. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas
5 combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 5 a 20% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (16.9 g, 74% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19-8.15 (m, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H),
10 6.40 (s, 1H), 2.47 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H).

Etapa 3. Preparación de (6-bromo-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo*



A una solución de (5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo* (14.5 g, 64.1 mmol) en acetonitrilo (300 mL) se agregó *N,N*-dimetilformamida anhidra (0.5 mL) y *N*-bromosuccinimida (13.7 g, 76.9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C
15 por 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con
20 un gradiente de 10 a 50% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (14.0 g, 72% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 2.46 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.54 (s, 9H).

Etapa 4. Preparación de (6-(benciltio)-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo*

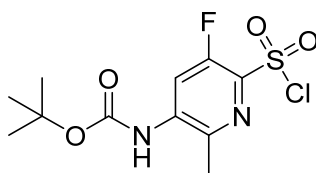


25

A una solución de (6-bromo-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo* (14.0 g, 45.9 mmol) en dioxano anhidro (125 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina

(16 mL, 91.8 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1.26 g, 1.38 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.80 g, 1.38 mmol) y bencilmercaptano (5.44 g, 43.6 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y se calentó a 103 °C durante 16 horas en un tubo sellado. Después de enfriar a temperatura ambiente, la
 5 mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con cloruro de amonio saturado (3 x 50 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y concentración del filtrado al vacío proporcionó un residuo, el cual se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 a 50% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (15.1 g, 94% de
 10 rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.95 (m, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.47 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 1.55 (s, 9H); MS(ES+) m/z 349.2 (M + 1), MS(ES-) m/z 347.1 (M - 1).

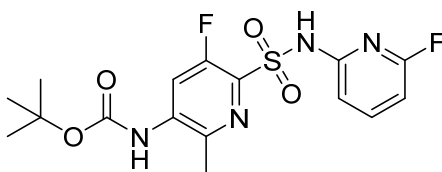
Etapas 5. Preparación de (6-(clorosulfonil)-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo*



15

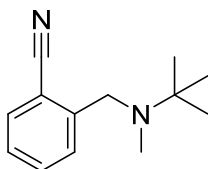
A una solución helada de (6-(benciltio)-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo* (40.0 g, 0.114 mol) en acetonitrilo (1000 mL), ácido acético (250 mL) y agua (250 mL) se agregó en porciones 2,4-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (74.0 g, 0.255 mol) durante 30 minutos. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C
 20 durante 1 h, y se concentró al vacío por debajo de 30 °C para eliminar el acetonitrilo. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua (3 x 200 mL); se secó al vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (28.0 g, 75% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 2.58 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.57 (s, 9H).

25 Etapas 6. Preparación de (5-fluoro-6-(N-(6-fluoropiridin-2-il)sulfamoil)-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo*



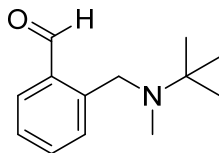
A una mezcla de (6-(clorosulfonil)-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc-butilo* (2.0 g, 6.16 mmol) en piridina anhidra (5 mL) se agregó 6-fluoropiridin-2-amina (0.70 g, 6.16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N (2 x 20 ml), cloruro de amonio saturado (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 a 70% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido beige (0.45 g, 18% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.70 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.64-6.60 (m, 2H), 2.45 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.54 (s, 9H); MS(ES+) *m/z* 401 (M + 1), MS(ES-) *m/z* 399 (M - 1).

Etapas 7. Preparación de 2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)benzonitrilo



A una solución de 2-(bromometil)benzonitrilo (19.6 g, 100 mmol) en dimetilsulfóxido (80 mL) se agregó carbonato de potasio (27.64 g, 200 mmol) y *terc-butil*metilamina (15.6 mL, 130 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (400 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título como aceite amarillo pálido (20.0 g, 98% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.51 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.17 (s, 9H).

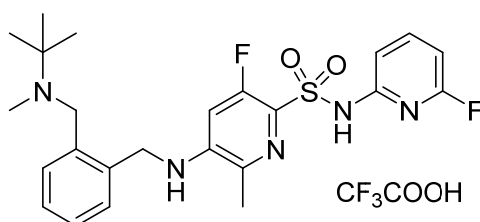
Etapas 8. Preparación de 2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)benzaldehído



A una solución de 2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)benzonitrilo (9.50 g, 46.95 mmol) en diclorometano anhidro (100 mL) se agregó una solución 1.0 M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (60 mL, 60 mmol) a - 78 °C. La mezcla de reacción se

calentó lentamente a -30 °C durante un período de 4 horas y se agitó a -30 °C a -20 °C durante 5 h. A continuación, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 200 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 a 40% de acetato de etilo (conteniendo 1.0% de trietilamina) en heptano, para dar el compuesto del título como un aceite amarillo pálido (2.96 g, 30% de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.51 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.15 (s, 9H).

Etap 9. Preparación de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil) bencil)amino)-3-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridin-2-sulfonamida

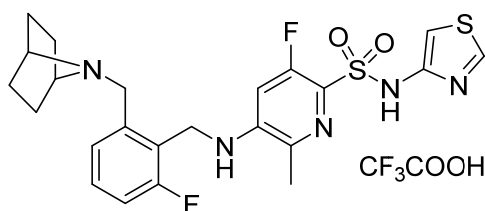


A una solución de (5-fluoro-6-(*N*-(6-fluoropiridin-2-il)sulfamoil)-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (0.35 g, 0.88 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h, después de lo cual la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) y a esta mezcla se le añadió 2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)benzaldehído (0,25 g, 1,14 mmol) e isopropóxido de titanio (IV) (0,70 g, 2,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, tras lo cual se le añadió una solución 1 M de cianoborohidruro de sodio en tetrahidrofurano (2,32 mL, 2,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionó un residuo. La purificación del residuo mediante HPLC preparativo de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 10% a 60% de acetonitrilo en agua conteniendo 0,1% de ácido trifluoroacético, dio como resultado el compuesto del título obtenido como un sólido incoloro (0.01 g, 1% de rendimiento):

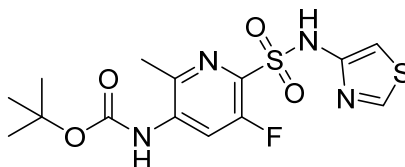
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 1H), 8.98-8.83 (m, 1H), 7.87-7.79 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 1H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 1H), 6.95-6.92 (m, 1H), 6.70 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.63-4.54 (m, 2H), 4.11-3.98 (m, 1H), 2.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.46 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 490 (*M* + 1), MS (ES-) *m/z* 488.2 (*M* - 1).

EJEMPLO 33

Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida

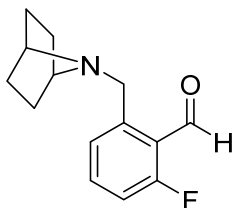


10 Etapa 1. Preparación de (5-fluoro-2-metil-6-(*N*-(tiazol-4-il)sulfamoil)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



A una mezcla de (6-(clorosulfonil)-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (2.45 g, 7.54 mmol) en piridina anhidra (5 mL) se agregó clorhidrato de tiazol-4-amina (1.24g, 9.05 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N (2 x 20 ml) y cloruro de amonio saturado (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con un gradiente de 10 a 100% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido de color beige (0.95 g, 32% de rendimiento): ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.48-11.45 (m, 1H), 8.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.52 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 389 (*M* + 1).

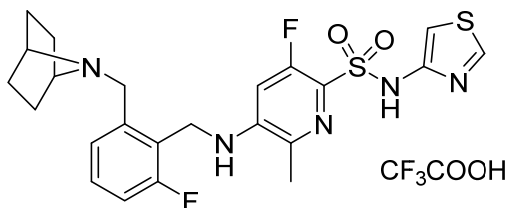
Etapa 2. Preparación de 2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobenzaldehído



Siguiendo el procedimiento descrito en Ejemplo 32, Etapa 7 y haciendo variaciones según sea necesario para reemplazar 2-((*terc-butil*(metil)amino)metil)

- 5 benzonitrilo con 2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobenzonitrilo, el compuesto del título se obtuvo como un aceite amarillo pálido (1.30 g, 21% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.49 (s, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.14-6.89 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.24-3.19 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 4H), 1.34-1.20 (m, 4H).

- Etapa 2. Preparación de sal de ácido trifluoroacético de 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridin-2-sulfonamida
- 10



- A una solución de (5-fluoro-2-metil-6-(*N*-(tiazol-4-il)sulfamoil)piridin-3-il)carbamato de *terc-butilo* (0.55 g, 1.91 mmol) en diclorometano anhidro (5 mL) se
- 15 añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, tras lo cual la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 mL). A esta mezcla, se le añadió 2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il) metil)-6-fluorobenzaldehído (0,58 g, 2,48 mmol)) e isopropóxido de titanio (IV) (1,08 g, 3,82
- 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se le añadió una solución 1 M de cianoborohidruro de sodio en tetrahidrofurano (6.0 mL, 6.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (40 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (10 mL) y salmuera (10 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La
- 25 filtración y la concentración del filtrado al vacío proporcionó un residuo. Purificación del residuo por HPLC preparativo de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 10% a

60% de acetonitrilo en agua conteniendo 0.1% de ácido trifluoroacético, se obtuvo el compuesto del título como un sólido incoloro (0.17 g, 54% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.14 (s, 1H), 10.22-10.14 (m, 1H), 8.87 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.53-7.45 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.83-6.77 (m, 1H), 4.54-4.45 (m, 2H), 4.40-4.29 (m, 2H), 4.17-4.09 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 2H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.80-1.57 (m, 4H); MS (ES+) m/z 506.2 ($M + 1$), MS (ES-) m/z 504.2 ($M - 1$).

