

INHIBIDORES DE KCNT1 Y MÉTODOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 62/842,855 presentada el 3 de mayo de 2019, la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 62/842,858 presentada el 3 de mayo de 2019, la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 62/842,861 presentada el 3 de mayo de 2019 y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos número 62/982,858 presentada el 28 de febrero de 2020, los contenidos de cada una de las cuales se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

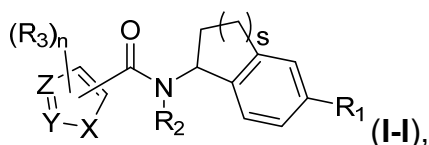
ANTECEDENTES

KCNT1 codifica los canales de potasio activados por sodio conocidos como Slack (secuencia similar a un canal de K^+ activado por calcio). Estos canales se encuentran en las neuronas de todo el cerebro y pueden mediar una corriente de potasio activada por sodio I_{KNa} . Esta corriente de salida retardada puede regular la excitabilidad neuronal y la velocidad de adaptación en respuesta a la estimulación mantenida. La actividad anormal de Slack se ha asociado con el desarrollo de epilepsias de inicio temprano y deterioro intelectual. En consecuencia, los compuestos farmacéuticos que regulan selectivamente los canales de potasio activados por sodio, por ejemplo, KCNT1 anormal, I_{KNa} anormal, son útiles en el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o una enfermedad o afección relacionada con excitabilidad neuronal excesiva y/o mutaciones de ganancia de función de KCNT1.

RESUMEN DE LA INVENCION

En la presente descripción se describen compuestos y composiciones útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, una enfermedad o trastorno neurológico, una enfermedad, trastorno o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen, por ejemplo, KCNT1.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I-I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X se selecciona del grupo que consiste en NH, O y S, en donde el hidrógeno de NH puede estar sustituido con R₃;

Y se selecciona de N y CH, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con R₃;

Z se selecciona de N y CH, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con R₃, o Z es C cuando Z está sustituido con el resto -C(O)N(R₂)-;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -Cl y -F;

R₂ es hidrógeno;

cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, -S(O)₂NR₄R₅, -NR₄S(O)R₆, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂R₆ y -O-R₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NR₄R₅ y -S(O)₂R₆;

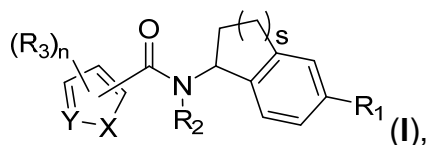
n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con oxo; o R₄ y R₅ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos R₄ y R₅ para formar un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo; y s es 1 o 2;

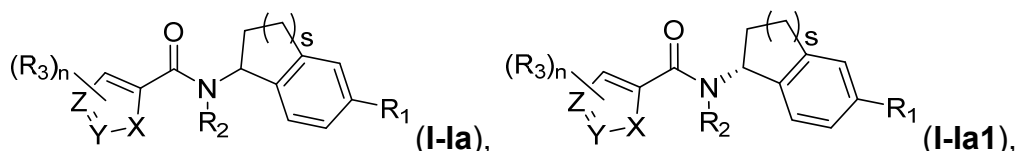
y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I:



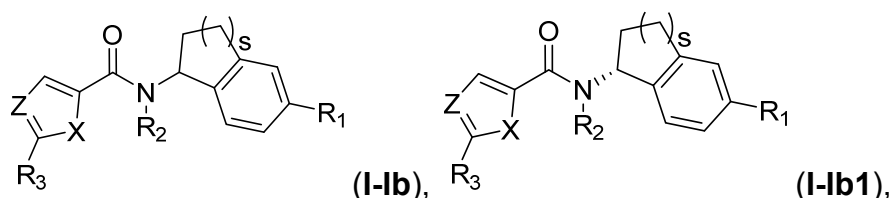
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron para la Fórmula I-I.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-la o Fórmula I-la1:



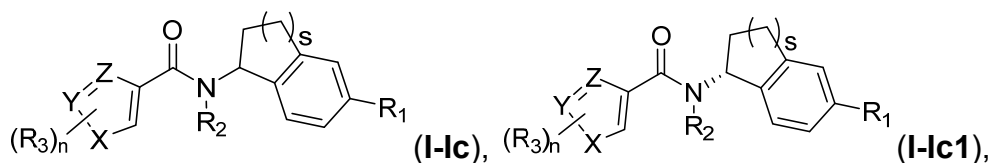
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron para la Fórmula I-I.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-lb o Fórmula I-lb1:



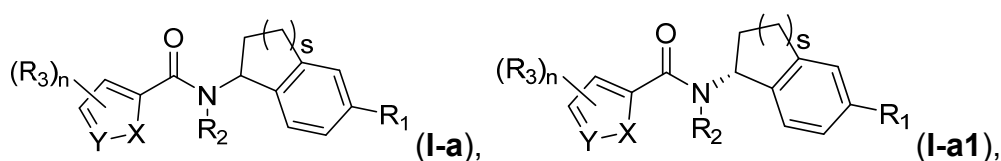
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron para la Fórmula I-I.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-lc o Fórmula I-lc1:



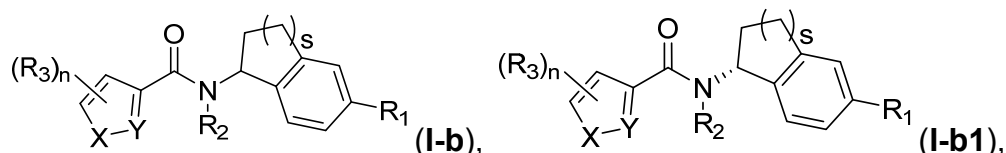
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron para la Fórmula I-I.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-a o Fórmula I-a1:



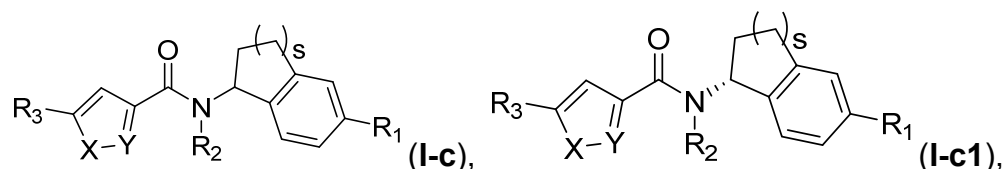
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron para la Fórmula I-I.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-b o Fórmula I-b1:



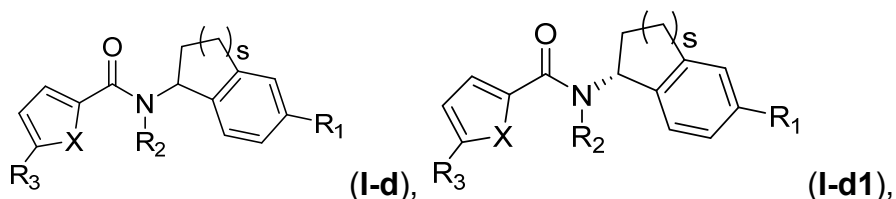
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron para la Fórmula I-I.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-c o Fórmula I-c1:



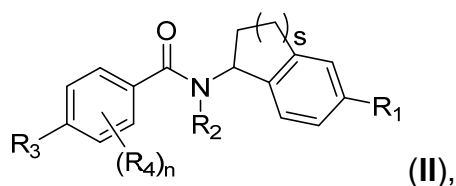
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron para la Fórmula I-I.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-d o Fórmula I-d1:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde las variables son como se definieron para la Fórmula I-I.

En otro aspecto, la presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -Cl y -F;

R₂ es hidrógeno;

R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)NR₅R₆, -NR₇S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -NR₇S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₇, -NR₇S(O)₂NR₅R₆, -NR₉R₁₀, -S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆, -S(O)₂-NR₅R₆, -S(O)₂-alcoxi C₁₋₆ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi C₁₋₆;

cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH; en donde R₄ está sustituido en el carbono adyacente a R₃ cuando R₄ es -OH;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

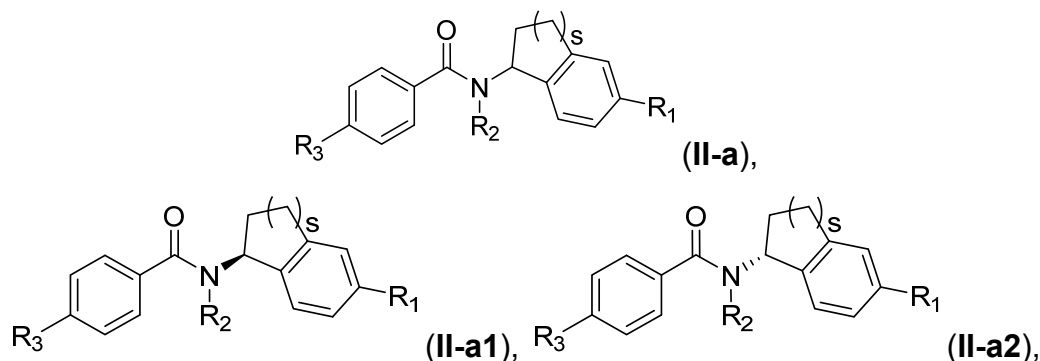
R₅, R₆, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OH, -NR₅R₆ y -C(O)NR₅R₆; y

s es 1 o 2;

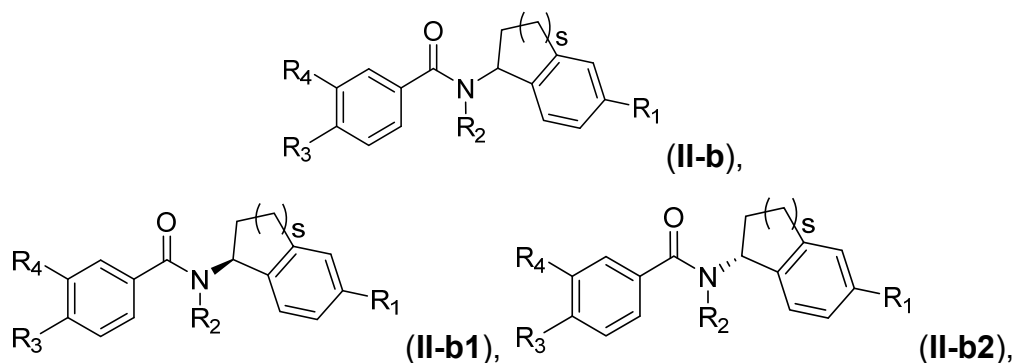
y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula II-a, Fórmula II-a1 o Fórmula II-a2:



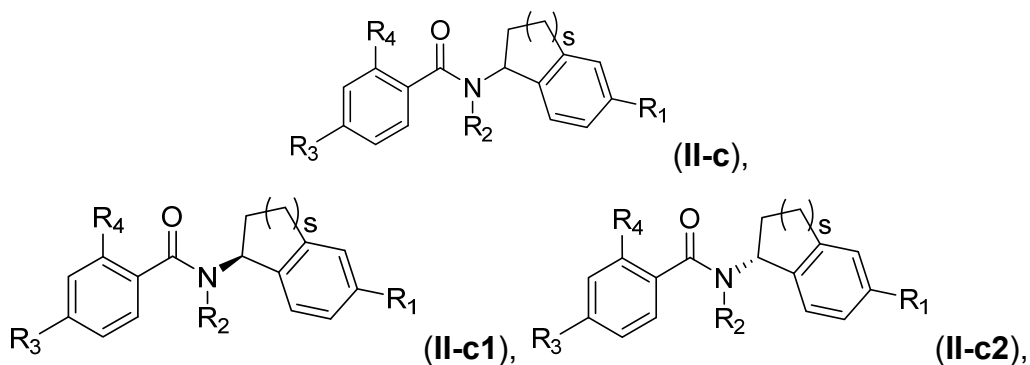
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de Fórmula **II-b**, Fórmula **II-b1** o Fórmula **II-b2**:



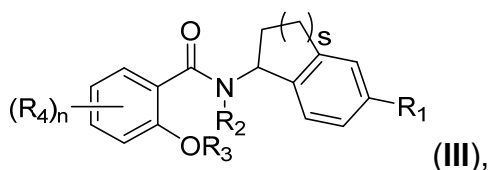
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula **II** es un compuesto de Fórmula **II-c**, Fórmula **II-c1** o Fórmula **II-c2**:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula **III**:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -Cl y -F;

R_2 es hidrógeno;

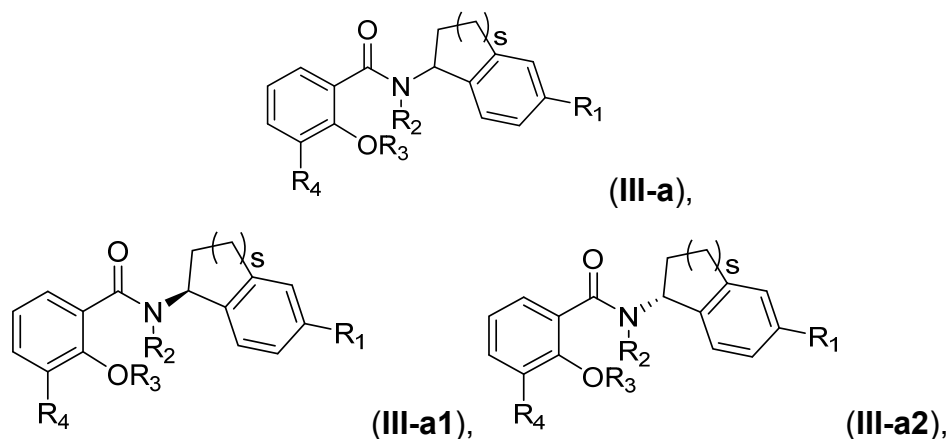
R_3 es hidrógeno;

cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , -NR₇S(O)₂-alquilo C_{1-6} y -NR₈C(O)-alquilo C_{1-6} ;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

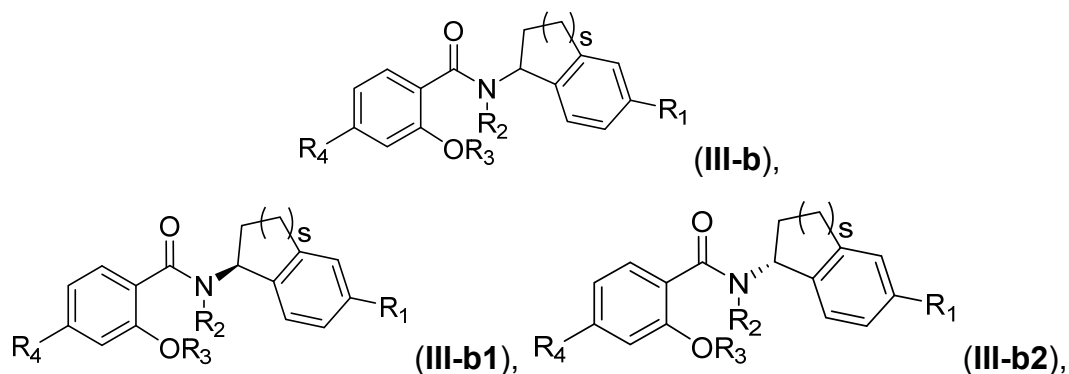
R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y
s es 1 o 2;
y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula III-a, Fórmula III-a1 o Fórmula III-a2:



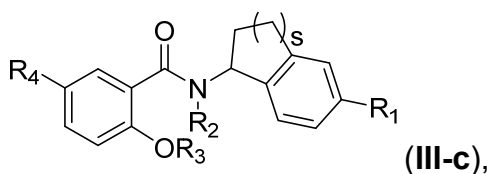
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

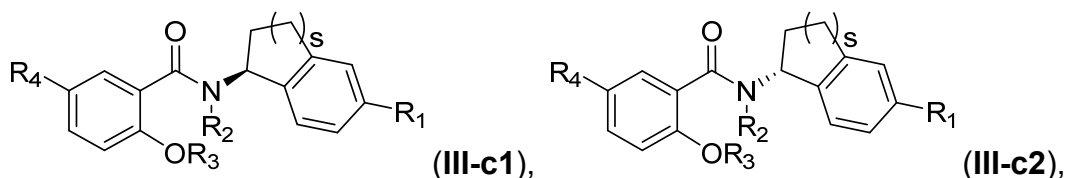
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula III-b, Fórmula III-b1 o Fórmula III-b2:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula III-c, Fórmula III-c1 o Fórmula III-c2:





o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En un aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno neurológico, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)) o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2))) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)) o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente farmacéuticamente aceptable).

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)) o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2))) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)) o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2),

(III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente farmacéuticamente aceptable).