EJEMPLOS 34-37

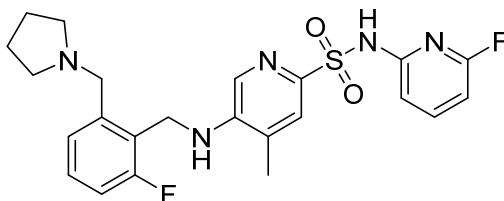
De manera similar a la descrita en EJEMPLOS 32 y 33, utilizando los materiales de partida e intermedios apropiadamente sustituidos, se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo No	Nombre	MS (ES+) m/z	^1H RMN
34	sal del ácido fórmico del 5-((2-((terc-butil(metil)amino)metil)bencil)amino)-3-fluoro-6-metil- <i>N</i> -(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida	478,0 ($M + 1$)	^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,06 (br s, 2H), 8,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,35-7,19 (m, 4H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,88 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 4,61-4,58 (m, 2H), 3,89-3,62 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,19-2,02 (m, 3H), 1,20 (s, 9H),
35	sal del ácido trifluoroacético del 3-fluoro-5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-6-metil- <i>N</i> -(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida	482,1 ($M + 1$)	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,15 (s, 1H), 9,43-9,36 (m, 1H), 8,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58-7,46 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 13,9, 2,4 Hz, 2H), 6,58-6,54 (m, 1H), 4,56-4,20 (m, 4H), 3,67-3,61 (m, 1H), 2,62 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,31-1,21 (m, 6H),

Ejemplo No	Nombre	MS (ES+) <i>m/z</i>	¹ H RMN
36	sal del ácido trifluoroacético del 5-((2-bromo-3,6-difluorobencil)amino)-3-fluoro-6-metil- <i>N</i> -(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida	492,8 (M + 1), 494,8 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,12 (s, 1H), 8,87 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 13,2 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,62-6,57 (m, 2H), 4,43-4,42 (m, 2H), 2,24 (s, 3H),
37	sal del ácido trifluoroacético del 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-3-(trifluorometil)bencil)amino)-3-fluoro-6-metil- <i>N</i> -(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida	556,0 (M + 1)	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,19-10,98 (m, 1H), 8,85 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,56 (dd, <i>J</i> = 19,8, 7,6 Hz, 2H), 7,38 (t, <i>J</i> = 7,8 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 6,88 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 13,0 Hz, 1H), 4,83 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,39-3,28 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,76-1,65 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 4H),

EJEMPLO 38

Síntesis del 5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida



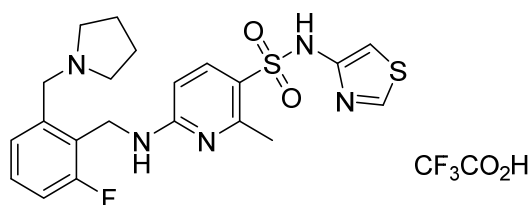
- 5 A una solución de (2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina (0,24 g, 1,17 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,0 mL) anhidro se agregaron bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,24 g, 1,22 mmol) sólida a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante 20 minutos antes de agregarse a esta una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida (0,42 g, 0,97 mmol) en

N,N-dimetilformamida anhidro (1,86 mL). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 × 50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. La concentración del filtrado *al vacío* y la purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 0-50 % de acetato de etilo (que contiene 20 % de etanol y 1 % de hidróxido de amonio) en heptano, dieron una mezcla de regioisómeros como un aceite rojo. El residuo se disolvió en diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 20-90% de acetato de etilo (que contiene 5% de trietilamina) en heptano, seguido por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 1-15% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,014 g, 3% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,20-11,15 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,84-7,75 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,21-7,11 (m, 2H), 6,98 (dd, *J* = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 6,32-6,26 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 2H), 3,70-3,67 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 4H), 2,11-2,09 (m, 3H), 1,71-1,63 (m, 4H); ¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -69,3 (1F), -116,9 (1F); MS (ES+) *m/z* 474,1 (*M* + 1).

20

EJEMPLO 39

Síntesis de la sal del ácido trifluoroacético del 5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



A una solución de ((6-fluoro-2-metilpiridin-3-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,21 g, 0,56 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (3,0 mL) se agregaron (2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina (0,19 g, 0,89 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 g, 1,12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (3 × 50 mL) y salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración del filtrado *al vacío* proporcionaron un

residuo, que se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 5-60% de acetato de etilo (que contiene 20 % de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptano. El residuo purificado se disolvió en diclorometano (3 mL) y ácido trifluoroacético (0,5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

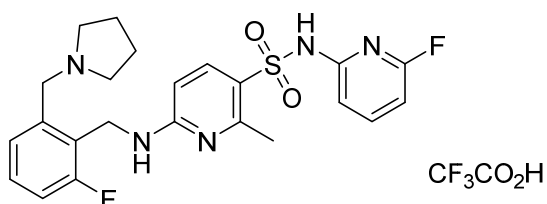
5 durante 18 horas. La concentración *al vacío* y la purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 10-75% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptano, dieron el compuesto del título como un sólido incoloro (0,091 g, 24% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,04-11,00 (m, 1H), 10,09-9,87 (m, 1H), 8,87 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,46-7,26 (m, 4H), 6,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,36

10 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,72-4,55 (m, 4H), 3,49-3,31 (m, 2H), 3,19-3,05 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,03-1,78 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 462,1 (*M* + 1).

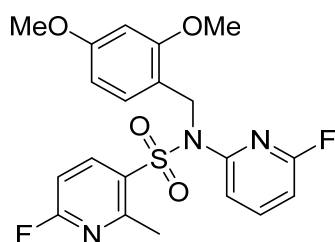
EJEMPLO 40

Síntesis de la sal del ácido trifluoroacético de 6-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-2-metilpiridina-3-sulfonamida

15



Paso 1. Preparación del *N*-(2,4-dimetoxibencil)-6-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-2-metilpiridina-3-sulfonamida

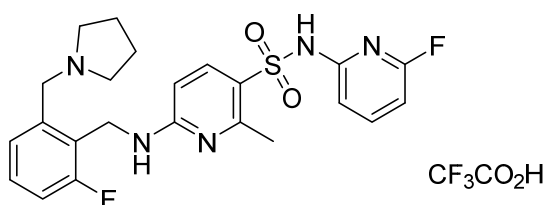


20 A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-6-fluoropiridin-2-amina (1,26 g, 4,77 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12,6 mL) se agregaron una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (5,24 mL, 5,24 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos. Luego se le agregó gota a gota una solución de cloruro de 6-fluoro-2-metilpiridina-3-sulfonilo (1,0 g, 4,8 mmol) en

25 tetrahidrofurano anhidro (2,7 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a

temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL), y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 × 50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. La concentración del filtrado *al vacío* y la purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 5-50% de acetato de etilo en heptano, dieron el compuesto del título como un aceite amarillo (1,2 g, 57% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (dd, *J* = 8,5, 3,7 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,67 (dd, *J* = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,33 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,55 (d, *J* = 3,0 Hz, 3H).

- 10 Paso 2. Preparación de la sal del ácido trifluoroacético de 6-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-2-metilpiridina-3-sulfonamida

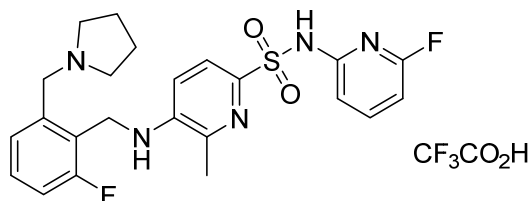


- A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-6-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-2-metilpiridina-3-sulfonamida (0,16 g, 0,37 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (2,0 mL) se agregaron (2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina (0,10 g, 0,48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 g, 0,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (3 × 50 mL), salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado *al vacío* proporcionaron un residuo que se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 15-25% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptano. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción luego se concentraron *al vacío*. El residuo se disolvió en metanol (25 mL), la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 25-100% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptano, dieron el compuesto del título como un sólido incoloro (0,091 g, 36% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (s, 1H), 9,92-9,85 (m, 1H), 7,91-7,76 (m, 3H), 7,49-7,29 (m, 3H), 6,82-6,79 (m, 1H), 6,69-

6,65 (m, 1H), 6,44 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,72-4,64 (m, 2H), 4,61-4,55 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,59-2,56 (m, 3H), 2,04-1,79 (m, 4H); MS (ES+) m/z 474,1 ($M + 1$).

EJEMPLO 41

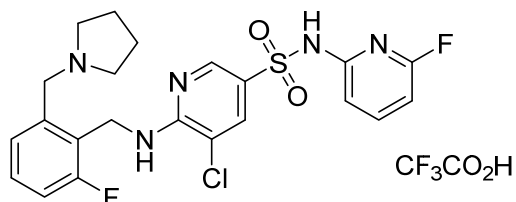
- 5 Síntesis de la sal del ácido trifluoroacético del 5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida



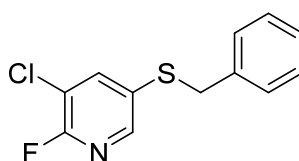
- A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-5-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida (0,55 g, 1,26 mmol) en dimetil sulfóxido anhidro (6,3 mL) se agregaron (2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina (0,42 g, 2,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,33 g, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C durante 18 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con agua (3 × 50 mL), salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado *al vacío* proporcionaron un residuo, que se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 25-75% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptano. El residuo se disolvió en una mezcla de diclorometano (5 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en metanol (25 mL), se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 25-100% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptano, dieron el compuesto del título como un sólido incoloro (0,17 g, 21% rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,41-11,05 (m, 1H), 10,24-9,71 (m, 1H), 7,95-7,70 (m, 2H), 7,62-7,23 (m, 3H), 7,21-7,06 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,75-6,60 (m, 1H), 6,41-6,25 (m, 1H), 4,69-4,20 (m, 4H), 3,62-2,82 (m, 4H), 2,32-2,21 (m, 3H), 2,06-1,70 (m, 4H); MS (ES+) m/z 474,1 ($M + 1$).

EJEMPLO 42

Síntesis de la sal del ácido trifluoroacético de 5-cloro-6-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)piridina-3-sulfonamida

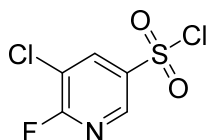


5 Paso 1. Preparación del 5-(benciltio)-3-cloro-2-fluoropiridina



A una solución de 5-bromo-3-cloro-2-fluoropiridina (13,9 g, 66,1 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (132 mL) se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (14 mL, 79,3 mmol) y benciltiol (10,34 mL, 66,1 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con argón durante 20 minutos. Luego se agregó tris(dibencilidenoacetona)bispaladio (0,91 g, 3,61 mmol), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (2,30 g, 3,97 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. El lecho del filtro se lavó con acetato de etilo (2 × 75 mL), y el filtrado combinado se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con heptano, dieron el compuesto del título como un aceite anaranjado (16,1 g, 97% rendimiento): MS (ES+) *m/z* 254 (*M* + 1).

Paso 2. Preparación del cloruro de 5-cloro-6-fluoropiridina-3-sulfonilo

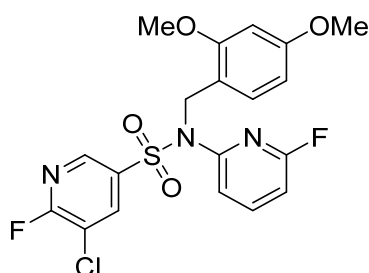


A una solución de 5-(benciltio)-3-cloro-2-fluoropiridina (16,1 g, 64 mmol) en acetonitrilo (391 mL) se agregaron agua (22 mL) y ácido acético (28 mL) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Luego se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (25,2 g, 128 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Luego de la

dilución con acetato de etilo (500 mL), la mezcla se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 × 100 mL), agua (3 × 100 mL), y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo incoloro se utilizó sin purificación adicional (10,2 g, 69%

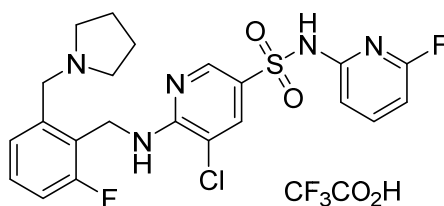
5 rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,82-8,79 (m, 1H), 8,48-8,44 (m, 1H).

Paso 3. Preparación del 5-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-6-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)piridina-3-sulfonamida



A una solución de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-6-fluoropiridin-2-amina (2,0 g, 8,69 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (23 mL) se agregaron una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (9,6 mL, 9,6 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego se le agregó gota a gota una solución de 5-cloro-6-fluoropiridina-3-sulfonilo cloruro de (1,0 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5,0 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. A la mezcla de reacción se agregaron agua (60 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con agua (3 × 50 mL), salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado *al vacío* proporcionaron un residuo, que se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 5-60% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado (0,40 g, 10% rendimiento): MS (ES+) m/z 478,2 ($M + 23$), 480,2 ($M + 23$).

Paso 4. Preparación de la sal del ácido trifluoroacético de 5-cloro-6-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)piridina-3-sulfonamida á

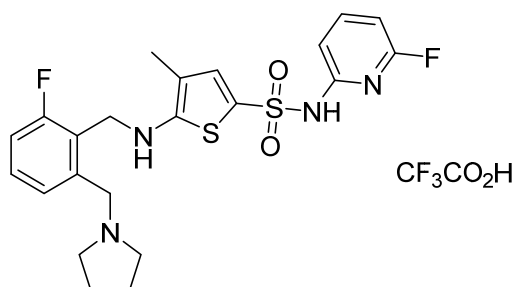


25

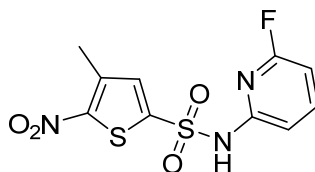
A una solución de 5-cloro-*N*-(2,4-dimetoxibencil)-6-fluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)piridina-3-sulfonamida (0,4 g, 0,88 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (4,3 mL) se agregaron (2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina (0,29 g, 1,4 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,23 g, 1,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (125 mL), se lavó con agua (3 × 50 mL) salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado *al vacío* proporcionaron un residuo, que se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 10-60% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptano. El residuo luego se disolvió en una mezcla de diclorometano (4 mL) y ácido trifluoroacético (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró *al vacío*. El residuo se trituyó con metanol (3 × 25 mL), la mezcla se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 10-80% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 1% de hidróxido de amonio) en heptano, dieron el compuesto del título como un sólido incoloro (0,27 g, 46% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,63-11,08 (m, 1H), 10,18-9,64 (m, 1H), 8,54-8,52 (m, 1H), 8,03-7,82 (m, 3H), 7,46-7,34 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 4,78-4,52 (m, 4H), 3,37-3,03 (m, 4H), 2,08-1,79 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 494,0 (*M* + 1), 496,0 (*M* + 1).

EJEMPLO 43

Síntesis de la sal del ácido trifluoroacético de 5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida

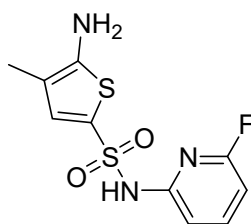


Paso 1. Preparación del *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metil-5-nitrotiofeno-2-sulfonamida



A una solución de 4-metiltiofeno-2-sulfonilo cloruro de (13,9 g, 66,1 mmol) en diclorometano anhidro (5,5 mL) se agregó cuidadosamente se concentró ácido nítrico (5,5 mL) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 mL), y se neutralizó cuidadosamente con solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), agua (50 mL), y salmuera (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en diclorometano anhidro (20 mL) y se agregó lentamente a una solución de 6-fluoropiridin-2-amina (1,5 g, 13,5 mmol) en piridina (20 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con ácido clorhídrico 1 M (3 × 50 mL), agua (50 mL), y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con acetato de etilo (que contiene 10% de 2-propanol y 10% de trietilamina) en heptano, dieron el compuesto del título como un aceite anaranjado (1,75 g, 45% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (dt, *J* = 9,1, 7,9 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 6,96 (ddd, *J* = 8,0, 2,7, 0,5 Hz, 1H), 6,28 (ddd, *J* = 7,8, 2,7, 0,5 Hz, 1H), 2,58 (d, *J* = 0,4 Hz, 3H), NH no observado.

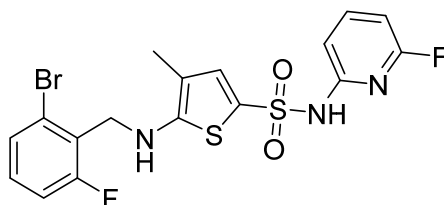
Paso 2. Preparación del 5-amino-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida



A una solución de *N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metil-5-nitrotiofeno-2-sulfonamida

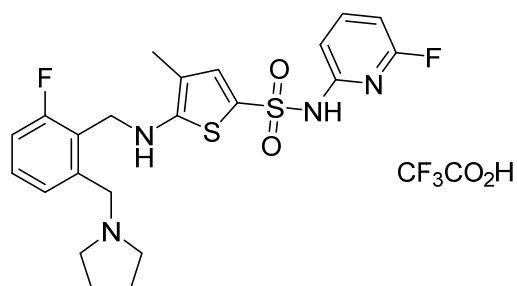
(1,75 g, 5,5 mmol) en acetato de etilo (11 mL) se agregaron ácido acético glacial (11 mL) y polvo de hierro (1,5 g, 27,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10% (50 mL),
5 solución saturada de bicarbonato de sodio (2 × 100 mL), agua (50 mL), y salmuera (50 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. El sólido pardusco obtenido se utilizó sin purificación adicional (1,2 g, 76% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80-7,72 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,63 (dd, *J* = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), NH no observado.
10

Paso 3. Preparación del 5-((2-bromo-6-fluorobencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida



A una solución de 5-amino-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida
15 (0,62 g, 2,16 mmol) en ácido trifluoroacético (5,5 mL) se agregaron 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (0,66 g, 3,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,82 g, 3,89 mmol) en porciones durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante otros 20 minutos antes de diluirse con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se
20 lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 × 75 mL), agua (50 mL) salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la concentración del filtrado *al vacío* proporcionaron un residuo. La purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con acetato de etilo (que contiene 10% de 2-propanol y 10% de trietilamina) en heptano, dieron el compuesto del título
25 como un aceite anaranjado (0,37 g, 36% rendimiento): MS (ES⁺) *m/z* 474,0 (*M* + 1), 476,0 (*M* + 1).

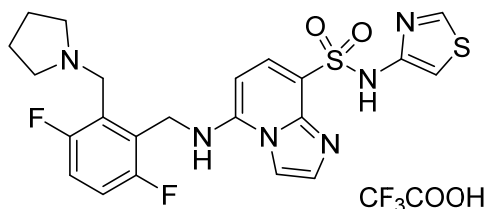
Paso 4. Preparación de la sal del ácido trifluoroacético de 5-((2-fluoro-6-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-N-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida



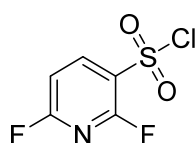
A una solución de 5-((2-bromo-6-fluorobencil)amino)-N-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metiltiofeno-2-sulfonamida (0,37 g, 0,79 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (6 mL) se
 5 agregaron agua (1,2 mL) y la mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos. Luego se agregó trifluoro[(pirrolidin-1-il)metil]borato de potasio (0,30 g, 1,57 mmol), carbonato de cesio (0,77 g, 2,35 mmol), acetato de paladio (0,018 g, 0,078 mmol), y di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina (0,055 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó
 10 con argón durante 5 minutos y luego se calentó a 90 °C durante 18 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (3 × 50 mL), agua (50 mL), salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado *al vacío* proporcionaron un residuo que se
 15 purificó por HPLC preparativa en fase reversa, la elución con un gradiente de 5 a 95% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,062 g, 13% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,13 (s, 1H), 9,80-9,74 (m, 1H), 7,86 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (td, *J* = 7,9, 5,7 Hz, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 6,97-6,88 (m, 2H), 6,73 (dd, *J* = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 4,51-4,47 (m, 2H), 4,36-4,31 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,18-
 20 3,07 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,95-1,90 (m, 3H), 1,91-1,81 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 479,0 (*M* + 1).