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1), en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-I) o (I) (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1))), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)) o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2))) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1))), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)) o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2))), o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente farmacéuticamente aceptable).

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con una excitabilidad neuronal excesiva, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, compuesto de la Fórmula (I-I) o (I), (p. ej., (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d), o (I-d1))), un compuesto de la Fórmula (II), (p. ej., (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), o un compuesto de la Fórmula (III), (p. ej., (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2))) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (p. ej., una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (p. ej., (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d), o (I-d1))), un compuesto de la Fórmula (II), (p. ej., (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), o un compuesto de la Fórmula (III), (p. ej., (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-

c2)), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un excipiente farmacéuticamente aceptable).

En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar una enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1), en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (I-I) o (I) (p. ej., (I-Ia), (I-Ia1), (I-Ib), (I-Ib1), (I-Ic), (I-Ic1), (I-Ia), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d), o (I-d1))), un compuesto de la Fórmula (II), (p. ej., (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), o un compuesto de la Fórmula (III), (p. ej., (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)))) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (p. ej., una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (p. ej., (I-Ia), (I-Ia1), (I-Ib), (I-Ib1), (I-Ic), (I-Ic1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d), o (I-d1))), un compuesto de la Fórmula (II), (p. ej., (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), o un compuesto de la Fórmula (III), (p. ej., (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y un excipiente farmacéuticamente aceptable).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con la excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (p. ej., KCNT1) es la epilepsia, un síndrome de epilepsia, o una encefalopatía.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con la excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (p. ej., KCNT1) es una epilepsia genética o pediátrica o un síndrome de epilepsia genética o pediátrica.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con la excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) es una disfunción cardíaca.

En algunas modalidades, enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con la excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (p. ej., KCNT1) se selecciona de la epilepsia y otras encefalopatías (p. ej., epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias (MMFSI, EIMFS), Epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal nocturno (autosomal dominant frontal lobe epilepsy, ADNFLE), síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, la epilepsia focal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo, síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones (p. ej., Convulsiones tonicoclónicas generalizadas, convulsiones tónicas asimétricas), leucodistrofia, leucoencefalopatía, discapacidad intelectual, Epilepsia multifocal, Epilepsia resistente a fármacos. Epilepsia del lóbulo temporal, ataxiacerebelosa).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con la excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (p. ej., KCNT1) se selecciona del grupo que consiste en arritmia cardíaca, muerte inesperada repentina en la epilepsia, síndrome de Brugada e infarto de miocardio.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con la excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (p. ej., KCNT1) se selecciona de dolor y afecciones relacionadas (p. ej., dolor neuropático, dolor agudo/crónico, migraña, etc.).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con la excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (p. ej., KCNT1) es un trastorno muscular (p. ej., miotonía, neuromiotonía, espasmos musculares de calambre, espasticidad).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con la excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección

asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de picazón y prurito, ataxia y ataxias cerebelosas.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con la excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia).

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con una excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona del grupo que consiste en trastornos de aprendizaje, X frágil, plasticidad neuronal, y trastornos del espectro autista.

En algunas modalidades, enfermedad o trastorno neurológico, la enfermedad o afección asociada con la excitabilidad neuronal excesiva, o la enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función de un gen (p. ej., KCNT1) se selecciona del grupo que consiste en encefalopatía epiléptica con SCN1A, SCN2A, Mutaciones de SCN8A, encefalopatía epiléptica infantil temprana, síndrome de Dravet, síndrome de Dravet con mutación SCN1A, epilepsia generalizada con convulsiones febriles, Epilepsia infantil resistente al tratamiento con convulsiones tónico-clónicas generalizadas. espasmos infantiles, convulsiones neonatales-infantiles familiares benignas, Encefalopatía epiléptica por SCN2A, con mutación SCN3A, Criptogenética Pediátrica Parcial Epilepsia con mutación SCN3A. Encefalopatía epiléptica por SCN8A, muerte repentina inesperada en pacientes con epilepsia, Encefalitis por Rasmussen, Convulsiones parciales migratorias malignas de la infancia. autosómica dominante de los lóbulos frontales nocturnos, muerte súbita prevista en pacientes con epilepsia (Sudden Expectative Death in Epilepsia, SUDEP), Encefalopatía epiléptica KCNQ2, y la encefalopatía epiléptica KCNT11.

Otros objetos y ventajas serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una consideración de la **Descripción Detallada, Ejemplos y Reivindicaciones** posteriores.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se describe generalmente en la presente descripción, la presente invención proporciona compuestos y composiciones útiles para prevenir y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección descrita en la presente descripción, por ejemplo, una enfermedad, trastorno o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una enfermedad, trastorno o afección asociada con mutaciones de ganancia de función en KCNT1. Las enfermedades, trastornos o afecciones ilustrativas incluyen epilepsia y otras encefalopatías (por ejemplo, epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias (MMFSI, EIMFS), epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE), síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo, y síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones, leucodistrofia, leucoencefalopatía, discapacidad intelectual, epilepsia multifocal, convulsiones tónico clónicas generalizadas, epilepsia farmacorresistente, epilepsia del lóbulo temporal, ataxia cerebelosa, convulsiones tónicas asimétricas) y disfunciones cardíacas (por ejemplo, arritmia cardíaca, síndrome de Brugada, muerte súbita inesperada en epilepsia, infarto de miocardio), dolor y afecciones relacionadas (por ejemplo, dolor neuropático, dolor agudo/crónico, migraña, etc.), trastornos musculares (por ejemplo, miotonía, neuromiotonía, calambres musculares espasmódicos, espasticidad), picazón y prurito, ataxia y ataxias cerebelosas, y trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia).

Definiciones

Definiciones químicas

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75^{ta} ed., dentro de la cubierta, y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en la presente descripción. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como también los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en Thomas Sorrell *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March *March's Advanced Organic Chemistry*, 5^{ta} edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001;

Larock *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3^{ra} edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en varias formas isoméricas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente descripción pueden tener la forma de un enantiómero, diastereoisómero o isómero geométrico individual, o pueden tener la forma de una mezcla de estereoisómeros, que incluye mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros pueden aislarse de las mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétrica. Ver, por ejemplo, Jacques y otros, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen y otros, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, EN 1972). La invención abarca adicionalmente compuestos descritos en la presente descripción como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, alternativamente, como mezclas de varios isómeros.

Como se usa en la presente descripción, un compuesto enantiomérico puro está sustancialmente libre de otros enantiómeros o estereoisómeros del compuesto (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, la forma "S" del compuesto está sustancialmente libre de la forma "R" del compuesto y está, por lo tanto, en exceso enantiomérico de la forma "R". El término "enantioméricamente puro" o "enantiómero puro" indica que el compuesto comprende más de 75 % en peso, más de 80 % en peso, más de 85 % en peso, más de 90 % en peso, más de 91 % en peso, más de 92 % en peso, más de 93 % en peso, más de 94 % en peso, más de 95 % en peso, más de 96 % en peso, más de 97 % en peso, más de 98 % en peso, más de 98.5 % en peso, más de 99 % en peso, más de 99.2 % en peso, más de 99.5 % en peso, más de 99.6 % en peso, más de 99.7 % en peso, más de 99.8 % en peso o más de 99.9 %

en peso del enantiómero. En ciertas modalidades, los pesos se basan en el peso total de todos los enantiómeros o estereoisómeros del compuesto.

En las composiciones proporcionadas en la presente descripción, un compuesto enantioméricamente puro puede estar presente con otros ingredientes activos o inactivos. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende compuesto R enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de compuesto R enantioméricamente puro. En ciertas modalidades, el compuesto R enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto R y a lo máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto S, en peso total del compuesto. Por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende compuesto S enantioméricamente puro puede comprender, por ejemplo, aproximadamente 90 % de excipiente y aproximadamente 10 % de compuesto S enantioméricamente puro. En ciertas modalidades, el compuesto S enantioméricamente puro en tales composiciones puede comprender, por ejemplo, al menos aproximadamente 95 % en peso de compuesto S y a lo máximo aproximadamente 5 % en peso de compuesto R, en peso total del compuesto. En ciertas modalidades, el ingrediente activo puede formularse con poco o ningún excipiente o portador.

El compuesto descrito en la presente descripción puede comprender además una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^1H , ^2H (D o deuterio) y ^3H (T o tritio); C puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C ; O puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{16}O y ^{18}O ; F puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye ^{18}F y ^{19}F ; y similares.

Los siguientes términos pretenden tener los significados que se presentan a continuación y son útiles para entender la descripción y el alcance pretendido de la presente invención. Cuando se describe la invención, la que puede incluir compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de estos, composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y los métodos para usar tales compuestos y composiciones, los siguientes términos, si están presentes, tienen los siguientes

significados a menos que se indique de otra forma. Se entenderá además que cuando se describan en la presente descripción cualquiera de las porciones definidas en lo sucesivo más abajo puede estar sustituidas con una variedad de sustituyentes, y que las definiciones respectivas pretenden incluir tales porciones sustituidas dentro de su alcance como se expone a continuación. A menos que se indique de cualquier otra manera, el término "sustituido" debe definirse como se expone a continuación. Deberá entenderse además que los términos "grupos" y "radicales" pueden considerarse intercambiables cuando se usan en la presente descripción. Los artículos "un" y "una" pueden usarse en la presente descripción para referirse a uno o más de uno (*es decir*, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. A manera de ejemplo "un análogo" significa un análogo o más de un análogo.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende que abarque cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" pretende abarcar, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ y C₅₋₆.

Como se usa en la presente descripción, "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, que tiene de 1 a 20 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂₀"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₉"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₇"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas modalidades, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo y similares.

El término "heteroalquilo", como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo "alquilo" en el que al menos un átomo de carbono se ha reemplazado con un átomo de O S. El heteroalquilo puede ser, por ejemplo, un grupo –O-alquilo C₁-C₁₀, un grupo -alquileo C₁-C₆-O-alquilo C₁-C₆ o un grupo alquileo C₁-C₆-OH. En ciertas modalidades, el "heteroalquilo" puede ser heteroalquilo de 2-8 miembros, lo que indica que el heteroalquilo contiene de 2 a 8 átomos seleccionados del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. En otras modalidades más, el heteroalquilo puede ser un grupo heteroalquilo de 2-6 miembros, 4-8 miembros o 5-8 miembros (que puede contener, por ejemplo, 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo de oxígeno y nitrógeno). En ciertas modalidades, el heteroalquilo es un grupo "alquilo" en el que se han reemplazado 1-3 átomos de carbono con átomos de oxígeno. Un tipo de grupo heteroalquilo es un grupo "alcoxi".

Como se usa en la presente descripción, "alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) y, opcionalmente, uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) ("alquenilo C₂₋₂₀"). En ciertas modalidades, el alquenilo no contiene triples enlaces. En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₁₀"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₉"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₇"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas modalidades, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ mencionados anteriormente así como

también pentenilo (C_5), pentadienilo (C_5), hexenilo (C_6) y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C_7), octenilo (C_8), octatrienilo (C_8) y similares.

Como se usa en la presente descripción, "alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 20 átomos de carbono, uno o más triples enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 triples enlaces carbono-carbono) y, opcionalmente, uno o más dobles enlaces carbono-carbono (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces carbono-carbono) ("alquinilo C_{2-20} "). En ciertas modalidades, el alquinilo no contiene dobles enlaces. En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 10 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-10} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-9} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-8} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-7} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-6} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-5} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-4} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-3} "). En algunas modalidades, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C_2 "). El uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alquinilo C_{2-4} incluyen, sin limitación, etinilo (C_2), 1-propinilo (C_3), 2-propinilo (C_3), 1-butenilo (C_4), 2-butenilo (C_4) y similares. Los ejemplos de grupos alquenilo C_{2-6} incluyen los grupos alquinilo C_{2-4} mencionados anteriormente así como también pentenilo (C_5), hexenilo (C_6) y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptenilo (C_7), octenilo (C_8) y similares.

Como se usa en la presente descripción, "alquileo", "alquenileo" y "alquinileo" se refieren a un radical divalente de un grupo alquilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente. Cuando se proporciona un intervalo o número de carbonos para un grupo "alquileo", "alquenileo" o "alquinileo" particular, se entiende que el intervalo o número se refiere al intervalo o número de carbonos en la cadena divalente de carbono lineal. Los grupos "alquileo", "alquenileo" y "alquinileo" pueden estar

sustituídos o no sustituídos con uno o más sustituyentes como se describe en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico) (por ejemplo, que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica) que tiene 6-14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo C_{6-14} "). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene seis átomos de carbono en el anillo ("arilo C_6 "; por ejemplo, fenilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene diez átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{10} "; por ejemplo, naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas modalidades, un grupo arilo tiene catorce átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{14} "; por ejemplo, antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo arilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el radical o punto de unión está en el anillo arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillo arilo. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno. Particularmente, los grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, y tetrahidronaftilo.

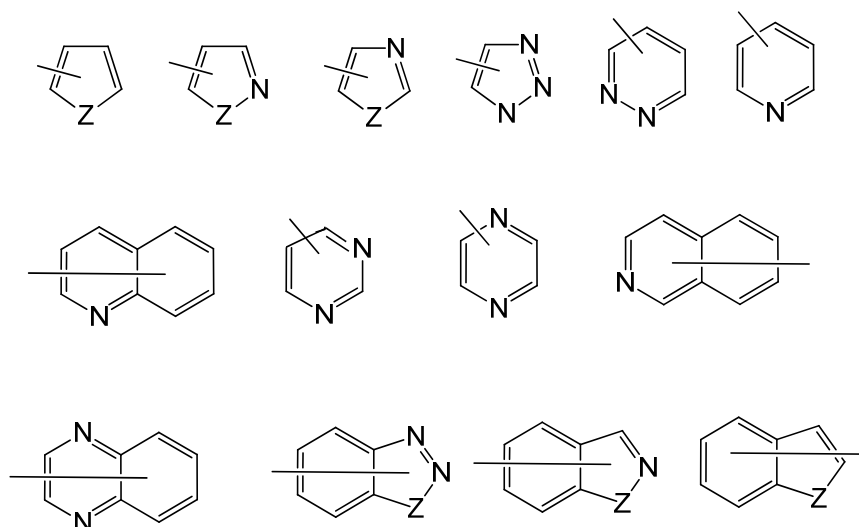
Como se usa en la presente descripción, "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático $4n+2$ monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros (por ejemplo, que tiene 6 o 10 electrones compartidos en una disposición cíclica) que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos heteroaril bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno

o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en donde el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el punto de unión está en el anillo heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo fusionado (arilo/heteroarilo). Grupos heteroarilo bicíclicos en donde un anillo no contiene un heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión puede estar en cualquier anillo, es decir, el anillo portador de un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo).

En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas modalidades, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tienen 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tienen 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen tres o cuatro heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de 7 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benztiazolilo, bencisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

Los ejemplos de heteroarilos representativos incluyen los siguientes:



en donde cada Z se selecciona de carbonilo, N, NR⁶⁵, O y S; y R⁶⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₈, carbociclilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 4-10 miembros, arilo C₆-C₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros.

Como se usa en la presente descripción, "carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromático. En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas modalidades, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Los grupos carbociclilo C₃₋₆ ilustrativos incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₈ ilustrativos incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₆ mencionados anteriormente así como también cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈) y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₁₀ ilustrativos incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C₃₋₈ mencionados anteriormente así como también ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas modalidades, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o contiene un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo carbociclilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo y, en tales casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclico.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado monovalente saturado cíclico, bicíclico o cíclico con puente (por ejemplo, adamantilo) de 3-12, 3-8, 4-8 o 4-6 carbonos, denominado en la presente descripción, por ejemplo, "cicloalquilo C₄₋₈",

derivado de un cicloalcano. Los grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclohexanos, ciclopentanos, ciclobutanos o ciclopropanos. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos cicloalquilo están opcionalmente sustituidos en una o más posiciones del anillo con, por ejemplo, alcanoilo, alcoxi, alquilo, haloalquilo, alquenilo, alquinilo, amido, amidino, amino, arilo, arilalquilo, azido, carbamato, carbonato, carboxi, ciano, cicloalquilo, éster, éter, formilo, halógeno, haloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, hidroxilo, imino, cetona, nitro, fosfato, fosfonato, fosfinato, sulfato, sulfuro, sulfonamido, sulfonilo o tiocarbonilo. Los grupos cicloalquilo pueden fusionarse con otros grupos cicloalquilo, arilo o heterociclilo. En ciertas modalidades, el grupo cicloalquilo no está sustituido, es decir, es no sustituido.