EJEMPLO 44

Síntesis de la sal del ácido trifluoroacético de 5-((3,6-difluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-8-sulfonamida

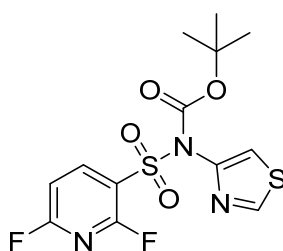


5 Paso 1. Preparación del cloruro de 2,6-difluoropiridina-3-sulfonilo.



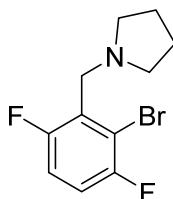
A una solución de 2,6-difluoropiridina (3,45 g, 30 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL) se agregaron una solución de 1,6 M *n*-butilitio en hexanos (18,7 mL, 30 mmol) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 45 minutos. La mezcla de
10 reacción luego se trató con gas de dióxido de azufre burbujeándolo a través de la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, y se agregó *N*-clorosuccinimida (4,40 g, 33 mmol) a ésta. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, y luego se detuvo por la adición de agua (75 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 mL) y las
15 capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 0-60% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,51 g, 39% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,54 (td, *J* = 8,5, 6,7 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,4, 2,9 Hz, 1H); ¹⁹F-RMN (282 MHz, CDCl₃) δ -53,6 (d, *J* = 4,4 Hz), -55,2 (d, *J* = 4,3 Hz).
20

Paso 2. Preparación del ((2,6-difluoropiridin-3-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de tiazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (0,46 g, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 mL) se agregaron una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (2,50 mL, 2,50 mmol) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 10 minutos y luego se dejó calentar hasta 10 °C. La mezcla de reacción luego se enfrió a -78 °C de nuevo y se agregaron una solución de cloruro de 2,6-difluoropiridina-3-sulfonilo (0,49 g, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) a ésta. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, y luego se detuvo por la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (15 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 20 mL) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 0-80% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,16 g, 18% rendimiento): MS (ES+) *m/z* 378,0 (*M* + 1).

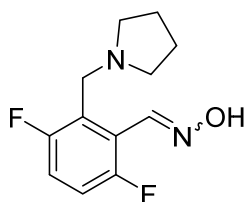
Paso 3. Preparación del 1-(2-bromo-3,6-difluorobencil)pirrolidina



15

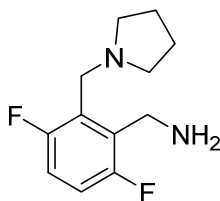
Siguiendo el procedimiento descrito para EJEMPLO 21, Paso 1 y haciendo variaciones no críticas según sea necesario para reemplazar *N*,2-dimetilpropan-2-amina con pirrolidina, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (1,30 g, 45% rendimiento): MS (ES+) *m/z* 276,1 (*M* + 1), 278,1 (*M* + 1).

20 Paso 4. Preparación del oxima de 3,6-difluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzaldehído



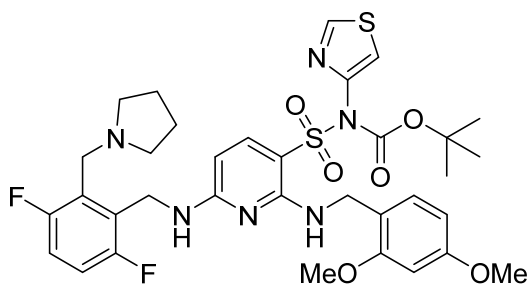
Siguiendo el procedimiento descrito para EJEMPLO 21, Paso 2 y haciendo variaciones no críticas según sea necesario para reemplazar *N*-(2-bromo-3,6-difluorobencil)-*N*,2-dimetilpropan-2-amina con 1-(2-bromo-3,6-difluorobencil)pirrolidina, el compuesto del título se aisló como un sólido incoloro (1,30 g, rendimiento cuantitativo): MS (ES+) *m/z* 241,2 (*M* + 1).

Paso 5. Preparación del (3,6-difluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina



5 Siguiendo el procedimiento descrito para EJEMPLO 21, Paso 3 y haciendo variaciones no críticas según sea necesario para reemplazar oxima de 2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-3,6-difluorobenzaldehído con oxima de 3,6-difluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzaldehído, el compuesto del título se aisló como un aceite incoloro (1,10 g, 90% rendimiento): MS (ES+) m/z 227,2 ($M + 1$).

Paso 6. Preparación del ((6-((3,6-difluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)piridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo.



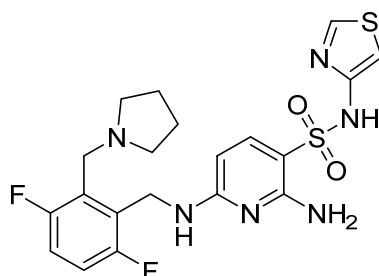
10

A una solución de ((2,6-difluoropiridin-3-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,16 g, 0,42 mmol) en dimetil sulfóxido anhidro (2 mL) se agregaron trietilamina (0,20 mL, 1,45 mmol) seguido por 2,4-dimetoxibencilamina (0,07 g, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se agregó (3,6-difluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)metanamina (0,09 g, 0,42 mmol) a ésta. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se detuvo por la adición de agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 10 mL) y las capas orgánicas se lavaron con salmuera (10 mL) y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 0-100% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,18 g, 62% rendimiento): MS (ES+) m/z 731,2 ($M + 1$).

15

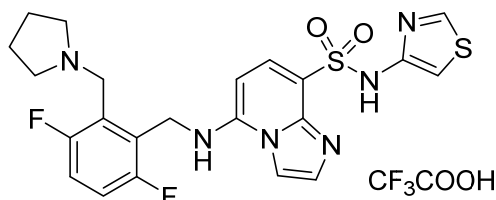
20

Paso 7. Preparación del 2-amino-6-((3,6-difluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida.



A una solución de ((6-((3,6-difluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-2-((2,4-dimetoxibencil)amino)piridin-3-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,18 g, 0,25 mmol) en diclorometano (1,5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 0-15% de metanol en diclorometano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,09 g, 75% rendimiento): MS (ES+) *m/z* 481,1 (M + 1).

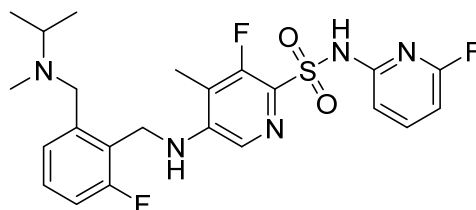
Paso 8. Preparación de la sal del ácido trifluoroacético de 5-((3,6-difluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-N-(tiazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridina-8-sulfonamida



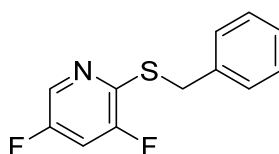
A una solución de 2-amino-6-((3,6-difluoro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)amino)-N-(tiazol-4-il)piridina-3-sulfonamida (0,09 g, 0,21 mmol) en etanol (4 mL) se agregó 2-cloroacetaldehído (solución al 50% en agua, 0,2 mL, 1,8 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa, usando acetonitrilo en agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1% como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,025 g, 24% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,98-9,95 (br s, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,33-8,31 (m, 2H), 8,12-8,09 (m, 1H), 7,93-7,92 (m, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,54-6,51 (m, 1H), 4,75-4,73 (m, 2H), 4,61-4,56 (m, 2H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,05-1,84 (m, 4H), COOH no observado; MS (ES+) *m/z* 505,2 (M + 1).

EJEMPLO 45

Síntesis del 3-fluoro-5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida

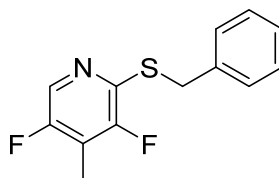


5 Paso 1. Preparación del 2-(benciltio)-3,5-difluoropiridina



A una solución desgasificada de 2-bromo-3,5-difluoropiridina (1,0 g, 5,15 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (21 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (1,9 g, 15,45 mmol), benciltiol (0,64 g, 5,15 mmol), tris(bencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,12 g, 0,13 mmol), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,15 g, 0,26 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 18 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 5 a 70% de acetato de etilo en heptano, dieron el compuesto del título como un aceite amarillo (0,68 g, 55% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 4,46 (s, 2H).

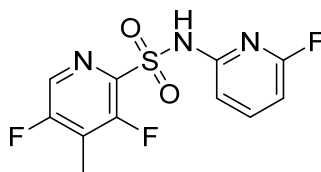
Paso 2. Preparación del 2-(benciltio)-3,5-difluoro-4-metilpiridina



A una solución de anhidro *N,N*-diisopropilamina (1,27 g, 12,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (36 mL) se agregaron una solución 1,6 M de *n*-butil litio (7,9 mL, 12,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, se enfrió a -78 °C, y luego se agregó lentamente a una solución de 2-(benciltio)-3,5-difluoropiridina (2,0 g, 8,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a -78 °C. La

mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y se agregó yodometano (1,252 g, 8,82 mmol) a ésta. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos, y luego se dejó calentar a temperatura ambiente durante el curso de 3 horas. La mezcla de reacción posteriormente se vertió en una mezcla 1:1 de cloruro de amonio saturado y salmuera (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en heptano, dieron el compuesto del título como un aceite amarillo (2,08 g, 98% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,34-7,23 (m, 3H), 4,45 (s, 2H), 2,25 (t, J = 1,7 Hz, 3H); MS (ES+) *m/z* 252,0 (M + 1).

Paso 3. Preparación del 3,5-difluoro-N-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida

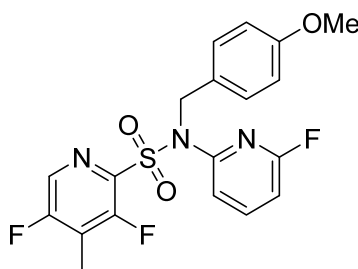


15

A una mezcla de 2-(benciltio)-3,5-difluoro-4-metilpiridina (3,83 g, 15,2 mmol) en acetonitrilo (76 mL), agua (4,2 mL), y ácido acético (5,4 mL) se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (5,69 g, 28,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a 0 °C y luego se diluyó con acetato de etilo (250 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (4 × 50 mL), agua (50 mL), salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado bajo presión reducida proporcionaron un aceite amarillo, el cual se disolvió en diclorometano (25 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó gota a gota a una mezcla de 6-fluoropiridin-2-amina (1,87 g, 16,72 mmol) en piridina (25 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (250 mL). La mezcla se lavó con 1 M ácido clorhídrico (4 × 75 mL), agua (75 mL), salmuera (50 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado bajo presión reducida proporcionaron un residuo, que se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 10 a 100% de acetato de etilo (que contiene 10% etanol y 10% trietilamina) en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,91

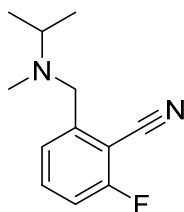
g, 63% rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,26 (s, 1H), 7,40 (dt, $J = 9,2, 7,9$ Hz, 1H), 6,99 (ddd, $J = 8,0, 2,8, 0,5$ Hz, 1H), 6,21 (ddd, $J = 7,8, 2,8, 0,5$ Hz, 1H), 2,27 (t, $J = 1,7$ Hz, 3H), NH no observado; MS (ES+) m/z 304,0 ($M + 1$).

5 Paso 4. Preparación del 3,5-difluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-*N*-(4-metoxibencil)-4-metilpiridina-2-sulfonamida



A una mezcla de 3,5-difluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida (6,56 g, 21,65 mmol), y bicarbonato de sodio (4,36 g, 51,96 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidro (72 mL) se agregó cloruro de *para*-metoxibencilo (4,07 g, 25,98 mmol). La
10 mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (300 mL), y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (100 mL), agua (3 $\times$ 75 mL), y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía
15 de columna, la elución con un gradiente de 10-70 % de acetato de etilo en heptano, dieron el compuesto del título como un aceite amarillo (5,02 g, 55 % rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (s, 1H), 7,69 (q, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 6,82-6,79 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 8,0, 3,0$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 1,8$ Hz, 3H); MS (ES+) m/z 424,0 ($M + 1$).

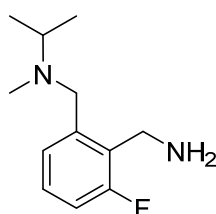
20 Paso 5. Preparación del 2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)benzonitrilo



A una solución de 2-(bromometil)-6-fluorobenzonitrilo (75,0 g, 350 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (73,2 mL, 421 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1000 mL) se agregó *N*-metilpropan-2-amina (40,2 mL, 385 mmol) a -42 °C. La mezcla de
25 reacción se agitó a -42 °C durante 4 horas y luego a temperatura ambiente durante 60

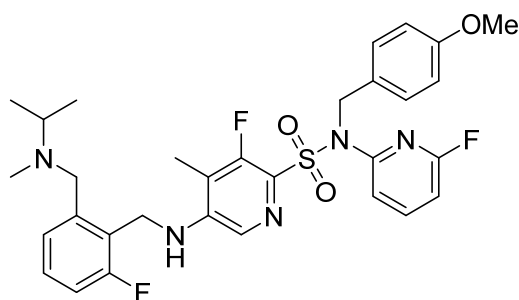
horas. La mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (500 mL) y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (250 mL). La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado (2 × 100 mL), salmuera (100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título como un aceite rojizo (72,3 g, rendimiento cuantitativo): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (td, J = 8,1, 5,7 Hz, 1H), 7,40-7,38 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,96 (7, J = 6,6 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 207,1 (M + 1).

Paso 6. Preparación del *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-*N*-metilpropan-2-amina



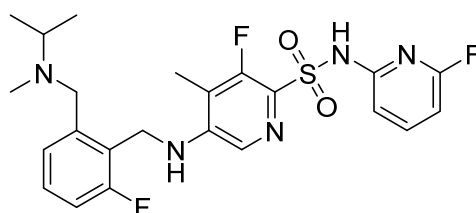
A un matraz que contiene Níquel Raney (10 g) se agregó una solución de 2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)benzonitrilo (72,3 g, 350 mmol) en metanol (600 mL) y se concentró hidróxido de amonio acuoso (50 mL). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos y luego con hidrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción luego se agitó bajo 1 atm de hidrógeno durante 72 horas. La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título como un aceite rojo (68,0 g, 92% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,17-7,10 (m, 1H), 7,06-6,91 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,57 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H); MS (ES+) *m/z* 211,1 (M + 1).

Paso 7. Preparación del 3-fluoro-5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-*N*-(4-metoxibencil)-4-metilpiridina-2-sulfonamida



A una mezcla de 3,5-difluoro-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-*N*-(4-metoxibencil)-4-metilpiridina-2-sulfonamida (1,0 g, 2,36 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,98 g, 7,55 mmol) en dimetil sulfóxido anhidro (11,8 mL) se agregó *N*-(2-(aminometil)-3-fluorobencil)-*N*-metilpropan-2-amina (0,74 g, 3,54 mmol). La mezcla de reacción se burbujeó con gas de nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 130 °C durante 18 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL). La fase orgánica se lavó con agua (4 × 75 mL), solución saturada de cloruro de amonio (2 × 75 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. La concentración del filtrado *al vacío* y la purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 5-65% de acetato de etilo (con 10% de isopropanol y 10% de trietilamina) en heptano, dieron el compuesto del título como un aceite amarillo (1,09 g, 75% rendimiento): MS (ES+) *m/z* 614,0 (*M* + 1).

Paso 8. Preparación del 3-fluoro-5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-4-metilpiridina-2-sulfonamida

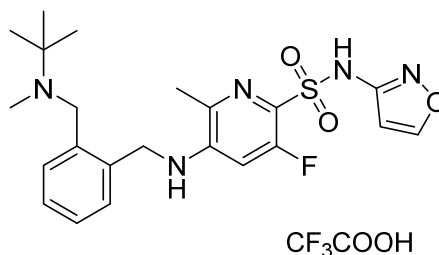


A una solución de 3-fluoro-5-((2-fluoro-6-((isopropil(metil)amino)metil)bencil)amino)-*N*-(6-fluoropiridin-2-il)-*N*-(4-metoxibencil)-4-metilpiridina-2-sulfonamida (1,09 g, 1,78 mmol) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (10 mL) y la solución se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío*, y el residuo se disolvió en metanol (50 mL). La solución de metanol se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 20-100% de acetato de etilo (con 10% de isopropanol y 10% de trietilamina) en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,42 g, 48% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,49-10,85 (m, 1H), 8,00-7,98 (m, 1H), 7,82 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 7,28-7,16 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 7,9, 2,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, *J* = 8,0, 2,5 Hz, 1H), 6,62-6,58 (m, 1H), 4,55 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,83-3,69 (m, 2H), 3,06-

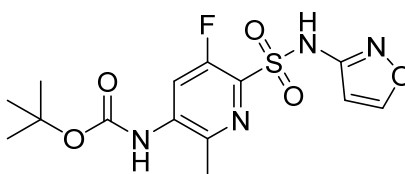
2,95 (m, 1H), 2,19-2,04 (m, 3H), 2,04-1,96 (m, 3H), 1,06-0,93 (m, 6H); MS (ES+) 494,1 m/z (M + 1).

EJEMPLO 46

5 Síntesis de la sal del ácido trifluoroacético de 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)bencil)amino)-3-fluoro-*N*-(isoxazol-3-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida



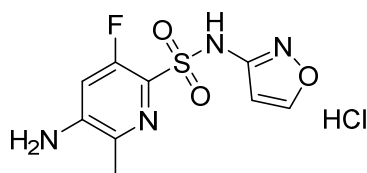
Paso 1. Preparación del (5-fluoro-6-(*N*-(isoxazol-3-il)sulfamoil)-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



10

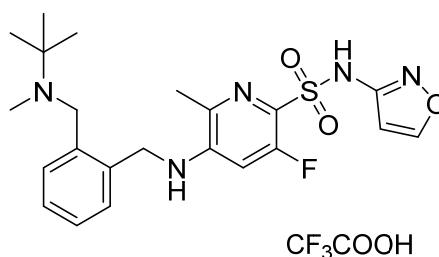
A una mezcla de (6-(clorosulfonil)-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 3,08 mmol) en piridina anhidro (5 mL) se agregó 3-aminoisoxazol (0,39 g, 4,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y luego se diluyó con acetato de etilo (100 mL). La mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N (2 × 20 mL) y cloruro de amonio saturado (2 × 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró *al vacío*, y el residuo se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 10 a 100% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido de color beige (rendimiento no determinado): MS (ES+) m/z 373 (M + 1).

20 Paso 2. Preparación del clorhidrato de 5-amino-3-fluoro-*N*-(isoxazol-3-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida



A (5-fluoro-6-(*N*-(isoxazol-3-il)sulfamoil)-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo se agregó cloruro de hidrógeno 4 N en dioxano (30 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido pardusco (0,40 g, 42% rendimiento
5 luego de dos Pasos): MS (ES+) *m/z* 273 (M + 1).

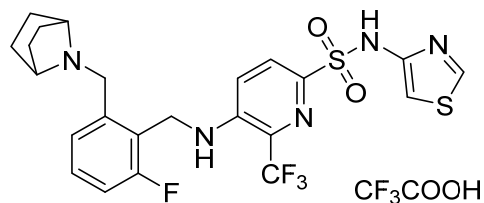
Paso 3. Preparación de la sal del ácido trifluoroacético de 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)bencil)amino)-3-fluoro-*N*-(isoxazol-3-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida



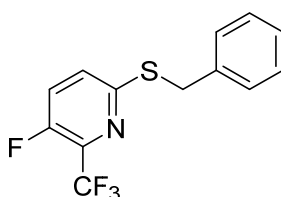
A una mezcla de clorhidrato de 5-amino-3-fluoro-*N*-(isoxazol-3-il)-6-metilpiridina-2-sulfonamida (0,40 g, 1,29 mmol) y 2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)benzaldehído en tetrahidrofurano (5 mL) se agregó isopropóxido titanio(IV) (5,0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego se agregó una solución 1 M de cianoborohidruro de sodio en tetrahidrofurano (5,0 mL, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a
15 temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se detuvo por la adición de solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (50 mL) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de un cojín de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), y
20 se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado *al vacío* proporcionaron un residuo. La purificación del residuo por HPLC preparativa en fase reversa, la elución con un gradiente de 10% a 60% de acetonitrilo en agua que contiene 0,1% de ácido trifluoroacético, dieron el compuesto del título como un sólido incoloro (0,20 g, 27% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H),
25 9,05-8,94 (m, 1H), 8,68 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,17-7,11 (m, 1H), 6,61 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 1,8Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 13,5Hz, 1H), 4,67-4,51 (m, 2H), 4,10-4,00 (m, 1H), 2,68-2,61 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,46 (s, 9H); MS (ES+) *m/z* 462,1 (M + 1).