Como se usa en la presente descripción, "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 3-10 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico"), y puede estar saturado o puede estar parcialmente insaturado. Los sistemas de anillos heterociclil bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heterociclilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclilo en donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en donde el anillo heterociclilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo heterociclilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heterociclilo.

En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, boro, fósforo y silicio ("heterociclilo de 5-10 miembros"). En algunas

modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclilo de 5-8 miembros”). En algunas modalidades, un grupo heterociclilo es un sistema de anillo no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (“heterociclilo de 5-6 miembros”). En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tienen 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo en el anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heterociclilo de 3 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidínilo, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxasulfuranilo, disulfuranilo y oxazolidin-2-ona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen tres heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen dos heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ilustrativos que contienen un heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos fusionados a un anillo arilo C_6 (también denominado en la presente

descripción anillo heterocíclico 5,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, benzoxazolinonilo y similares. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos fusionados a un anillo arilo (también denominado en la presente descripción anillo heterocíclico 6,6-bicíclico) incluyen, sin limitación, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y similares.

“Hetero” cuando se usa para describir un compuesto o un grupo presente en un compuesto significa que uno o más átomos de carbono en el compuesto o grupo se han reemplazado por un heteroátomo de nitrógeno, oxígeno o azufre. Hetero puede aplicarse a cualquiera de los grupos hidrocarbilo descritos anteriormente tales como alquilo, por ejemplo heteroalquilo; carbociclilo, por ejemplo heterociclilo; arilo, por ejemplo, heteroarilo; y similares que tienen de 1 a 5 y particularmente de 1 a 3 heteroátomos.

Como se usa en la presente descripción, “ciano” se refiere a -CN.

Como se usa en la presente descripción, “halo” o “halógeno” se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). En ciertas modalidades, el grupo halo es flúor o cloro.

Como se usa en la presente descripción, “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno.

Como se usa en la presente descripción, “nitro” se refiere a -NO₂.

Como se usa en la presente descripción, “oxo” se refiere a -C=O.

En general, el término “sustituido”, ya sea precedido o no por el término “opcionalmente”, significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo (por ejemplo, un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permisible, por ejemplo, un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, un compuesto que no experimenta transformación espontánea tal como por transposición, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique de otra forma, un grupo “sustituido” tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando más de una posición en

cualquier estructura dada está sustituida, el sustituyente es igual o diferente en cada posición.

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{OR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{cc}})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{cc}}$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{cc}}$, $-\text{SOR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{cc}}$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{cc}})_2$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3–14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5–14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de nitrógeno se unen para formar un anillo heterociclilo de 3–14 miembros o heteroarilo de 5–14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo está independientemente sustituido con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} , y en donde R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se definió anteriormente.

Estos y otros sustituyentes ilustrativos se describen con más detalle en la **Descripción Detallada, los Ejemplos y las Reivindicaciones**. No se pretende que la invención esté limitada de ninguna manera por el listado de sustituyentes ilustrativos anterior.

Otras definiciones

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del criterio médico acertado, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y se corresponden con una relación razonable de beneficio/riesgo. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, Berge y *otros*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1–19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de las bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición ácida no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico,

ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o mediante el uso de otros métodos usados en la técnica tal como el intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando corresponda, amonio no tóxico, amonio cuaternario, cationes de amina formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y aril sulfonato.

Como se usa en la presente descripción, un "sujeto" para el que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto pediátrico (por ejemplo, bebé, niño, adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/o un animal no humano, por ejemplo, un mamífero tal como primates (por ejemplo, macacos cangrejeros, monos rhesus), vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras, roedores, gatos y/o perros. En ciertas modalidades, el sujeto es un ser humano. En ciertas modalidades, el sujeto es un animal no humano. Los términos "humano", "paciente", y "sujeto" se usan indistintamente en la presente descripción.

Enfermedad, trastorno y afección se usan indistintamente en la presente descripción.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" contemplan una acción que ocurre mientras un sujeto padece la enfermedad, trastorno o afección especificada, que reduce la gravedad de la enfermedad, trastorno o afección, o retrasa o ralentiza la progresión de la enfermedad, trastorno o afección (también "tratamiento terapéutico").

En general, la "cantidad efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Como apreciarán los expertos en esta técnica, la cantidad efectiva de un compuesto de la invención puede variar en dependencia de factores tales como el objetivo biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad en tratamiento, el modo de administración, y la edad, peso, salud y estado del sujeto.

Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, una "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección. Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la enfermedad, trastorno o afección. Los términos "cantidad terapéuticamente efectiva" y "cantidad efectiva" pueden abarcar una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad o afección, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

En una modalidad alternativa, la presente invención contempla la administración de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéuticamente aceptable de estos, como profiláctico antes de que un sujeto comience a padecer la enfermedad, trastorno o afección especificada. Como se usa en la presente descripción, "tratamiento profiláctico" contempla una acción que ocurre antes de que un sujeto comience a padecer la enfermedad, trastorno o afección especificada. Como se usa en la presente descripción, y a menos que se especifique de cualquier otra manera, una "cantidad profilácticamente efectiva"

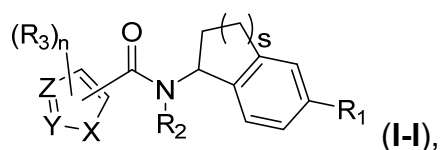
de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno o afección, o para prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad, trastorno o afección. El término "cantidad profilácticamente efectiva" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis global o mejora la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Como se usa en la presente descripción, una "enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función en KCNT1" se refiere a una enfermedad o afección que está asociada con, es causada parcial o completamente por, o tiene uno o más síntomas causados parcial o completamente por, una mutación en KCNT1 que da como resultado un fenotipo de ganancia de función, es decir, un aumento de la actividad del canal de potasio codificado por KCNT1 que da como resultado un aumento de la corriente celular total.

Como se usa en la presente descripción, una "mutación de ganancia de función" es una mutación en KCNT1 que da como resultado un aumento en la actividad del canal de potasio codificado por KCNT1. La actividad puede evaluarse, por ejemplo, mediante un ensayo de flujo de iones o electrofisiología (por ejemplo, mediante el uso de la técnica de fijación de membrana de células completas). Típicamente, una mutación de ganancia de función da como resultado un aumento de al menos o aproximadamente 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 100 %, 125 %, 150 %, 175 %, 200 %, 225 %, 250 %, 275 %, 300 %, 325 %, 350 %, 375 %, 400 % o más en comparación con la actividad de un canal de potasio codificado por un KCNT1 de tipo silvestre.

Compuestos y composiciones

En un aspecto, la presente descripción presenta un compuesto de Fórmula I-I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X se selecciona del grupo que consiste en NH, O y S, en donde el hidrógeno de NH puede estar sustituido con R₃;

Y se selecciona de N y CH, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con R₃;

Z se selecciona de N y CH, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con R₃, o Z es C cuando Z está sustituido con el resto -C(O)N(R₂)-;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -Cl y -F;

R₂ es hidrógeno;

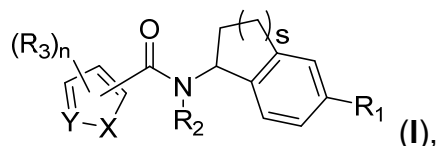
cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, -S(O)₂NR₄R₅, -NR₄S(O)R₆, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂R₆ y -O-R₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NR₄R₅ y -S(O)₂R₆;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con oxo; o R₄ y R₅ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos R₄ y R₅ para formar un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo; y s es 1 o 2.

En algunas modalidades, la presente invención presenta un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X se selecciona del grupo que consiste en NH, O y S, en donde el hidrógeno de NH puede estar sustituido con R₃;

Y se selecciona de N y CH, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con R₃;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -Cl y -F;

R₂ es hidrógeno;

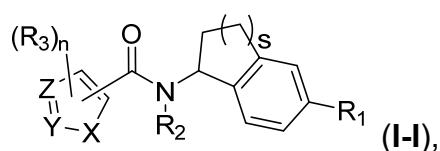
cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, -S(O)₂NR₄R₅, -NR₄S(O)R₆, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂R₆ y -O-R₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NR₄R₅ y -S(O)₂R₆;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R₄ y R₅ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos R₄ y R₅ para formar un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo; y s es 1 o 2.

En otro aspecto, la presente descripción presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I-I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X se selecciona del grupo que consiste en NH, O y S, en donde el hidrógeno de NH puede estar sustituido con R₃;

Y se selecciona de N y CH, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con R₃;

Z se selecciona de N y CH, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con R₃, o Z es C cuando Z está sustituido con el resto -C(O)N(R₂)-;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -Cl y -F;

R₂ es hidrógeno;

cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, -S(O)₂NR₄R₅, -NR₄S(O)R₆, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂R₆ y -O-R₆, en donde el

alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NR₄R₅ y -S(O)₂R₆;

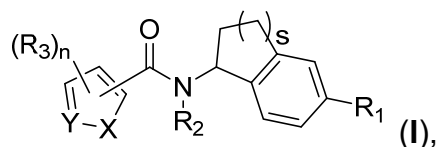
n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con oxo; o R₄ y R₅ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos R₄ y R₅ para formar un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -OH, alquilo C₁₋₆ y heteroalquilo C₁₋₆;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo; y s es 1 o 2;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la presente invención presenta una composición farmacéutica de un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

X se selecciona del grupo que consiste en NH, O y S, en donde el hidrógeno de NH puede estar sustituido con R₃;

Y se selecciona de N y CH, en donde el hidrógeno de CH puede estar sustituido con R₃;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -Cl y -F;

R₂ es hidrógeno;

cada R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, heterociclilo de 3-7 miembros, -S(O)₂NR₄R₅, -NR₄S(O)R₆, -C(O)NR₄R₅, -S(O)₂R₆ y -O-R₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -NR₄R₅ y -S(O)₂R₆;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R₄ y R₅ pueden tomarse junto con el nitrógeno al que están unidos R₄ y R₅ para formar un heterociclilo de 4-7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₇, fenilo y bencilo; y
s es 1 o 2;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades de Fórmula I-I, x es NH. En algunas modalidades de Fórmula I-I, x es O. En algunas modalidades de Fórmula I-I, x es S.

En algunas modalidades de Fórmula I-I, Y es N. En algunas modalidades de Fórmula I-I, Y es CH.

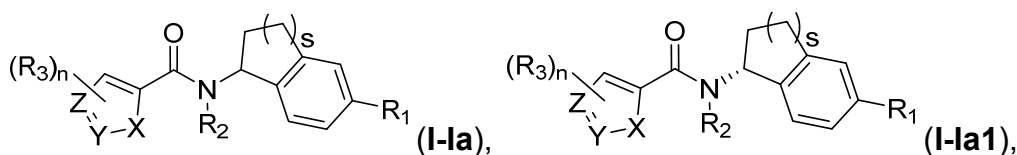
En algunas modalidades de Fórmula I-I, Z es N. En algunas modalidades de Fórmula I-I, Z es CH. En algunas modalidades de Fórmula I-I, Z es C cuando Z está sustituido con el resto -C(O)N(R₂)-.

En algunas modalidades de Fórmula I, x es NH. En algunas modalidades de Fórmula I, x es O. En algunas modalidades de Fórmula I, x es S.

En algunas modalidades de Fórmula I, Y es N. En algunas modalidades de Fórmula I, Y es CH.

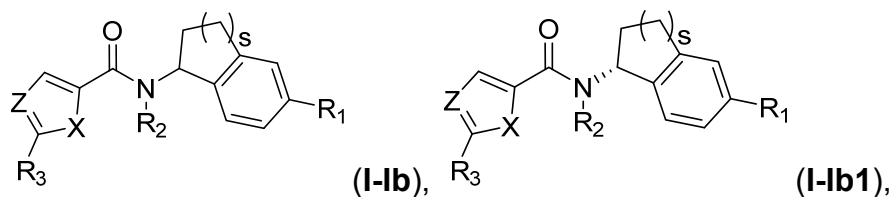
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, I-a, I-a1, I-b, I-b1, I-c, I-c1, I-d o I-d1).

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-Ia o Fórmula I-Ia1:



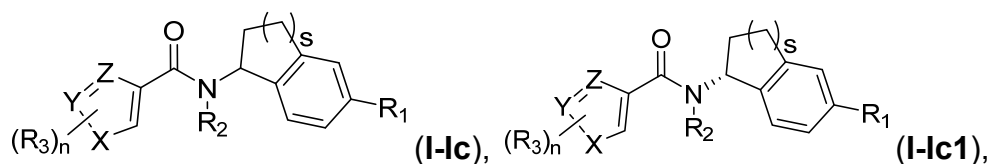
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula **I-I** es un compuesto de Fórmula **I-Ib** o Fórmula **I-Ib1**:



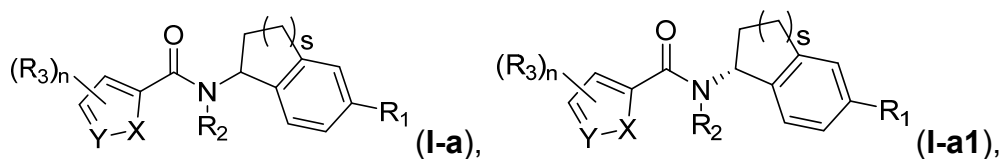
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-1 es un compuesto de Fórmula I-1c o Fórmula I-1c1:



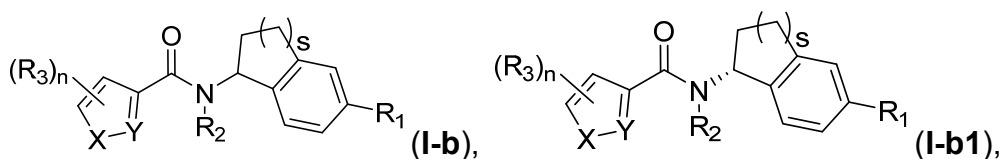
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I o Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-a o Fórmula I-a1:



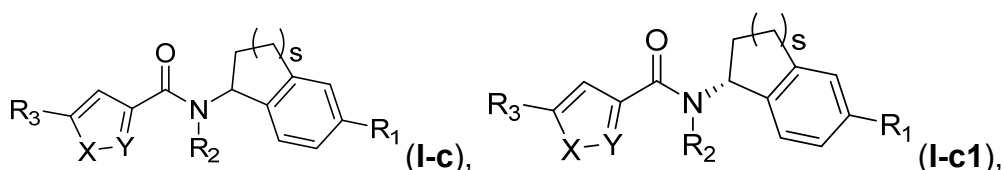
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I o Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-b o Fórmula I-b1:



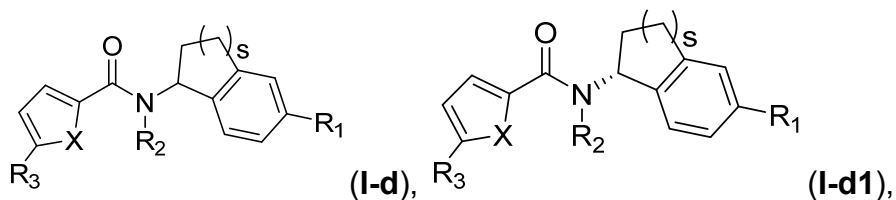
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula **I-I** o Fórmula **I** es un compuesto de Fórmula **I-c** o Fórmula **I-c1**:



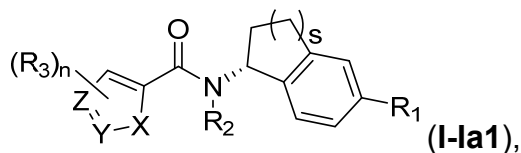
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I o Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-d o Fórmula I-d1:



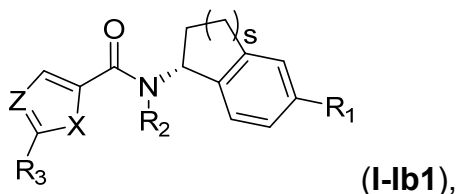
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-la1:



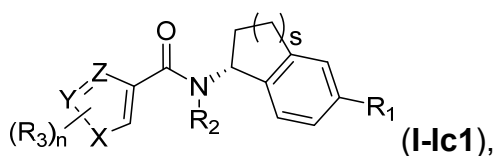
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-lb1:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I es un compuesto de Fórmula I-lc1:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula I-I o Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-a1:

En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada R_3 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, metilo, metilo sustituido con $-NR_4R_5$ o $-S(O)_2R_6$, metoximetilo, trifluorometilo, etilo, ciclopropilo, ciclohexilo, $-S(O)_2R_6$, $-C(O)NR_4R_5$ y $-S(O)_2NR_4R_5$. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada R_3 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, metilo, metilo sustituido con $-NR_4R_5$ o $-S(O)_2R_6$, metoximetilo, trifluorometilo, etilo, ciclopropilo, $-S(O)_2R_6$, $-C(O)NR_4R_5$ y $-S(O)_2NR_4R_5$. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada R_3 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, ciclopropilo, ciclohexilo y $-S(O)_2NR_4R_5$. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada R_3 se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo y $-S(O)_2NR_4R_5$.