EJEMPLO 47

Síntesis de la sal del ácido trifluoroacético de 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)piridina-2-sulfonamida

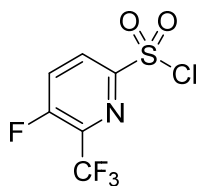


5 Paso 1. Preparación del 6-(benciltio)-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina



A una solución desgasificada de 6-cloro-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (2,50 g, 12,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,71 mL, 18,8 mmol) en dioxano anhidro (25 mL) se agregaron 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,361 g, 0,625 mmol),
 10 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (0,286 g, 0,312 mmol), y bencil mercaptano (1,46 mL, 12,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 16 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y luego se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en heptano, proporcionaron el compuesto del título como un aceite
 15 amarillento (3,10 g, 86% rendimiento): MS (ES+) *m/z* 288,0 (*M* + 1).

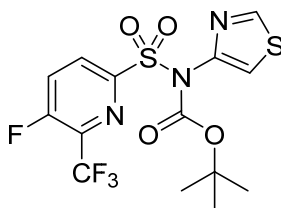
Paso 2. Preparación del cloruro de 5-fluoro-6-(trifluorometil)piridina-2-sulfonilo



A una solución de 6-(benciltio)-3-fluoro-2-(trifluorometil)piridina (1,50 g, 5,22 mmol) en acetonitrilo (20 mL), ácido acético (2,0 mL), y agua (2,0 mL) se agregó 1,3-
 20 dicloro-5,5-dimetilhidantoína (3,08 g, 15,7 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (550 mL). La mezcla se lavó con salmuera helada (4 × 100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. La concentración del filtrado *al vacío* y la purificación del residuo

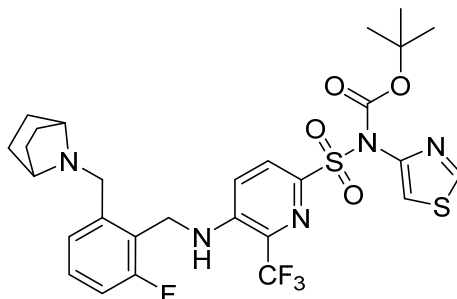
por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 0 a 15% de acetato de etilo en heptano, dieron el compuesto del título como un sólido incoloro (1,40 g, rendimiento cuantitativo): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,39 (dd, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 1H), 7,96 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H).

- 5 Paso 3. Preparación del ((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonil)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



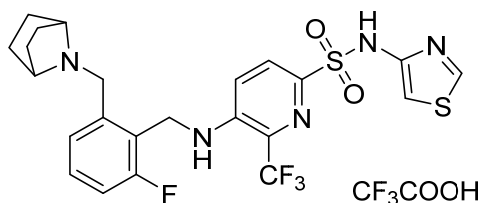
- A una solución de cloruro de 5-fluoro-6-(trifluorometil)piridina-2-sulfonilo (1,30 g, 4,94 mmol) tetrahidrofurano anhidro (25 mL) se agregó una solución 1 M de
- 10 bis(trimetilsilil)amida de litio en tetrahidrofurano (5,90 mL, 5,90 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar 0 °C, se agitó a 0 °C durante 1 h, y se enfrió a -78 °C. Luego se le agregó gota a gota una solución de cloruro de 5-fluoro-6-metilpiridina-2-sulfonilo (0,98 g, 4,94 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h, se dejó calentar a temperatura
- 15 ambiente, y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 mL). La mezcla se lavó con cloruro de amonio saturado (2×30 mL), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. La concentración del filtrado *al vacío* y la purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 0 a 50% de acetato de
- 20 etilo en heptano, dieron el compuesto del título como un sólido incoloro (1,30 g, 61% rendimiento): MS (ES+) m/z 428,0 ($M + 1$).

Paso 4. Preparación de ((5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



- 5 A una solución de ((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,30 g, 0,70 mmol) y (2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorofenil)metanamina (0,197 g, 0,84 mmol) en dimetil sulfóxido anhidro (6 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (304 μ L, 1,75 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente.
- 10 Luego de la dilución con acetato de etilo (20 mL), la mezcla se lavó con solución saturada de cloruro de amonio (2 $\times$ 20 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. La concentración del filtrado *al vacío* y la purificación del residuo por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 10 a 80% de acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 0,2% de hidróxido de amonio) en
- 15 heptano, dieron el compuesto del título como un aceite incoloro (0,15 g, 33% rendimiento): MS (ES+) *m/z* 642,1 (*M* + 1).

Paso 5. Preparación de la sal del ácido trifluoroacético de 5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-*N*-(tiazol-4-il)-6-(trifluorometil)piridina-2-sulfonamida



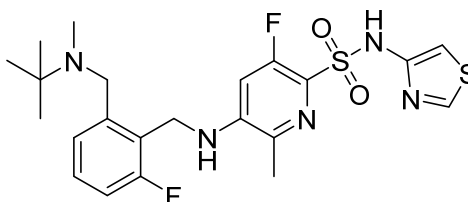
20

A una solución de ((5-((2-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-(trifluorometil)piridin-2-il)sulfonyl)(tiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (0,15 g, 0,23 mmol) en diclorometano (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora y luego

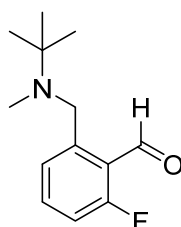
se concentró *al vacío*. Luego de la adición de metanol (30 mL), la mezcla se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. La purificación del residuo por HPLC preparativa en fase reversa, la elución con un gradiente de 10 a 50% de acetonitrilo en agua (que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%), dieron el compuesto del título como un sólido incoloro (0,056 g, 42% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,16 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,53-7,32 (m, 4H), 7,02 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,63-4,61 (m, 2H), 4,39-4,36 (m, 2H), 4,16-4,15 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,80-1,65 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 542,1 (*M* + 1).

EJEMPLO 48

Síntesis del 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)-metil)-6-fluorobencil)amino)-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



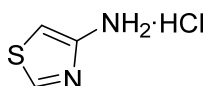
Paso 1. Preparación del 2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobenzaldehído



A una solución de 2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobenzonitrilo (26 g, 0,118 mol) en ácido fórmico (120 mL) y agua (120 mL) se agregó Níquel Raney (50 g, 0,85 mol). La reacción se calentó a 45 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas, y se enjuagó con 2-propanol (3 × 50 mL). El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se neutralizó con solución saturada de carbonato de sodio a pH 10 y se extrajo con dietil éter (3 × 500 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró *al vacío*. Al reposar a - 25 °C durante 16 h, el aceite amarillo pálido solidificó y el sólido resultante se trituró en heptano (50 mL) y se filtró para dar 2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobenzaldehído como un sólido incoloro (8,7 g, 33% rendimiento). El licor madre se

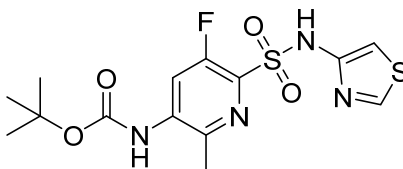
concentró y se purificó por cromatografía flash la elución con 10 a 20% acetato de etilo (que contiene 20% de etanol y 0,2% de hidróxido de amonio) en heptano, para proporcionar 2-((*tert*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobenzaldehído adicional como un sólido incoloro (4,5 g, 17% rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,53 (s, 1H),
5 7,57-7,45 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,15 (s, 9H).

Paso 2. Preparación de la sal del cloruro de hidrógeno de tiazol-4-amina



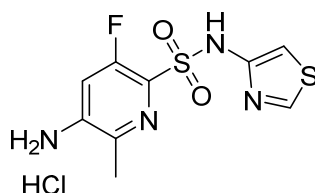
A una solución de tiazol-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (100 g, 0,50 mol) en diclorometano (700 mL) se agregó 4,0 M cloruro de hidrógeno en dioxano (550 mL).
10 Luego de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, el sólido se filtró y se lavó con diclorometano (5 × 100ml) para dar cloruro de hidrógeno de tiazol-4-amina como un sólido incoloro (64,6 g, 94% rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,57-11,40 (m, 3H), 9,18 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Paso 3. Preparación del (5-fluoro-2-metil-6-(*N*-(tiazol-4-il)sulfamoil)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo
15



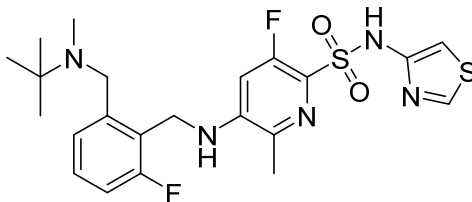
A una solución de (6-(clorosulfonil)-5-fluoro-2-metilpiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (28,0 g, 86,22 mmol) en piridina anhidro (180 mL) se agregó en porciones sal de cloruro de hidrógeno de tiazol-4-amina (15,3 g, 112,0 mmol) durante 30 minutos
20 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Luego de concentrar *al vacío*, el residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) y se agregó lentamente a solución de cloruro de amonio al 10% (1000 mL) con agitación. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 × 200 mL). El sólido luego se trituró en metanol (200 mL) para dar (5-fluoro-2-metil-6-(*N*-(tiazol-4-il)sulfamoil)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo como un sólido café (21,1 g, 63%
25 rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,26 (s, 1H), 8,88 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 2,41 (d, $J = 0,6$ Hz, 3H), 1,48 (s, 9H); NH no observado.

Paso 4. Preparación de la sal de cloruro de hidrógeno de 5-amino-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



A (5-fluoro-2-metil-6-(*N*-(tiazol-4-il)sulfamoyl)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo
 5 (35,6 g, 91,65 mmol) se agregó cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (230 mL) y la
 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Luego de
 concentrar *al vacío*, el residuo se trituro en tolueno (200 mL) para dar sal de cloruro de
 hidrógeno 5-amino-3-fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida como un sólido
 café (29,2 g, 98% rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,02 (s br, 1H), 8,85
 10 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,94 (s br, 3H), 6,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H),
 2,20 (s, 3H).

Paso 5. Preparación del 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-3-
 fluoro-6-metil-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



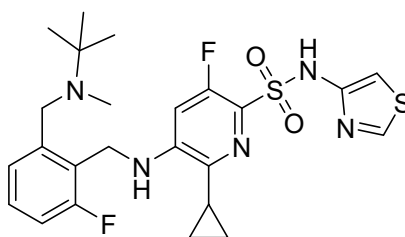
15 A una suspensión de sal de cloruro de hidrógeno 5-amino-3-fluoro-6-metil-*N*-(
 (tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida (29,0 g, 89,27 mmol) en tetrahidrofurano anhidro
 (140 mL) se agregaron 2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobenzaldehído (31,9 g,
 142,86 mmol) y isopropóxido de titanio(IV) (132 mL, 445,85 mmol). Luego de agitar a
 temperatura ambiente durante 18 h, se agregó cianoborohidruro de sodio (1 M
 20 solución en tetrahidrofurano, 270 mL, 270 mmol,) a la mezcla de reacción durante 30
 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, y luego
 se detuvo por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio (100 mL).
 Luego de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo
 (5 $\times$ 300 mL). El filtrado combinado se lavó con cloruro de amonio saturado (200 mL),
 25 salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se
 concentró al vacío y el residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) y se

agregó lentamente a agua (2000 mL) con agitación. Luego de la filtración, se calentaron el sólido obtenido y carbón (~12g) en etanol anhidro (2200 mL) a reflujo durante 1 hora. La mezcla se filtró y el residuo se lavó con hot etanol (200 mL). El filtrado combinado se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 h, y luego se filtró.

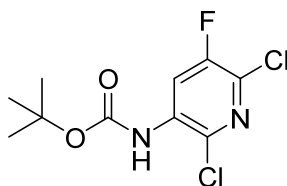
- 5 El sólido obtenido se calentó a reflujo en etanol anhidro (450 mL) durante 16 h, luego de lo cual la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (11,0 g, 25% rendimiento): m.p. 188-190 (etanol); ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,09 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,32-7,11 (m, 4H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 4,47 (d, $J = 4,7$ Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,07 (s, 9H); ^{13}C RMN (151 MHz { ^1H , ^{19}F }, $\text{DMSO}-d_6$) δ 161,4, 157,4, 153,1, 148,6, 147,8, 142,6, 139,5, 129,4, 127,7, 127,1, 124,0, 114,7, 103,3, 102,1, 55,0, 53,1, 37,7, 34,8, 26,1, 20,7; MS (ES+) m/z 496,1 ($M + 1$); MS (ES-) m/z 494,2 ($M - 1$).

EJEMPLO 49

- 15 Síntesis del 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-ciclopropil-3-fluoro-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



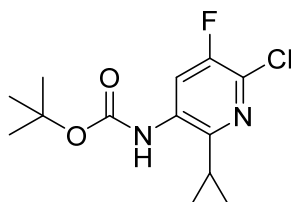
Paso 1. Preparación del (2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



- 20 A una solución de ácido 2,6-dicloro-5-fluoronicotínico (78,0 g, 0,37 mol) en *terc*-butanol (300 mL) y tolueno (200 mL) se agregó trietilamina (67,0 mL, 0,48 mol) y difenilfosforil azida (88,0 mL, 0,40 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con dietil éter (800 mL), se lavó con solución acuosa al 10% de carbonato de sodio (3 × 100 mL), y salmuera (100 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recrystalizó de

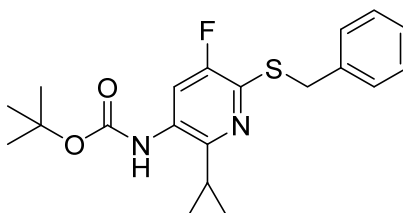
metanol (200 mL) para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (71,0 g, 68% rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (s, 1H), 8,27 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

5 Paso 2. Preparación del (6-cloro-2-ciclopropil-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



Una mezcla de (2,6-dicloro-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (24,2 g, 0,086 mol), ácido ciclopropilborónico (8,9 g, 0,104 mmol) y fosfato de potasio tribásico (58,4 g, 0,26 mol) en tolueno (400 mL) y agua (40 mL) se purgó con nitrógeno durante
10 10 minutos, luego de lo cual se agregó un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]paladio(II) diclorometano (3,5 g, 4,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, agua (150 mL) se agregaron a la mezcla. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 $\times$ 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron
15 con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía de columna, la elución con un gradiente de 5 a 10% de acetato de etilo en heptano, para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (15,7 g, 63% rendimiento): ^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,05-
20 0,86 (m, 4H); MS (ES+) m/z 287,1 (M + 1), 289,1 (M + 1).

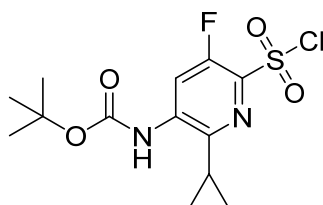
Paso 3. Preparación del (6-(benciltio)-2-ciclopropil-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



25 A una solución de (6-cloro-2-ciclopropil-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (15,7 g, 0,0547 mol) en dioxano anhidro (100 mL) y *N,N*-diisopropiletilamina (19,1 mL, 0,109 mol) se agregó tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2,5 g, 2,73

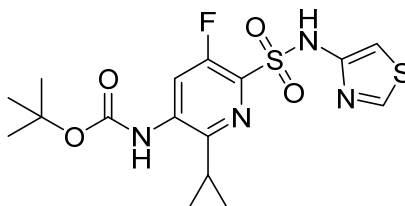
mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (3,16 g, 5,46 mmol) y bencil mercaptano (6,2 mL, 0,052 mol). La mezcla de reacción se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos, y luego se calentó a 110 °C durante 50 horas en un tubo sellado. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (400 mL), se lavó con cloruro de amonio saturado (3 × 100 mL), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La filtración y la concentración del filtrado *al vacío* proporcionaron un residuo, que se purificó por recristalización de acetato de etilo y heptano para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (14,6 g, 71% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,01-7,86 (m, 1H), 7,41-7,21 (m, 5H), 6,67 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,55 (s, 9H), 1,08-0,95 (m, 4H); MS (ES+) *m/z* 375,1 (M + 1).

Paso 4. Preparación del (6-(clorosulfonil)-2-ciclopropil-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



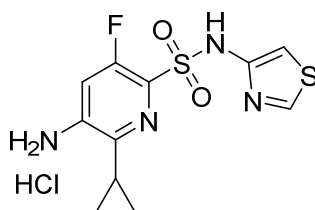
A una solución enfriada de (6-(benciltio)-2-ciclopropil-5-fluoropiridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (14,6 g, 38,9 mmol) en acetonitrilo (360 mL), ácido acético (100 mL), y agua (100 mL) se agregó 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (23,0 g, 67% purity, 78,2 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C durante 20 minutos. Luego de agitar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró *al vacío* para remover acetonitrilo manteniendo la temperatura por debajo de 30 °C. El sólido se filtró, se lavó con agua (3 × 100 mL), y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido incoloro (11,7 g, 85%): ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,50 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 1,90-1,81 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 1,16-1,10 (m, 4H).

Paso 5. Preparación del (2-ciclopropil-5-fluoro-6-(*N*-(tiazol-4-il)sulfamoil)piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo



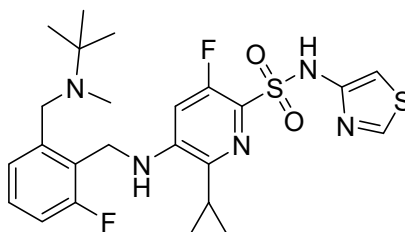
A una solución de (6-(clorosulfonil)-2-ciclopropil-5-fluoro-piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (11,7 g, 33,35 mmol) en piridina anhidro (100 mL) se agregó en porciones la sal de cloruro de hidrógeno de tiazol-4-amina (6,0 g, 43,52 mmol) durante 30 minutos a temperatura ambiente. Luego de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 6 h, y se concentró al vacío hasta casi sequedad. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (100 mL) y se agregó lentamente a 10% solución de cloruro de amonio (800 mL) con agitación. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con agua (3 × 200 mL), y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título como un sólido café (11,6 g, 83% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,4 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,86-0,79 (m, 2H), 0,67-0,61 (m, 2H).

Paso 6. Preparación de la sal de cloruro de hidrógeno de 5-amino-6-ciclopropil-3-fluoro-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



A (6-(clorosulfonil)-2-ciclopropil-5-fluoro-piridin-3-il)carbamato de *terc*-butilo (11,6 g, 27,98 mmol) se agregó cloruro de hidrógeno 4,0 M en dioxano (80 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La concentración *al vacío* y la trituración de el residuo en tolueno (100 mL) dieron el compuesto del título como un sólido café (9,8 g, 99% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,1 (s, 1H), 10,01-8,98 (m, 3H), 7,29-7,10 (m, 1H), 6,81-6,74 (m, 2H), 3,55-1,94 (m, 1H), 0,96-55 (m, 4H).

Paso 7. Preparación del 5-((2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobencil)amino)-6-ciclopropil-3-fluoro-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida



A una suspensión de sal de cloruro de hidrógeno de 5-amino-6-ciclopropil-3-fluoro-*N*-(tiazol-4-il)piridina-2-sulfonamida (1,75 g, 4,98 mmol) en tetrahidrofurano

anhidro (20 mL) se agregó 2-((*terc*-butil(metil)amino)metil)-6-fluorobenzaldehído (1,87 g, 8,01 mmol) y isopropóxido de titanio(IV) (8,0 mL, 27,3 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, cianoborohidruro de sodio (1 M solución en tetrahidrofurano, 16 mL, 16,0 mmol) se agregaron durante 30 minutos. La mezcla de
5 reacción se agitó durante 5 h, y luego se detuvo por la adición de solución saturada de bicarbonato de sodio (10 mL). Luego de agitar durante 1 h, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (5 × 50 mL). El filtrado combinado se concentró al vacío. El residuo luego se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) y se agregó lentamente a cloruro de amonio saturado saturado (200 mL) bajo agitación. El sólido
10 obtenido se recolectó por filtración. El sólido se calentó a reflujo en etanol anhidro (200 mL) con carbón (3,0 g) durante 3 h, seguido por la filtración. El residuo se lavó con etanol caliente (100 mL) y el filtrado combinado se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 horas. Luego de la filtración, el compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro (0,86 g, 33% rendimiento): ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,10 (s br, 1H), 8,87(d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,08 (m, 4H), 6,81-6,72 (m, 2H), 4,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,01-1,88 (m, 4H), 1,05 (s, 9H), 0,77-0,70 (m, 2H), 0,66-0,61 (m, 2H); MS (ES+) *m/z* 522,2 (*M* + 1).

ENSAYOS BIOLOGICOS

Se conocen varias técnicas en la técnica para probar la actividad del
20 compuesto de la invención o determinar su solubilidad en excipientes conocidos farmacéuticamente aceptables. Con el fin de que la invención descrita en el presente documento se entienda más completamente, se establecen los siguientes ensayos biológicos. Debe entenderse que estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de esta invención de ninguna manera.