En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada R_3 es metilo. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada R_3 es ciclopropilo. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada R_3 es $-S(O)_2NR_4R_5$. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), R_3 es alquilo C_{1-6} sustituido con $-NR_4R_5$ o $-S(O)_2R_6$.

En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), n es 1 o 2. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), n es 2. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), n es 1.

En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada uno de R_4 y R_5 se

seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo y -C(O)CH_3 . En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada uno de R_4 y R_5 son independientemente hidrógeno o metilo. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada R_4 y R_5 es hidrógeno. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada R_4 y R_5 es metilo. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), R_4 es H y R_5 es metilo. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), R_4 y R_5 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos R_4 y R_5 para formar un heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con -OH , metilo u -OCH_3 .

En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), R_6 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxietilo y ciclopropilo.

En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), cada R_3 se selecciona del grupo que consiste en -Cl , metilo, metilo sustituido con $\text{-NR}_4\text{R}_5$ o $\text{-S(O)}_2\text{R}_6$, metoximetilo, trifluorometilo, etilo, ciclopropilo, $\text{-S(O)}_2\text{R}_6$, $\text{-C(O)NR}_4\text{R}_5$, y $\text{-S(O)}_2\text{NR}_4\text{R}_5$ en donde cada uno de R_4 y R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y -C(O)CH_3 ; en donde R_6 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, metoxietilo y ciclopropilo.

En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), s es 2. En algunas modalidades de Fórmula I-I (por ejemplo, (I-la), (I-la1), (I-lb), (I-lb1), (I-lc), (I-lc1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), s es 1.

En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), R_1 se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y -CF₃.

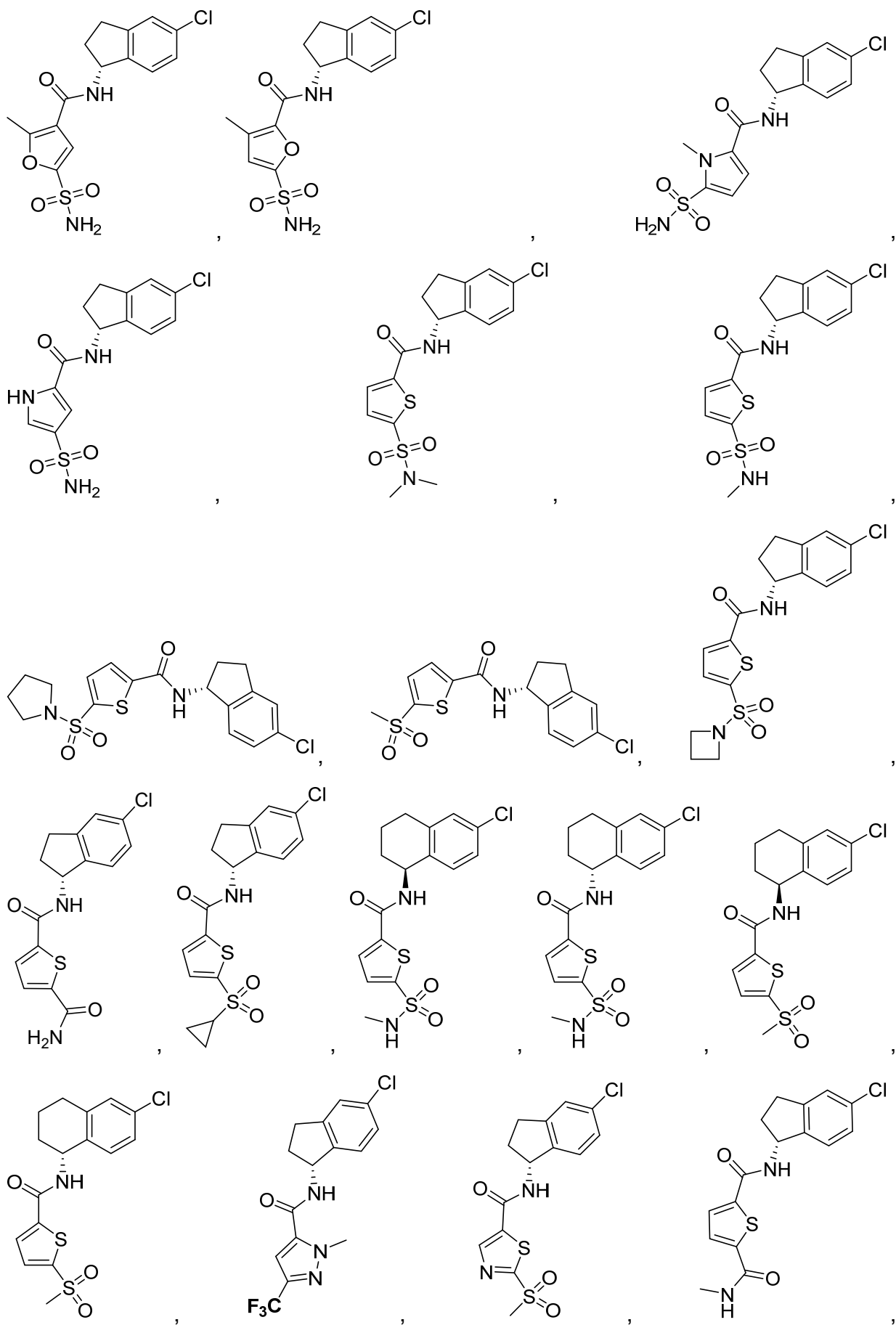
En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), R_1 es -Cl. En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), R_1 es -F. En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), R_1 es -CF₃.

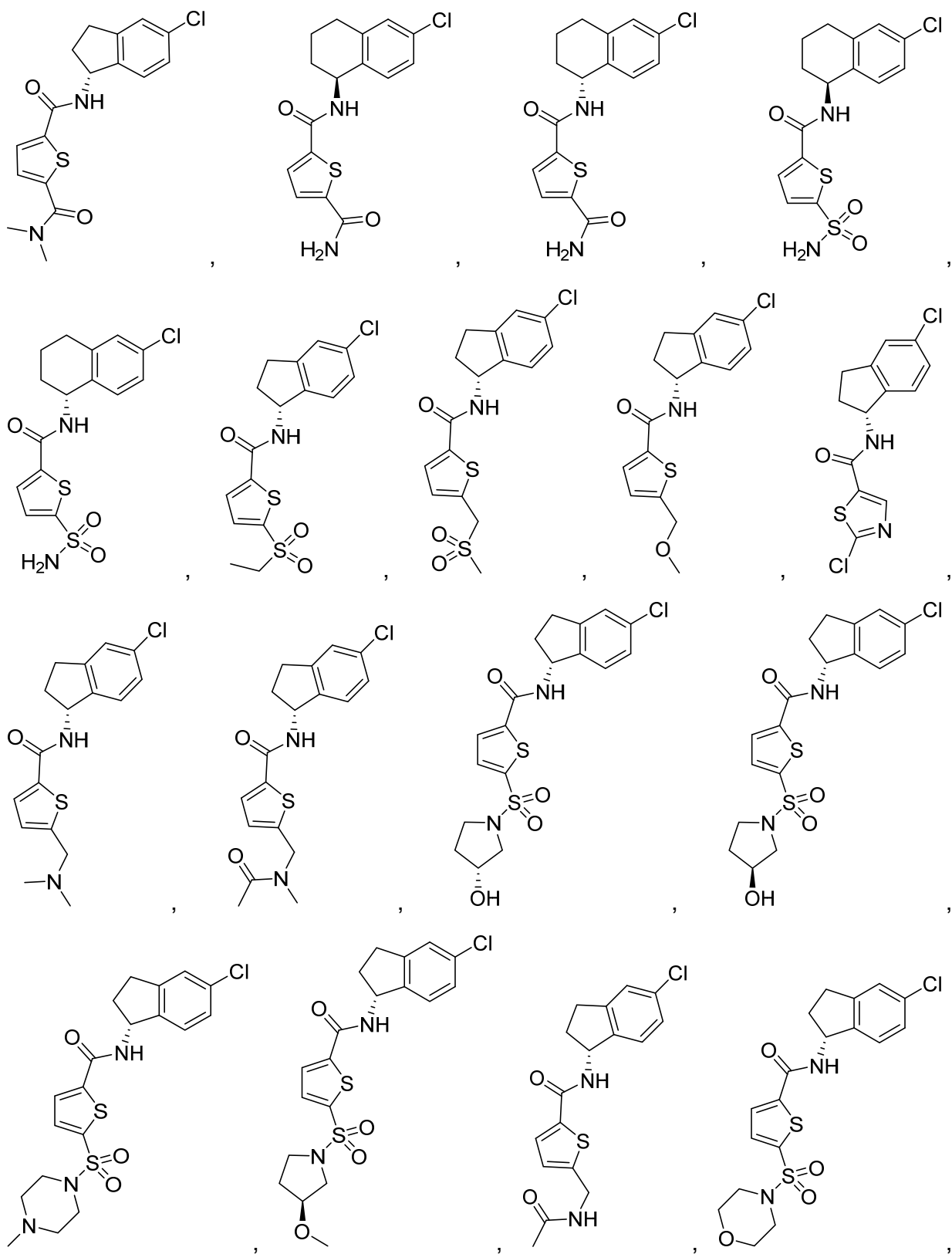
En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), R_3 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, ciclopropilo, ciclohexilo y -S(O)₂NR₄R₅. En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), R_3 se selecciona del grupo que consiste en metilo, ciclopropilo y -S(O)₂NR₄R₅. En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), R_3 es metilo. En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), R_3 es ciclopropilo. En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), R_3 es -S(O)₂NR₄R₅.

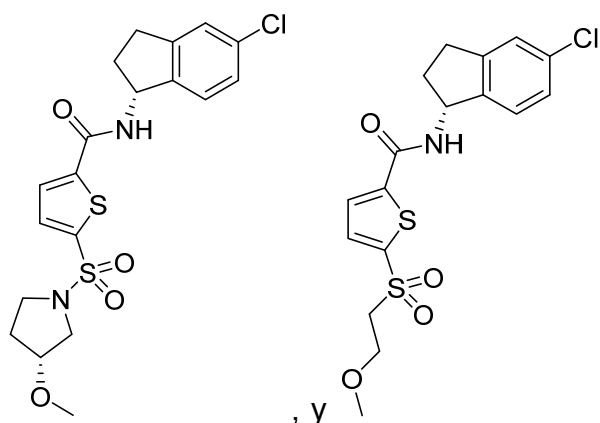
En algunas modalidades de Fórmula I, n es 1 o 2. En algunas modalidades de Fórmula I, n es 2. En algunas modalidades de Fórmula I, n es 1.

En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), cada uno de R_4 y R_5 es independientemente hidrógeno o metilo. En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), cada R_4 y R_5 es hidrógeno. En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), cada R_4 y R_5 es metilo. En

En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), s es 2. En algunas modalidades de Fórmula I (por ejemplo, (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), o una sal farmacéuticamente aceptable de este), s es 1.

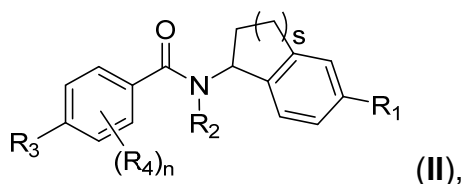






, y , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, la presente invención presenta un compuesto de Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -Cl y -F;

R₂ es hidrógeno;

R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)NR₅R₆, -NR₇S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -NR₇S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₇, -NR₇S(O)₂NR₅R₆, -NR₉R₁₀, -S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆, -S(O)₂-NR₅R₆, -S(O)₂-alcoxi C₁₋₆ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi C₁₋₆;

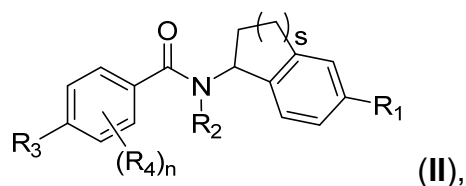
cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH; en donde R₄ está sustituido en el carbono adyacente a R₃ cuando R₄ es -OH;

n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

R₅, R₆, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OH, -NR₅R₆ y -C(O)NR₅R₆; y

s es 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -Cl y -F;

R₂ es hidrógeno;

R₃ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, alquilenos C₁₋₆-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(O)NR₅R₆, -NR₇S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -NR₇S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₇, -NR₇S(O)₂NR₅R₆, -NR₉R₁₀, -S(O)₂-cicloalquilo C₃₋₆, -S(O)₂-NR₅R₆, -S(O)₂-alcoxi C₁₋₆ y -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos o alcoxi C₁₋₆;

cada R₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, halógeno y -OH; en donde R₄ está sustituido en el carbono adyacente a R₃ cuando R₄ es -OH;

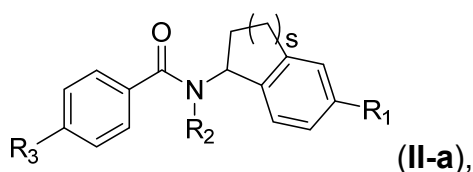
n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

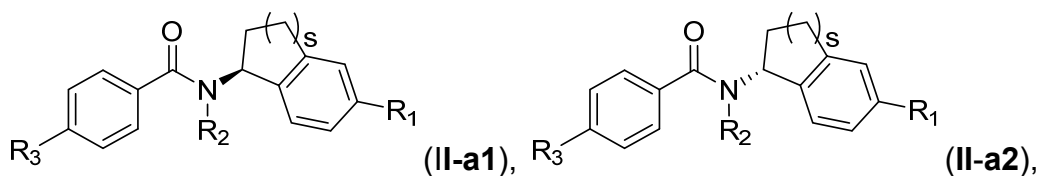
R₅, R₆, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆; cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y heterociclilo de 3-7 miembros, en donde el alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -OH, -NR₅R₆ y -C(O)NR₅R₆; y

s es 1 o 2;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

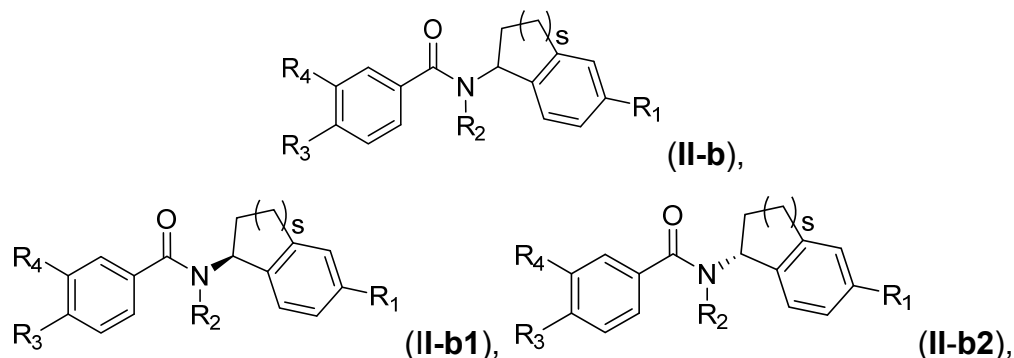
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula II-a, Fórmula II-a1 o Fórmula II-a2:





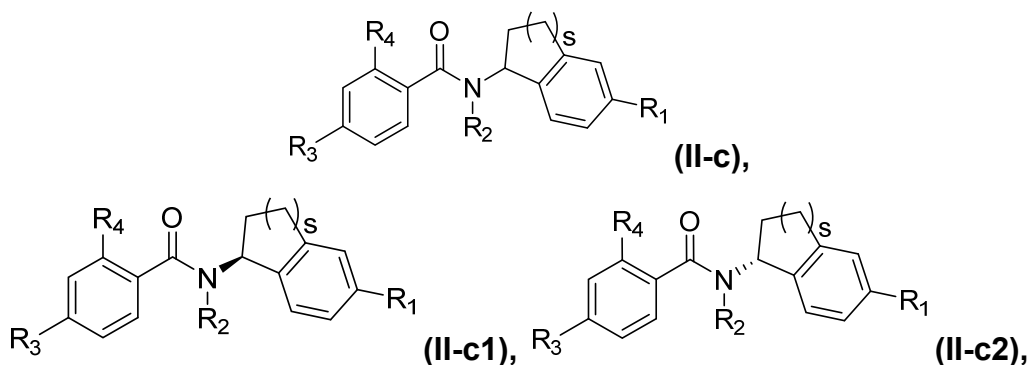
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula II-b, Fórmula II-b1 o Fórmula II-b2:



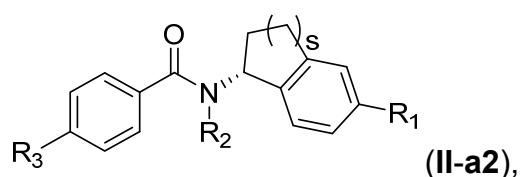
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula II-c, Fórmula II-c1 o Fórmula II-c2:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

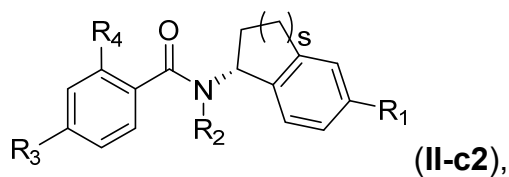
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula II-a2:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

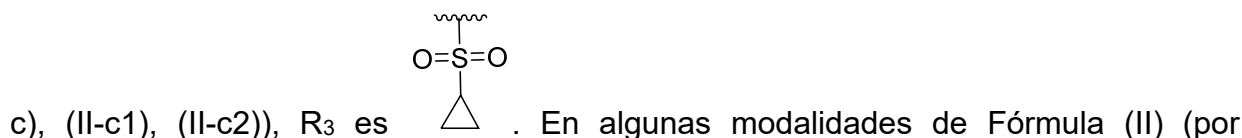
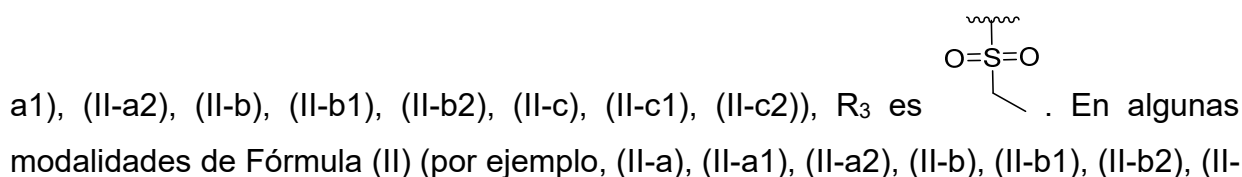
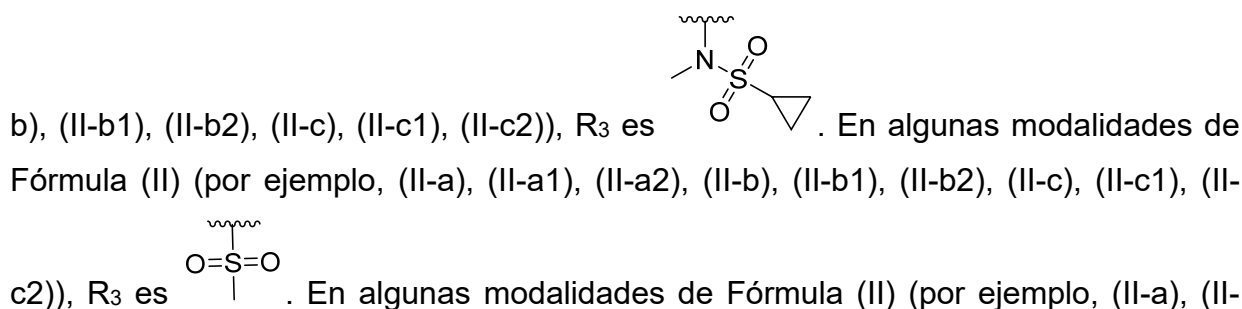
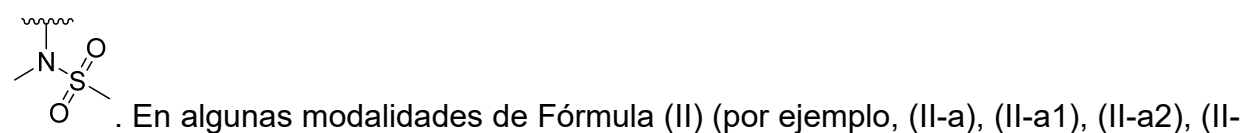
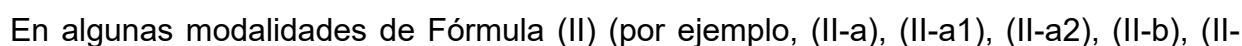
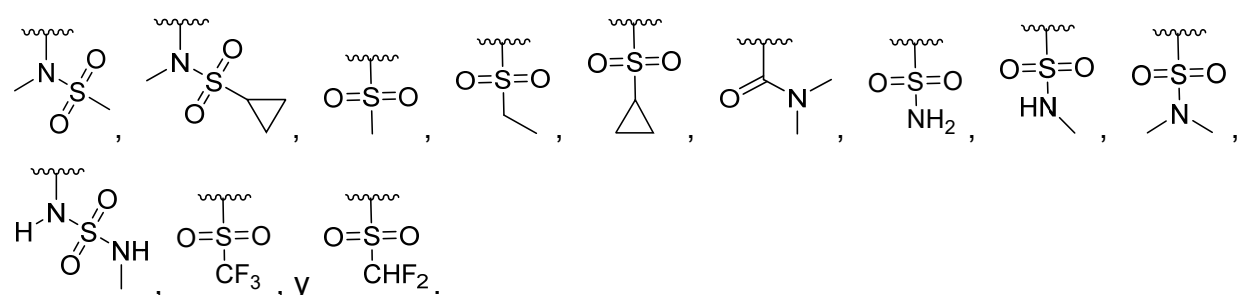
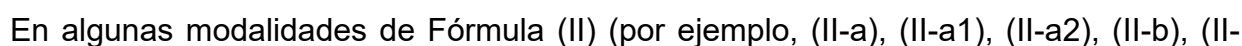
(II-b2),

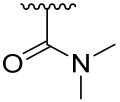
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula II es un compuesto de Fórmula II-c2:



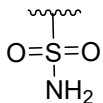
En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y -CF₃. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₁ es -Cl. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₁ es -F. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₁ es -CF₃.

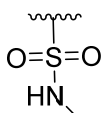
metoxi, -NH₂, , , , , , , , , 

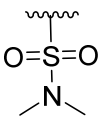


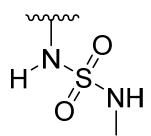
ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₃ es .

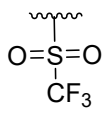
En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-

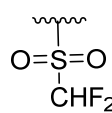
b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₃ es . En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₃ es

. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-

b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₃ es . En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-

c2)), R₃ es . En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-

a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₃ es . En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-

c), (II-c1), (II-c2)), R₃ es .

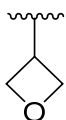
En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₄ es -F o metilo. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₄ es -F. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₄ es metilo.

En algunas modalidades de Fórmula (II), n es 1.

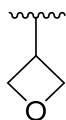
En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), cada R₅, R₆, R₉ y R₁₀ es hidrógeno. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₅, R₆, R₉ y R₁₀ son metilo.

En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₅ es H y R₆ es metilo.

En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₇ se selecciona del grupo que consiste en



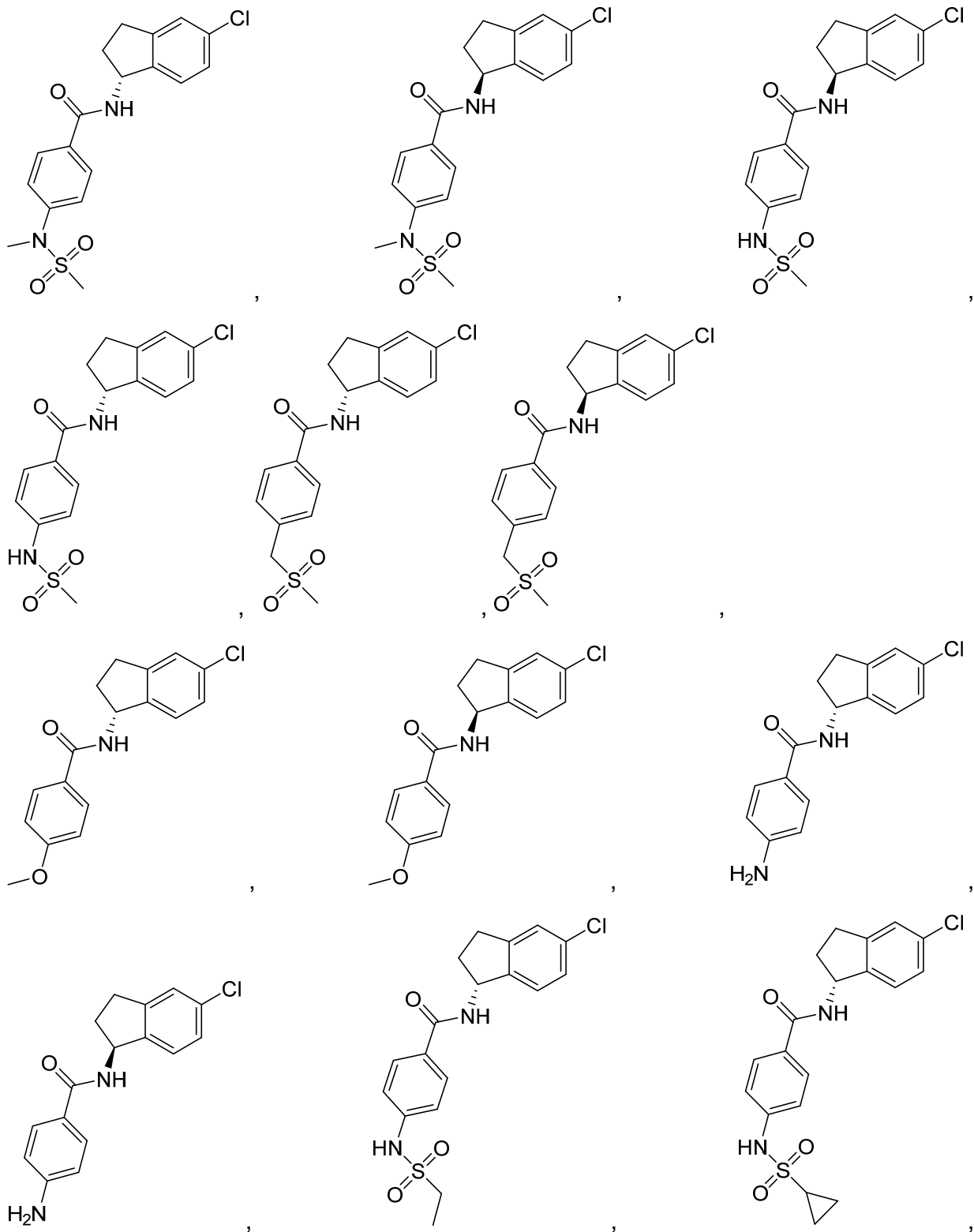
hidrógeno, metilo, etilo y . En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₇ es hidrógeno. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₇ es metilo. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₇ es etilo. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1),

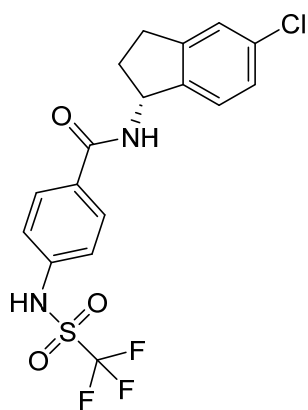


(II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), R₇ es .

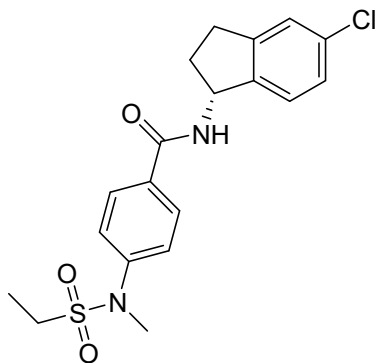
En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), s es 1. En algunas modalidades de Fórmula (II) (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), s es 2.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en:

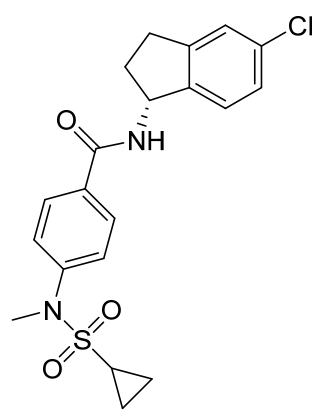




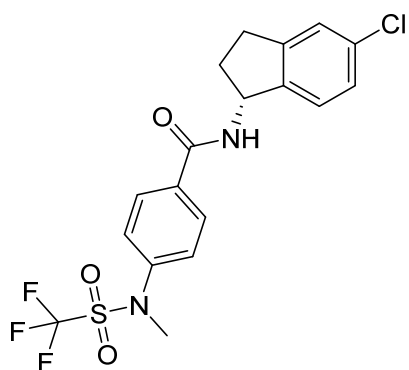
,



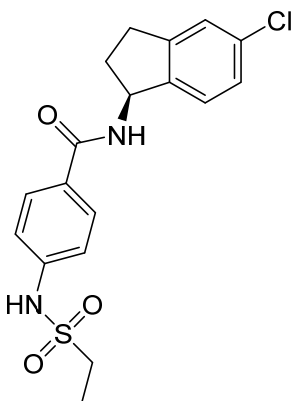
,



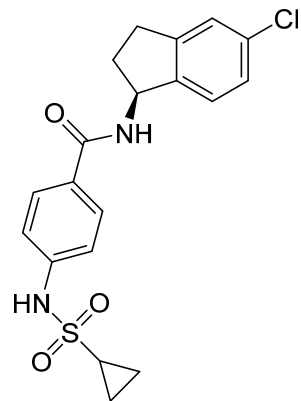
,



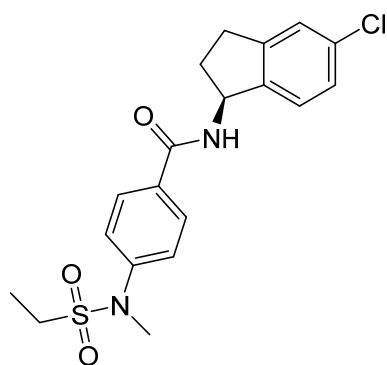
,



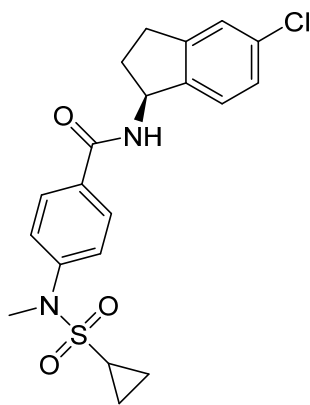
,



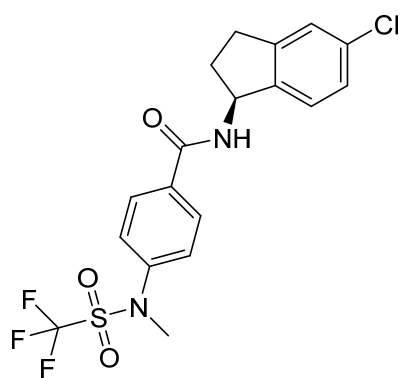
,



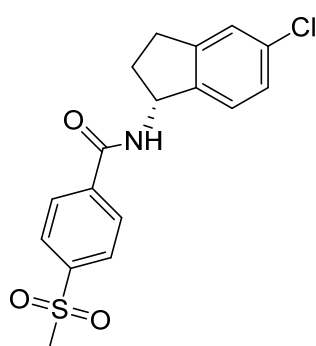
,



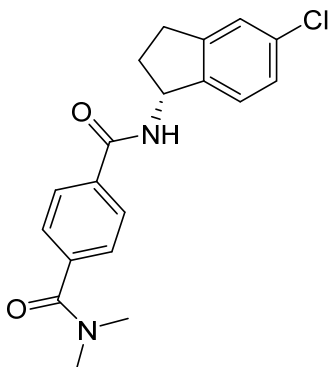
,



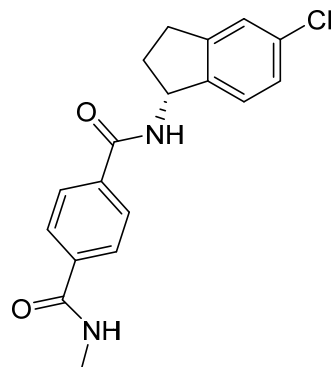
,



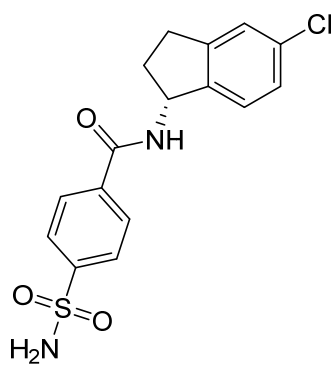
,



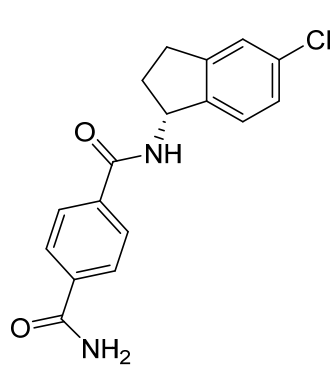
,



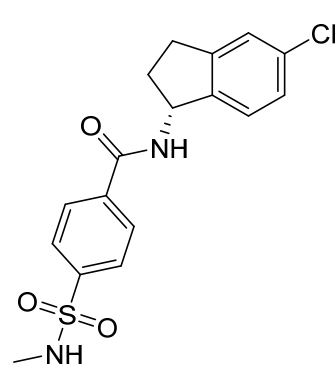
,



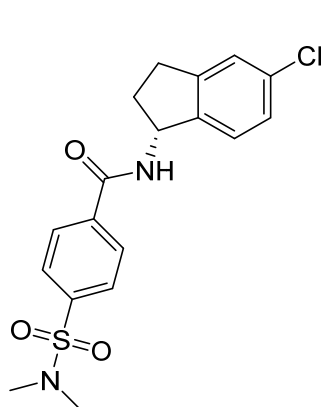
,



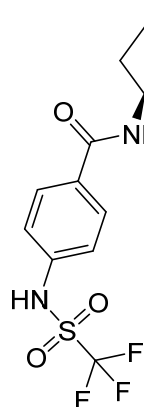
,



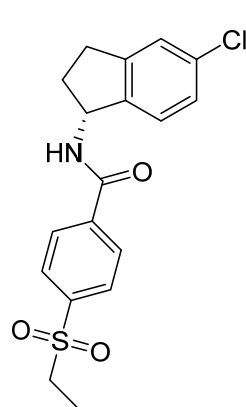
,



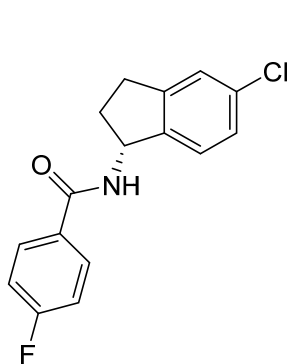
,



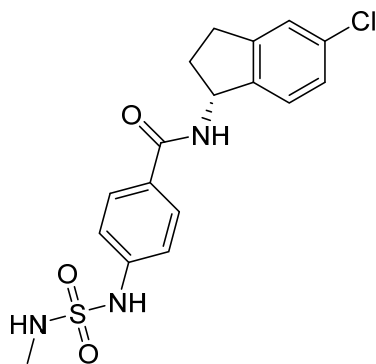
,



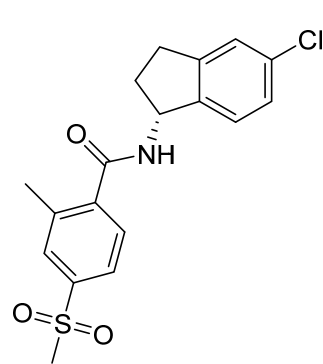
,



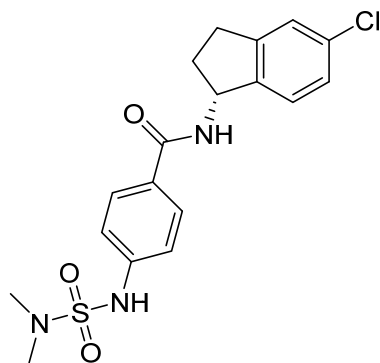
,



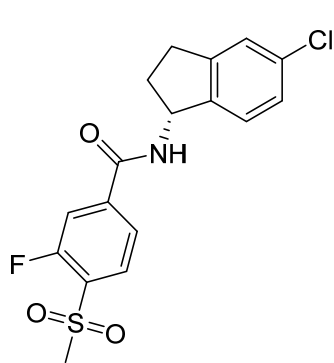
,



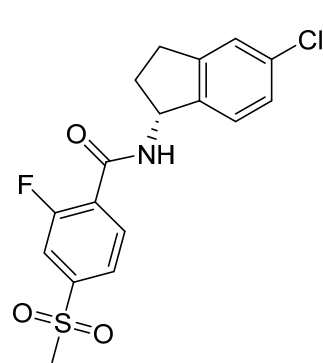
,



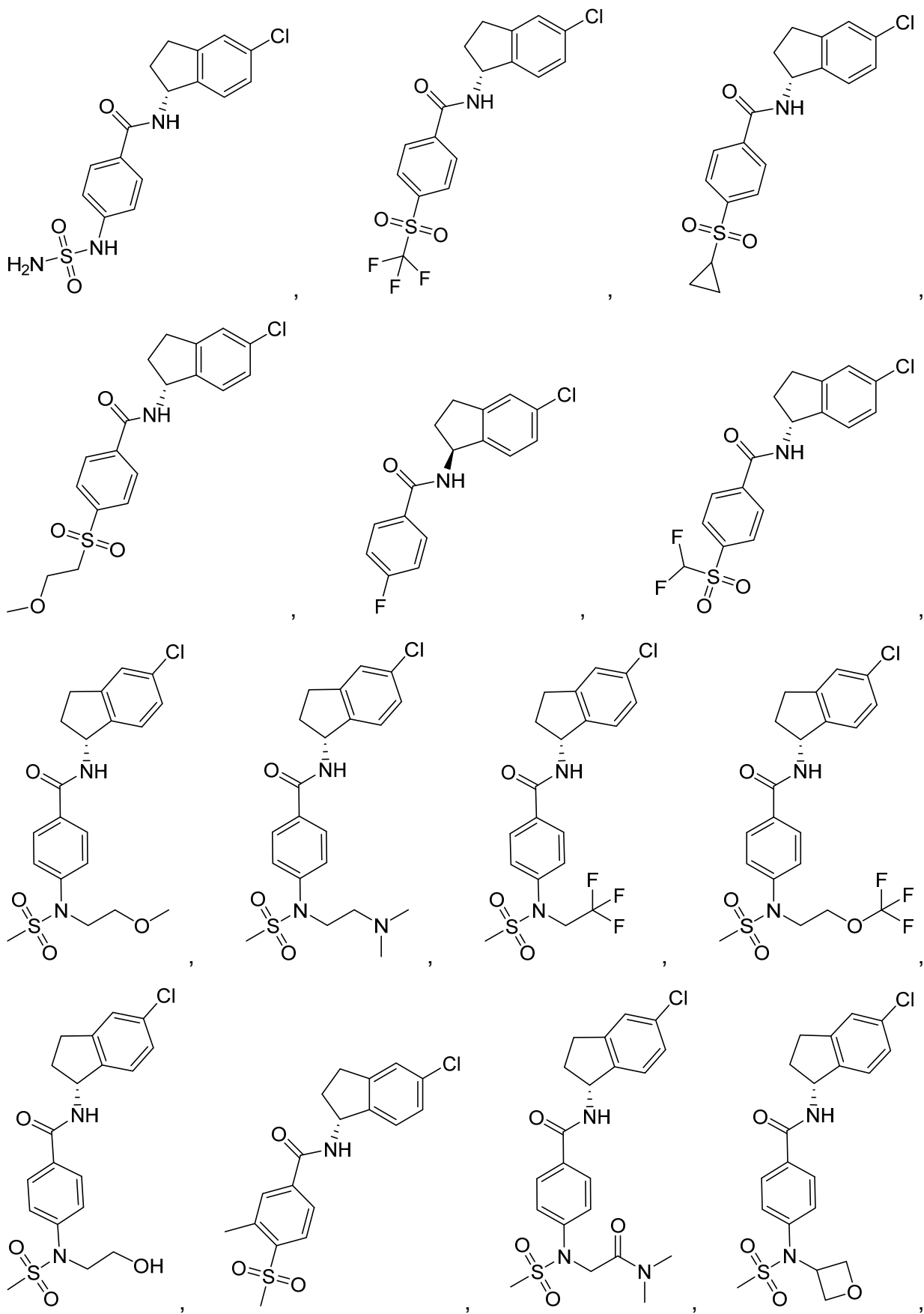
,

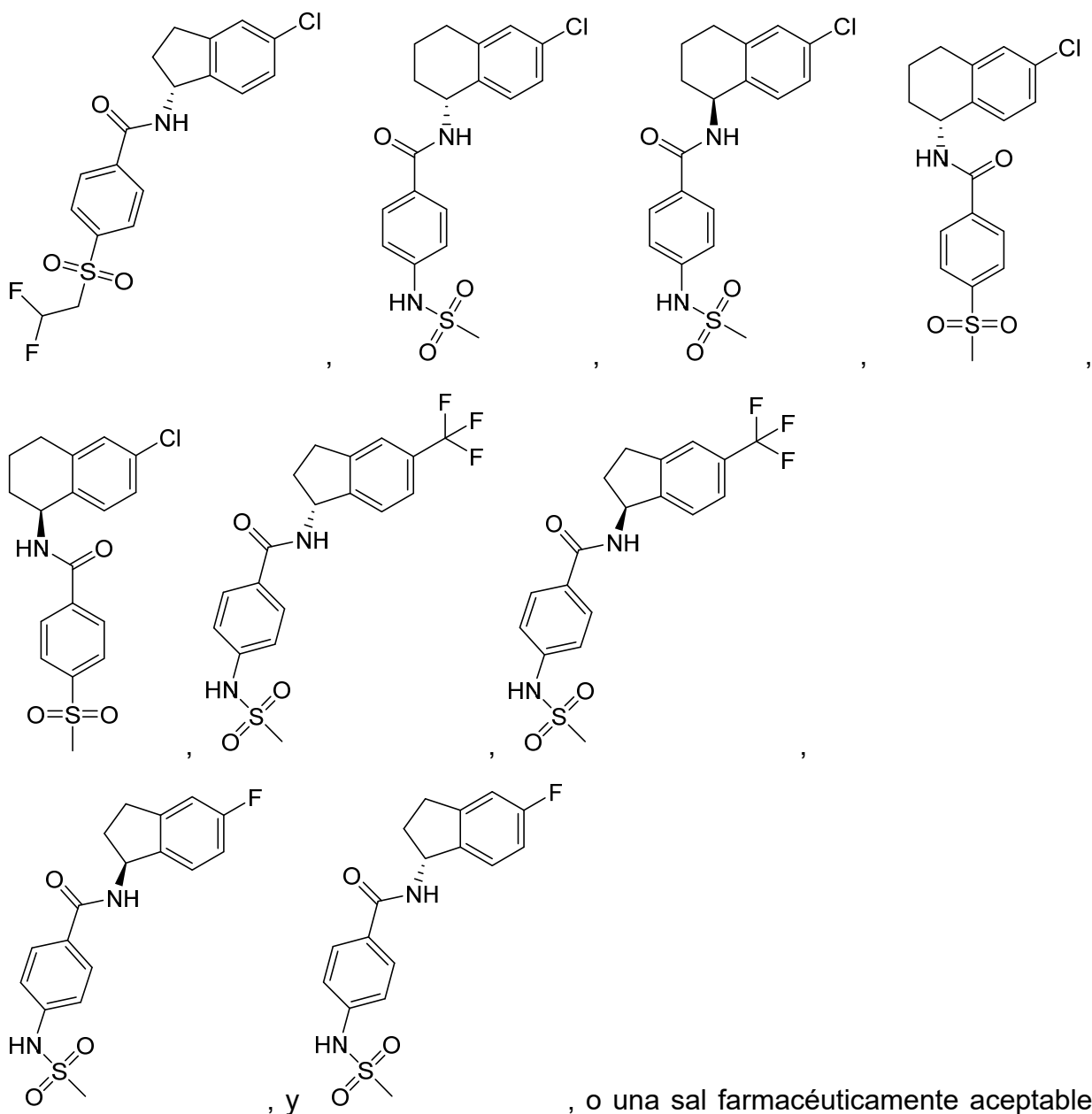


,



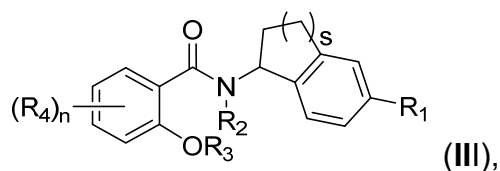
,





de este.

En otro aspecto, la presente invención presenta un compuesto de Fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y alquilo C₁₋₆ sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de -Cl y -F;

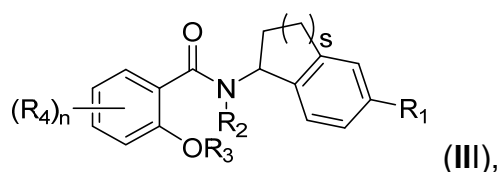
R₂ es hidrógeno;

R₃ es hidrógeno;

cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , $-NR_7S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} y $-NR_8C(O)$ -alquilo C_{1-6} ; n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y s es 1 o 2.

En otro aspecto, la presente invención presenta una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde

R_1 se selecciona del grupo que consiste en $-Cl$, $-F$ y alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de $-Cl$ y $-F$;

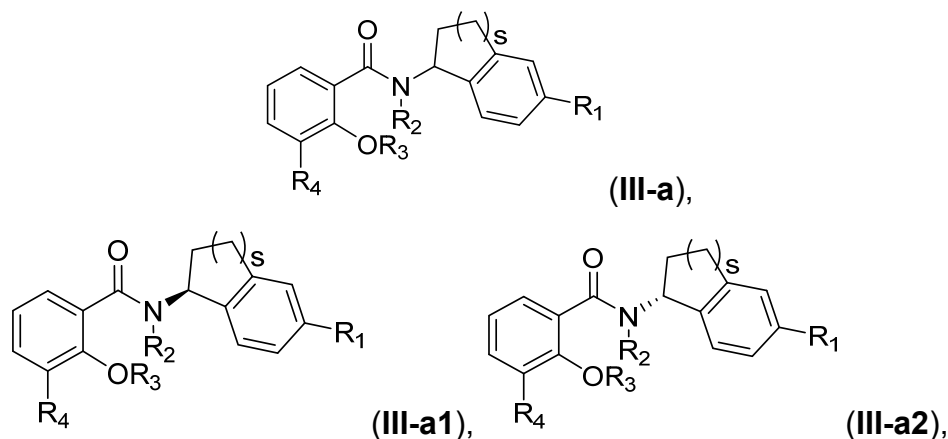
R_2 es hidrógeno;

R_3 es hidrógeno;

cada R_4 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} , $-NR_7S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} y $-NR_8C(O)$ -alquilo C_{1-6} ; n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1, 2, 3 y 4;

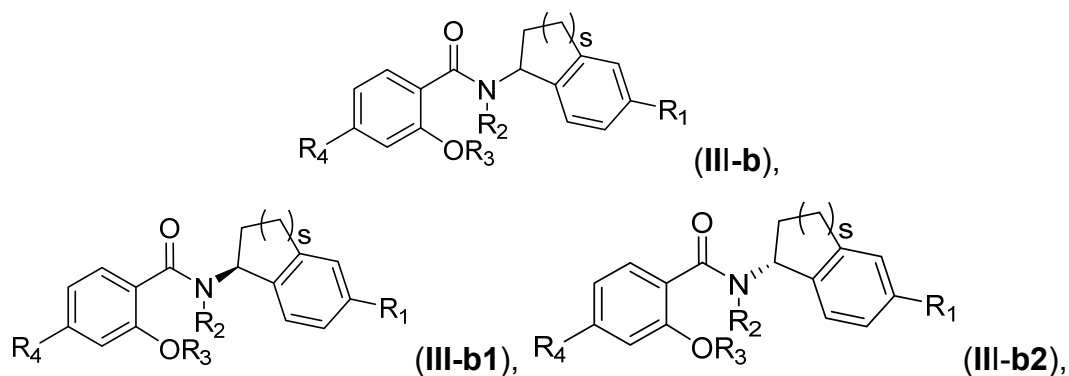
R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; y s es 1 o 2; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula III-a, Fórmula III-a1 o Fórmula III-a2:



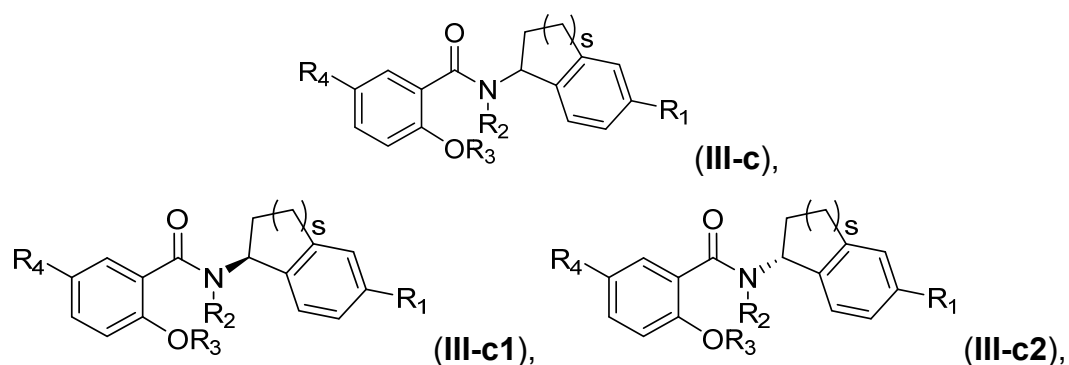
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula III-b, Fórmula III-b1 o Fórmula III-b2:



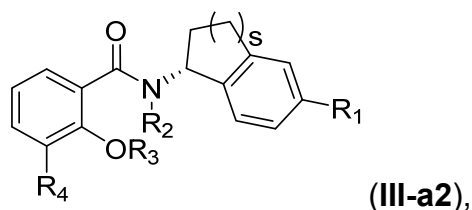
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula III-c, Fórmula III-c1 o Fórmula III-c2:



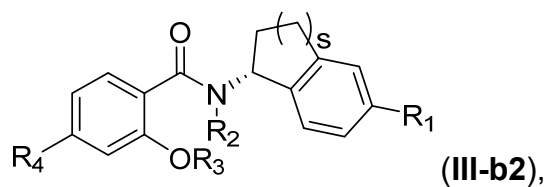
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula III-a2:



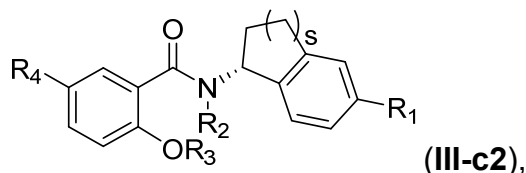
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula III-b2:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

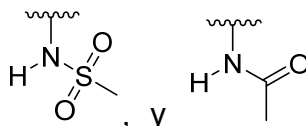
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III es un compuesto de Fórmula III-c2:



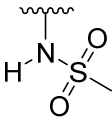
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), R₁ se selecciona del grupo que consiste en -Cl, -F y -CF₃. En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), R₁ es -Cl. En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), R₁ es -F. En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), R₁ es -CF₃.