25 EJEMPLO BIOLÓGICO 1

Ensayo electrofisiológico (ensayo *in vitro*)

La electrofisiología de pinza de voltaje de parche permite la medición directa y la cuantificación del bloqueo de los canales de sodio activados por voltaje (Na_v) y permite la determinación de la dependencia del tiempo y del voltaje del bloque, que se
30 ha interpretado como un enlace diferencial con el bloqueo, abierto, en reposo, y estados inactivados del canal de sodio (Hille, B., Journal of General Physiology (1977), 69: 497-515).

Los siguientes estudios electrofisiológicos de pinza de voltaje de parche se

realizaron en compuestos representativos de la invención utilizando células renales embrionarias humanas (HEK), transfectadas permanentemente con un vector de expresión que contiene el ADNc de longitud completa que codifica la subunidad α del canal de sodio humano deseado, cultivada medio de cultivo que contiene 10% de FBS, 1% de PSG y 0,5 mg/mL de G418 a 37 °C con 5% de CO₂. Las células HEK utilizadas para los registros de electrofisiología (EP) tenían un número de pases de menos de 40 para todos los estudios y se utilizaron dentro de los tres días desde el momento de la siembra. Los ADNc de Na_v1,1, Na_v1,5 y Na_v1,6 (NM_001165964 (SCN1A), NM_000335 (SCN5A) y NM_014191 (SCN8A), respectivamente) se expresaron de manera estable en células HEK-293.

Las corrientes de sodio se midieron utilizando la técnica de pinza de parche en la configuración de celda completa utilizando una pinza de tensión automática PatchXpress o manualmente utilizando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments) o Modelo 2400 (sistemas A-M). El protocolo de fijación de voltaje manual fue el siguiente: se pulieron al fuego micropipetas de vidrio de borosilicato hasta un diámetro de punta que producía una resistencia de 2-4 Mohms en las soluciones de trabajo. La pipeta se llenó con una solución compuesta por: NaCl 5 mM, CsCl 10 mM, CsF 120 mM, CaCl₂ 0,1 mM, MgCl₂ 2 mM, HEPES 10 mM, EGTA 10 mM; y se ajustó a pH 7,2 con CsOH. La solución externa tenía la siguiente composición: NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 2 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 10 mM; y se ajustó a pH 7,4 con NaOH. En algunos estudios, el sodio externo se redujo mediante el reemplazo equimolar con colina. La osmolaridad en las soluciones CsF interna y NaCl externa se ajustó a 300 mOsm/kg y 310 mOsm/kg con glucosa, respectivamente. Todos los registros se realizaron a temperatura ambiente en una cámara de baño con un volumen de 150 μ L. Las corrientes de sodio de control se midieron en DMSO al 0,5%. Los controles y compuestos representativos de la invención se aplicaron a la cámara de registro a través de un sistema de perfusión de baño de válvula de 4 u 8 pellizcos fabricado por ALA Scientific Instruments.

Las corrientes se registraron a una frecuencia de muestreo de 40 kHz, se filtraron a 5 Hz y se almacenaron utilizando una interfaz analógica/digital Digidata-1322A con el software pClamp (Axon Instruments). Se aplicó compensación de resistencia en serie (60-80%). Las células se rechazaron si las corrientes mostraban un control de voltaje inadecuado (a juzgar por la relación IV durante la activación escalonada). Todas las estadísticas de este estudio se dan como media $\pm$ DE.

El potencial de membrana se mantuvo a un voltaje en el que se completa la

inactivación del canal. Luego, el voltaje se reduce a un voltaje muy negativo ($V_{hold} = 150 \text{ mV}$) durante 20 ms y luego se aplica un pulso de prueba para cuantificar el bloque compuesto. La breve repolarización de 20 ms fue lo suficientemente larga para que los canales sin compuesto se recuperaran completamente de la inactivación rápida, pero los canales unidos al compuesto se recuperaron más lentamente, de modo que podría ocurrir una recuperación insignificante durante este intervalo. La disminución porcentual de la corriente de sodio después de la aplicación del compuesto se tomó como el bloque porcentual de los canales de sodio.

Los compuestos representativos de la invención, cuando se probaron en este ensayo, demostraron las CI_{50} como se establece a continuación en la Tabla 1 que sigue al Ejemplo Biológico 2.

EJEMPLO BIOLÓGICO 2

Ensayo de entrada de sodio (ensayo in vitro)

Este ensayo de entrada de sodio emplea el colorante ANG2 sensible al sodio, permeable a las células, para cuantificar la entrada de iones de sodio a través de los canales de sodio que se mantienen en un estado abierto mediante el uso de moduladores de los canales de sodio. Este ensayo de flujo de entrada de sodio de alto rendimiento permite un perfil y una caracterización rápidos de los bloqueadores de los canales de sodio.

En general, las células Trex HEK293 se transfectaron de forma estable con un vector de expresión inducible que contenía el ADNc de longitud completa que codifica la subunidad α del canal de sodio humano deseado y con un vector de expresión que contiene ADNc de longitud completa que codifica la subunidad $\beta 1$. Las líneas celulares que expresan el canal de sodio se indujeron con tetraciclina ($1 \mu\text{g/mL}$) y se sembraron en placas recubiertas con PDL de 384 pozos a una densidad de células 25K-30K/pozo en medio de cultivo (DMEM, que contiene 10% de FBS y 1% de L glutamina). Después de la incubación durante la noche (37°C , 5% CO_2), se eliminó el medio de cultivo y las células se cargaron con colorante ANG2 $5 \mu\text{M}$ durante 1-1,5 h en Amortiguador 1 (NMDG 155 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, ajustada con Tris a pH 7,4). Se eliminó el tinte de acceso y las células se incubaron con los compuestos de prueba durante 1 hora en Amortiguador 1 que contenía modulador(es) del canal de sodio a temperatura ambiente. Se usó Hamamatsu FDSS μCell para realizar una adición 1:1 de amortiguador de desafío Na/K (NaCl 140 mM, HEPES 20 mM, CaCl_2 1 mM, KCl 15 mM, MgCl_2 1 mM, glucosa

10 mM, ajustado con Tris a pH 7,4) y leer simultáneamente placas a una longitud de onda de excitación de 530 nm y una longitud de onda de emisión ajustada a 558 nm.

Se calculó el porcentaje de inhibición de la afluencia de iones de sodio para cada compuesto de prueba a cada concentración de prueba para determinar los valores de

5 CI_{50} .

Los compuestos representativos de la invención, cuando se probaron en este ensayo, demostraron afinidades por el estado inactivado de $Na_v1,6$, $Na_v1,5$ y $Na_v1,1$ como se establece a continuación en la Tabla 1.

10 Los números de Ejemplo proporcionados en la Tabla 1 corresponden a los Ejemplos de la presente, "Flujo" se refiere al Ensayo de Influjo de Sodio y "EP" se refiere al Ensayo Electrofisiológico.

TABLA 1: Inhibición de $Na_v1,1$, $Na_v1,5$, y $Na_v1,6$

Ex, No,	CI_{50} Flujo $Na_v1,6$ (μM)	CI_{50} Flujo $Na_v1,5$ (μM)	CI_{50} Flujo $Na_v1,1$ (μM)	EP $Na_v1,6$ IC_{50} (μM)
1	2,820	5,573	5,003	
2	13,207	20,432	25,780	
3	4,743	30,000	30,000	
4	0,111	28,207	28,751	0,026
5	8,472	26,530	30,000	
6	0,398	30,000	30,000	0,069
7	5,821	30,000	30,000	
8	0,719	30,000	30,000	
9	0,917	21,134	30,000	
10	5,311	7,757	23,605	
11	8,367	8,865	11,742	
12	3,427	30,000	30,000	
13	11,325	6,019	14,879	
14	0,382	24,521	13,005	
15	0,286	21,605	30,000	
16	1,271	30,000	30,000	
17	1,460	30,000	30,000	
18	0,015	21,378	15,458	
19	0,221	30,000	30,000	0,038
20	0,067	25,020	30,000	0,023
21	0,102	30,000	30,000	0,043

Ex, No,	Cl ₅₀ Flujo Na _v 1,6 (μM)	Cl ₅₀ Flujo Na _v 1,5 (μM)	Cl ₅₀ Flujo Na _v 1,1 (μM)	EP Na _v 1,6 IC ₅₀ (μM)
22	0,221	30,000	30,000	
23	9,543	30,000	7,676	
24	0,074	30,000	30,000	
25	0,154	30,000	30,000	
26	0,242	30,000	30,000	
27	0,296	30,000	30,000	
28	0,782	30,000	30,000	
29	0,082	30,000	30,000	0,039
30	0,111	30,000	30,000	
31	1,499	30,000	30,000	
32	0,272	30,000	16,735	
33	0,037	30,000	11,803	
34	0,037	30,000	30,000	
35	0,024	30,000	10,486	
36	0,863	30,000	0,245	
37	5,922	30,000	8,696	
38	3,143	28,785	30,000	
39	2,683	6,176	8,162	
40	2,231	3,267	5,541	
41	0,056	30,000	11,085	
42	4,468	9,114	6,289	
43	2,108	10,292	8,205	
44	0,171	8,846	20,157	
45	1,925	30,000	30,000	
46	1,781	30,000	30,000	
47	0,021	30,000	13,566	
48	0,084	30,000	30,000	0,017
49	0,078	7,500	3,751	

* * * * *

Todas las patentes de EE. UU., Publicaciones de solicitudes de patente de EE. UU., Solicitudes de patente de EE. UU., Patentes extranjeras, solicitudes de patentes extranjeras y publicaciones que no son de patente mencionadas en esta descripción
5 se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

Esta solicitud reclama el beneficio según 35 U.S.C. § 119 (e) de la Solicitud de

Patente Provisional de los Estados Unidos No. 62/725,956, presentada el 31 de agosto de 2018, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle para facilitar la comprensión, será evidente que se pueden poner en práctica ciertos cambios y
5 modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por consiguiente, las realizaciones descritas deben considerarse ilustrativas y no restrictivas, y la invención no debe limitarse a los detalles proporcionados en el presente documento, sino que puede modificarse dentro del alcance y equivalentes de las reivindicaciones adjuntas.