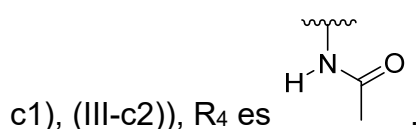
En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), R₄ se selecciona del grupo que consiste en metilo,



metoxi, -F, -Cl, -CF₃, metoxi, y . En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), R₄ es -F. En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), R₄ es -Cl. En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), R₄ es -CF₃. En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), R₄ es metoxi. En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2),

(III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), R₄ es  . En algunas modalidades

de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-

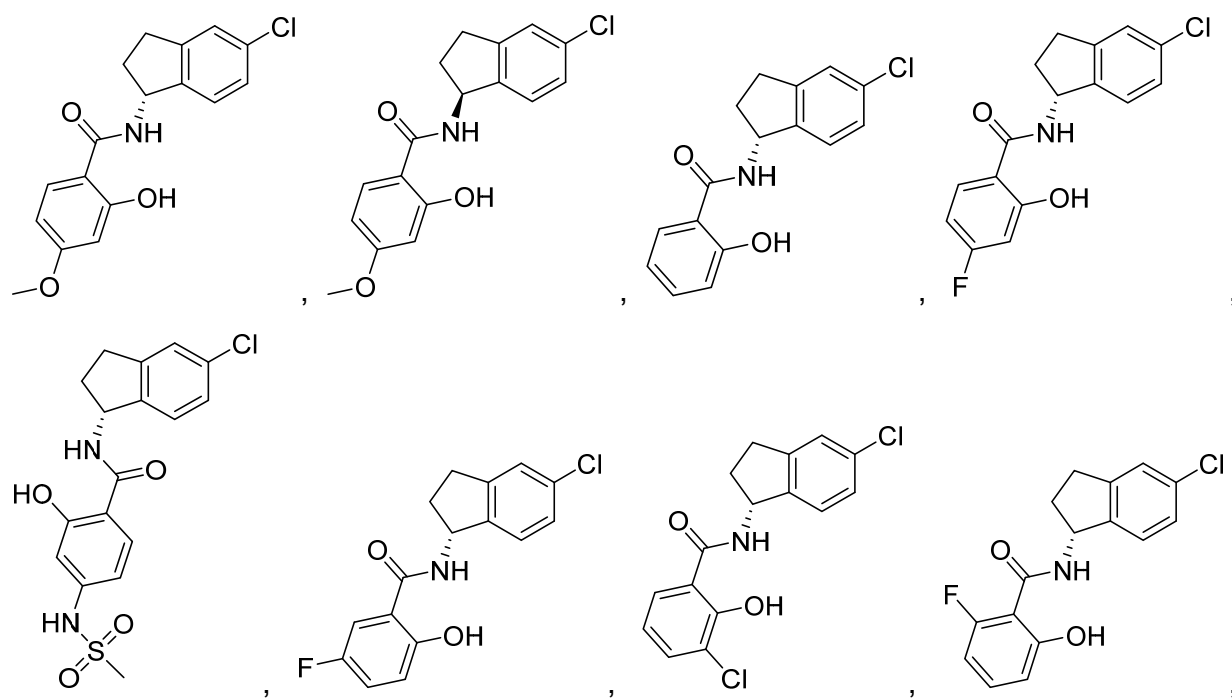


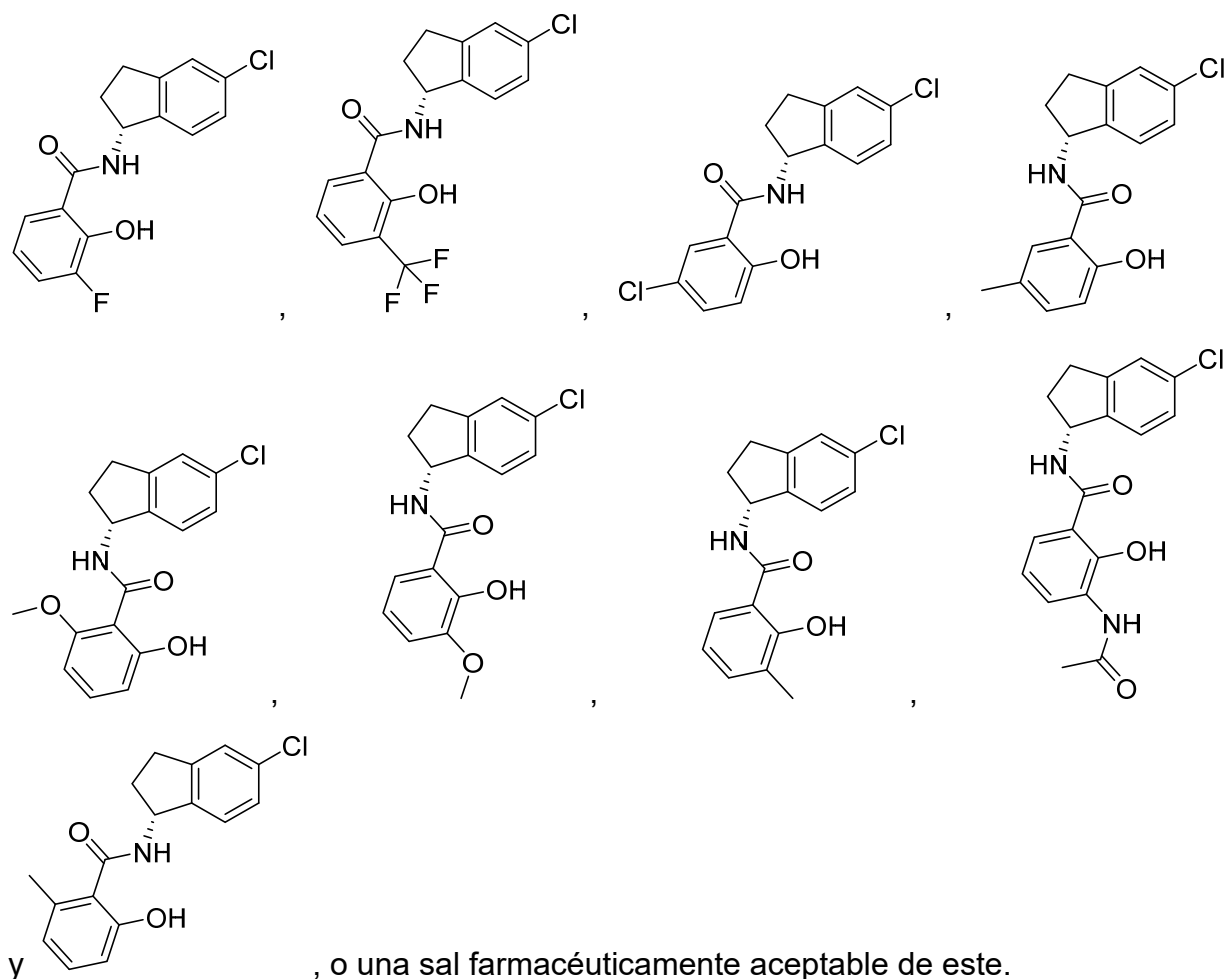
En algunas modalidades de Fórmula III, n se selecciona del grupo que consiste en 0, 1 y 2. En algunas modalidades de Fórmula III, n es 0 o 1. En algunas modalidades de Fórmula III, n es 1. En algunas modalidades de Fórmula III, n es 0.

En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), cada R_7 y R_8 es independientemente hidrógeno.

En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), s es 2. En algunas modalidades de Fórmula III (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)), s es 1.

En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula III se selecciona del grupo que consiste en:



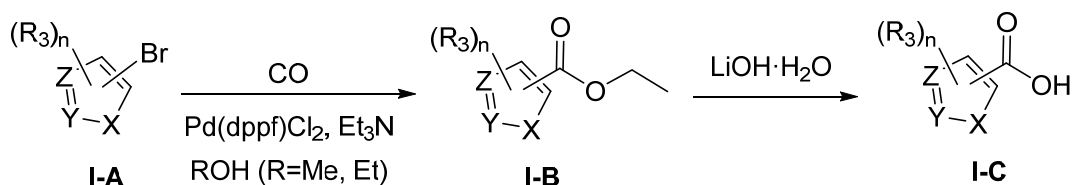


Esquemas generales de síntesis

Los métodos ilustrativos para preparar los compuestos descritos en la presente descripción se ilustran en los siguientes esquemas de síntesis. Estos esquemas se proporcionan con el propósito de ilustrar la invención y no deben considerarse de ninguna manera como limitantes del alcance o el espíritu de la invención.

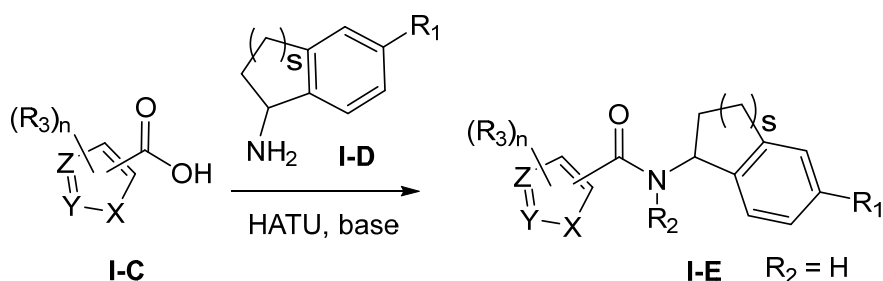
La ruta de síntesis ilustrada en el Esquema I-1 representa un procedimiento ilustrativo para preparar ácido carboxílico I-C. En la primera etapa I-A se carbonila para formar éster I-B en condiciones de reacción de carbonilación estándar (por ejemplo, CO, Pd(dppf)Cl₂ y Et₃N en ROH). Después, el éster I-B se hidroliza para proporcionar ácido carboxílico I-C.

ESQUEMA I-1



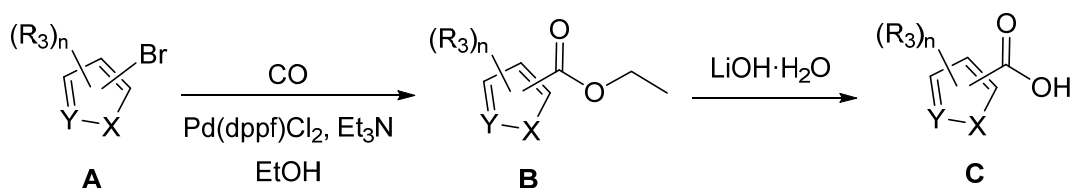
La ruta de síntesis ilustrada en el Esquema I-2 representa un procedimiento ilustrativo para preparar **I-E** (un compuesto de Fórmula I-I). En esta ruta, el ácido carboxílico **I-C** se acopla con aminoindano **I-D** en condiciones de reacción de acoplamiento de péptidos estándar (por ejemplo, HATU y base) para proporcionar el **I-E** (un compuesto de Fórmula I-I).

ESQUEMA I-2



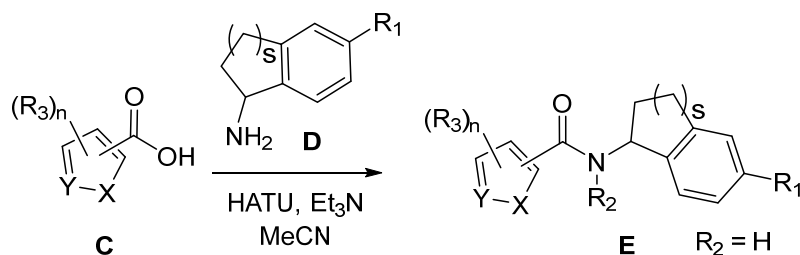
La ruta de síntesis ilustrada en el Esquema 1 representa un procedimiento ilustrativo para preparar ácido carboxílico **C**. En la primera etapa **A** se carbonila para formar éster **B** en condiciones de reacción de carbonilación estándar (por ejemplo, CO, Pd(dppf)Cl₂ y Et₃N en etanol). Después, el éster **B** se hidroliza para proporcionar ácido carboxílico **C**.

ESQUEMA 1



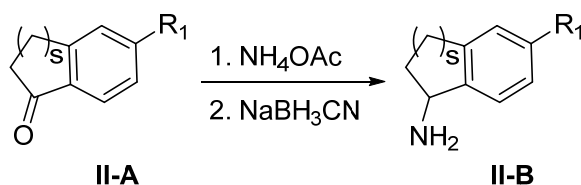
La ruta de síntesis ilustrada en el Esquema 2 representa un procedimiento ilustrativo para preparar **E** (un compuesto de Fórmula I). En esta ruta, el ácido carboxílico **C** se acopla con aminoindano **D** en condiciones de reacción de acoplamiento de péptidos estándar (por ejemplo, HATU y Et₃N en acetonitrilo) para proporcionar el **E** (un compuesto de Fórmula I).

ESQUEMA 2



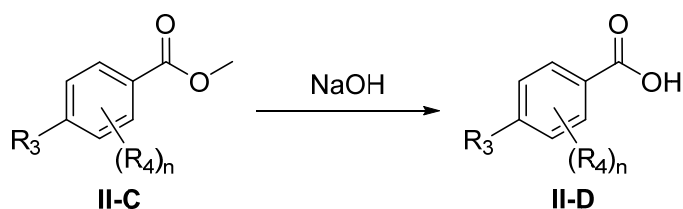
La ruta de síntesis ilustrada en el Esquema II-1 representa un procedimiento ilustrativo para preparar aminoindano **II-B**. En esta ruta, indanona **II-A** se hace reaccionar con acetato de amonio y cianoborohidruro de sodio para formar aminoindano **II-B**.

ESQUEMA II-1



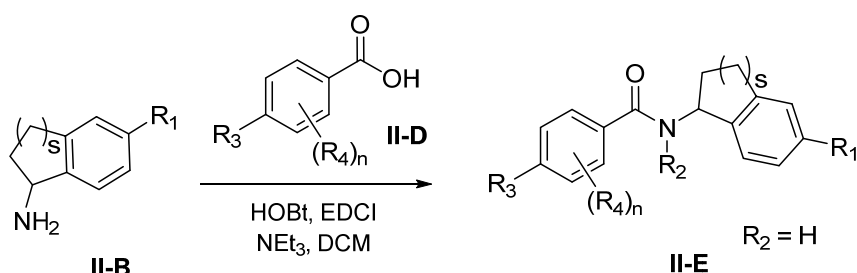
La ruta de síntesis ilustrada en el Esquema II-2 representa un procedimiento ilustrativo para preparar ácido carboxílico **II-D**. En esta ruta, el éster **II-C** se hidroliza para proporcionar ácido carboxílico **II-D**.

ESQUEMA II-2



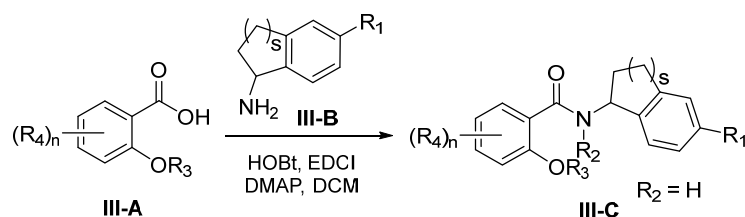
La ruta de síntesis ilustrada en el Esquema II-3 representa un procedimiento ilustrativo para preparar **II-E** (un compuesto de Fórmula II). En esta ruta, el ácido carboxílico **II-D** se acopla con aminoindano **II-B** en condiciones de reacción de acoplamiento de péptidos estándar (por ejemplo, HOBt y EDCI en diclorometano en presencia de NEt₃) para proporcionar **II-E** (un compuesto de Fórmula II).

ESQUEMA II-3



La ruta de síntesis ilustrada en el Esquema III-1 representa un procedimiento ilustrativo para preparar III-C (un compuesto de Fórmula III). En esta ruta, el ácido carboxílico III-A se acopla con aminoindano III-B en condiciones de reacción de acoplamiento de péptidos estándar (por ejemplo, HOBT y EDCI en diclorometano en presencia de DMAP) para proporcionar III-C (un compuesto de Fórmula III).

ESQUEMA III-1



Métodos de Tratamiento

Los compuestos y composiciones descritos anteriormente y en la presente descripción pueden usarse para tratar una enfermedad o trastorno neurológico o una enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1). Las enfermedades, trastornos o afecciones ilustrativas incluyen epilepsia y otras encefalopatías (por ejemplo, epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias (MMFSI, EIMFS), epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE), síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, encefalopatía epiléptica y del desarrollo (DEE), encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE), epilepsia generalizada, epilepsia focal, epilepsia multifocal, epilepsia del lóbulo temporal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía mioclónica temprana y síndrome de Lennox Gastaut, epilepsia farmacorresistente, convulsiones (por ejemplo, convulsiones del lóbulo frontal, convulsiones tónico clónicas generalizadas, convulsiones tónicas asimétricas, convulsiones focales), leucodistrofia, leucodistrofia hipomielinizante,

leucoencefalopatía y muerte súbita inesperada en epilepsia, disfunciones cardíacas (por ejemplo, arritmia cardíaca, síndrome de Brugada, infarto de miocardio), vasculopatía pulmonar/hemorragia, dolor y afecciones relacionadas (por ejemplo, dolor neuropático, dolor agudo/crónico, migraña, etc.), trastornos musculares (por ejemplo, miotonía, neuromiotonía, calambres musculares espasmódicos, espasticidad), picazón y prurito, trastornos del movimiento (por ejemplo, ataxia y ataxias cerebelosas), trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad), trastorno del neurodesarrollo, trastornos del aprendizaje, discapacidad intelectual, X frágil, plasticidad neuronal y trastornos del espectro autista.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de IMFS, ADNFLE y síndrome de West. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo y síndrome de Lennox Gastaut. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) es convulsiones. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona de arritmia cardíaca, síndrome de Brugada e infarto de miocardio.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurológico o la enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen (por ejemplo, KCNT1) se selecciona del grupo que consiste en trastornos del aprendizaje, X frágil, función intelectual, plasticidad neuronal, trastornos psiquiátricos y trastornos del espectro autista.

En consecuencia, los compuestos y composiciones de estos pueden administrarse a un sujeto con una enfermedad o trastorno neurológico o una enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen tal como KCNT1 (por ejemplo, EIMFS, ADNFLE, síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo y síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones, arritmia cardíaca, síndrome de Brugada e infarto de miocardio).

EIMFS es una afección genética rara y debilitante caracterizada por un inicio temprano (antes de los 6 meses de edad) de convulsiones focales heterogéneas casi continuas, donde las convulsiones parecen migrar de una región y hemisferio del cerebro a otro. Los pacientes con EIMFS generalmente presentan deterioro intelectual, no hablan y no caminan. Aunque hasta la fecha se ha encontrado implicación de varios genes, el gen que se asocia más comúnmente con EIMFS es KCNT1. Se han identificado varias mutaciones de novo en KCNT1 en pacientes con EIMFS, que incluyen V271F, G288S, R428Q, R474Q, R474H, R474C, I760M, A934T, P924L, G243S, H257D, A259D, R262Q, Q270E, L274I, F346L, C377S, R398Q, P409S, A477T, F502V, M516V, Q550del, K629E, K629N, I760F, E893K, M896K, R933G, R950Q, K1154Q (Barcia y otros (2012) *Nat Genet.* 44: 1255-1260; Ishii y otros (2013) *Gene* 531:467-471; McTague y otros (2013) *Brain*.136: 1578-1591; Epi4K Consortium & Epilepsy Phenome/Genome Project. (2013) *Nature* 501:217-221; Lim y otros (2016) *Neurogenetics*; Ohba y otros (2015) *Epilepsia* 56:e121-e128; Zhou y otros (2018) *Genes Brain Behav.* e12456; Moller y otros (2015) *Epilepsia.* e114-20; Numis y otros (2018) *Epilepsia.* 1889-1898; Madaan y otros *Brain Dev.* 40(3):229-232; McTague y otros (2018) *Neurology.* 90(1):e55-e66; Kawasaki y otros (2017) *J Pediatr.* 191:270-274; Kim y otros (2014) *Cell Rep.* 9(5):1661-1672; Ohba y otros (2015) *Epilepsia.* 56(9):e121-8; Rizzo y otros (2016) *Mol Cell Neurosci.* 72:54-63; Zhang y otros (2017) *Clin Genet.* 91(5):717-724; Mikati y otros (2015) *Ann Neurol.* 78(6):995-9; Baumer y otros (2017) *Neurology.* 89(21):2212; Dilena y otros (2018) *Neurotherapeutics.* 15(4):1112-1126). Estas mutaciones son mutaciones de ganancia de función, con cambio de sentido que son dominantes (es decir, presentes en un solo alelo) y dan como resultado un cambio en la función del canal de potasio codificado que causa un marcado aumento en la corriente celular total cuando se evalúan en ovocitos de *Xenopus* o sistemas de expresión de mamífero (ver, por

ejemplo, Milligan y otros (2015) *Ann Neurol.* 75(4): 581-590; Barcia y otros (2012) *Nat Genet.* 44(11): 1255-1259; y Mikati y otros (2015) *Ann Neurol.* 78(6): 995-999).

ADNFLE tiene un inicio más tardío que EIMFS, generalmente a mediados de la infancia, y generalmente es una afección menos grave. Se caracteriza por convulsiones del lóbulo frontal nocturnas y puede dar como resultado discapacidades psiquiátricas, conductuales y cognitivas en pacientes con la afección. Aunque ADNFLE está asociada con genes que codifican varias subunidades del receptor de acetilcolina nicotínico neuronal, las mutaciones en el gen de KCNT1 se han implicado en casos más graves de la enfermedad (Heron y otros (2012) *Nat Genet.* 44: 1188-1190). Los estudios funcionales de los genes de KCNT1 mutados asociados con ADNFLE indicaron que las mutaciones subyacentes (M896I, R398Q, Y796H y R928C) eran mutaciones dominantes con ganancia de función (Milligan y otros (2015) *Ann Neurol.* 75(4): 581-590; Mikati y otros (2015) *Ann Neurol.* 78(6): 995-999).

El síndrome de West es una forma grave de epilepsia compuesta por una tríada de espasmos infantiles, un patrón de electroencefalograma (EEG) interictal denominado hipsarritmia y retraso mental, aunque se puede hacer un diagnóstico en ausencia de uno de estos elementos. Las mutaciones en KCNT1, que incluyen G652V y R474H, se han asociado con el síndrome de West (Fukuoka y otros (2017) *Brain Dev* 39:80-83 y Ohba y otros (2015) *Epilepsia* 56:e121-e128). El tratamiento dirigido al canal KCNT1 sugiere que estas mutaciones son mutaciones de ganancia de función (Fukuoka y otros (2017) *Brain Dev* 39:80-83).

En un aspecto, la presente invención presenta un método para tratar una enfermedad o afección asociada con excitabilidad neuronal excesiva y/o una mutación de ganancia de función en un gen tal como KCNT1 (por ejemplo, epilepsia y otras encefalopatías (por ejemplo, epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias (MMFSI, EIMFS), epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE), síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo (DEE) y síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones, leucodistrofia, leucoencefalopatía, discapacidad intelectual, epilepsia multifocal, convulsiones tónico clónicas generalizadas, epilepsia farmacorresistente, epilepsia del lóbulo temporal,

ataxia cerebelosa, convulsiones tónicas asimétricas) y disfunciones cardíacas (por ejemplo, arritmia cardíaca, síndrome de Brugada, muerte súbita inesperada en epilepsia, infarto de miocardio), dolor y afecciones relacionadas (por ejemplo, dolor neuropático, dolor agudo/crónico, migraña, etc.), trastornos musculares (por ejemplo, miotonía, neuromiotonía, calambres musculares espasmódicos, espasticidad), picazón y prurito, ataxia y ataxias cerebelosas, trastornos psiquiátricos (por ejemplo, depresión mayor, ansiedad, trastorno bipolar, esquizofrenia), trastornos del aprendizaje, X frágil, plasticidad neuronal y trastornos del espectro autista) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-Ia), (I-Ia1), (I-Ib), (I-Ib1), (I-Ic), (I-Ic1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d) o (I-d1)), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)))) o una sal farmacéuticamente aceptable de este) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-Ia), (I-Ia1), (I-Ib), (I-Ib1), (I-Ic), (I-Ic1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d), o (I-d1)), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)))) o una sal farmacéuticamente aceptable de este), y un excipiente farmacéuticamente aceptable).

En algunos ejemplos, el sujeto que presenta una enfermedad o afección que puede estar asociada con una mutación de ganancia de función en KCNT1 se genotipa para confirmar la presencia de una mutación de ganancia de función conocida en KCNT1 antes de la administración de los compuestos y composiciones de estos. Por ejemplo, se puede realizar la secuenciación del exoma completo en el sujeto. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con EIMFS pueden incluir, pero no se limitan a, V271F, G288S, R428Q, R474Q, R474H, R474C, I760M, A934T, P924L, G243S, H257D, A259D, R262Q, Q270E, L274I, F346L, C377S, R398Q, P409S, A477T, F502V, M516V, Q550del, K629E, K629N, I760F, E893K, M896K, R933G, R950Q y K1154Q. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con ADFNLE pueden incluir, pero no se limitan a, M896I, R398Q, Y796H, R928C y G288S. Las mutaciones

de ganancia de función asociadas con el síndrome de West pueden incluir, pero no se limitan a, G652V y R474H. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con la epilepsia del lóbulo temporal pueden incluir, pero no se limitan a, R133H y R565H. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con Lennox-Gastaut pueden incluir, pero no se limitan a, R209C. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con convulsiones pueden incluir, pero no se limitan a, A259D, G288S, R474C, R474H. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con la leucodistrofia pueden incluir, pero no se limitan a, G288S y Q906H. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con la epilepsia multifocal pueden incluir, pero no se limitan a, V340M. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con EOE pueden incluir, pero no se limitan a, F346L y A934T. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con encefalopatías epilépticas de inicio temprano (EOEE) pueden incluir, pero no se limitan a, R428Q. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con encefalopatías epilépticas y del desarrollo pueden incluir, pero no se limitan a, F346L, R474H y A934T. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con encefalopatías epilépticas pueden incluir, pero no se limitan a, L437F, Y796H, P924L, R961H. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con la encefalopatía epiléptica infantil temprana (EIEE) pueden incluir, pero no se limitan a, M896K. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con la epilepsia farmacorresistente y la convulsión tónico-clónica generalizada pueden incluir, pero no se limitan a, F346L. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con convulsiones parciales migratorias de la infancia pueden incluir, pero no se limitan a, R428Q. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con leucoencefalopatía pueden incluir, pero no se limitan a, F932I. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con NFLE pueden incluir, pero no se limitan a, A934T y R950Q. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con el síndrome de Ohtahara pueden incluir, pero no se limitan a, A966T. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con espasmos infantiles pueden incluir, pero no se limitan a, P924L. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con el síndrome de Brugada pueden incluir, pero no se limitan a, R1106Q. Las mutaciones de ganancia de función asociadas con el síndrome de Brugada pueden incluir, pero no se limitan a, R474H.

En otros ejemplos, primero se genotipa al sujeto para identificar la presencia de una mutación en KCNT1 y después se confirma que esta mutación es una mutación de

ganancia de función mediante el uso de ensayos in vitro estándar, tales como los descritos en Milligan y otros (2015) *Ann Neurol.* 75(4): 581-590. Típicamente, la presencia de una mutación de ganancia de función se confirma cuando la expresión del alelo KCNT1 mutado da como resultado un aumento en la corriente celular total en comparación con la corriente celular total resultante de la expresión de KCNT1 de tipo silvestre según se evalúa mediante el uso de electrofisiología de células completas (tal como se describe en Milligan y otros (2015) *Ann Neurol.* 75(4): 581-590; Barcia y otros (2012) *Nat Genet.* 44(11): 1255-1259; Mikati y otros (2015) *Ann Neurol.* 78(6): 995-999; o Rizzo y otros *Mol Cell Neurosci.* (2016) 72:54-63). Este aumento de la corriente celular total puede ser, por ejemplo, un aumento de al menos o aproximadamente 50 %, 100 %, 150 %, 200 %, 250 %, 300 %, 350 %, 400 % o más. Entonces se puede confirmar que el sujeto tiene una enfermedad o afección asociada con una mutación de ganancia de función en KCNT1.

En ejemplos particulares, se confirma que el sujeto tiene un alelo de KCNT1 que contiene una mutación de ganancia de función (por ejemplo, V271F, G288S, R398Q, R428Q, R474Q, R474H, R474C, G652V, I760M, Y796H, M896I, P924L, R928C o A934T).

Los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-Ia), (I-Ia1), (I-Ib), (I-Ib1), (I-Ic), (I-Ic1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d), o (I-d1)), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)))) o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-Ia), (I-Ia1), (I-Ib), (I-Ib1), (I-Ic), (I-Ic1), (I-a), (I-a1), (I-b), (I-b1), (I-c), (I-c1), (I-d), o (I-d1)), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)) o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)))) o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y un excipiente farmacéuticamente aceptable) también puede usarse terapéuticamente para afecciones asociadas con excitabilidad neuronal excesiva donde la excitabilidad neuronal excesiva no es necesariamente el resultado de una mutación de ganancia de función en KCNT1. Incluso en los casos en

los que la enfermedad no es el resultado de un aumento de la expresión y/o actividad de KCNT1, la inhibición de la expresión y/o actividad de KCNT1 puede, no obstante, dar como resultado una reducción de la excitabilidad neuronal, lo que proporciona de esta manera un efecto terapéutico. Por lo tanto, los compuestos descritos en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-Ia), (I-Ia1), (I-Ib), (I-Ib1), (I-Ic), (I-Ic1), (I-Ia), (I-Ia1), (I-Ib), (I-Ib1), (I-Ic), (I-Ic1), (I-I-d) o (I-I-d1)), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)))) o una sal farmacéuticamente aceptable de este) o la composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en la presente descripción (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-I) o (I), (por ejemplo, (I-Ia), (I-Ia1), (I-Ib), (I-Ib1), (I-Ic), (I-Ic1), (I-Ia), (I-Ia1), (I-Ib), (I-Ib1), (I-Ic), (I-Ic1), (I-I-d) o (I-I-d1)), un compuesto de Fórmula (II), (por ejemplo, (II-a), (II-a1), (II-a2), (II-b), (II-b1), (II-b2), (II-c), (II-c1), (II-c2)), o un compuesto de Fórmula (III), (por ejemplo, (III-a), (III-a1), (III-a2), (III-b), (III-b1), (III-b2), (III-c), (III-c1), (III-c2)))) o una sal farmacéuticamente aceptable de este) y un excipiente farmacéuticamente aceptable) pueden usarse para tratar a un sujeto con afecciones asociadas con excitabilidad neuronal excesiva, por ejemplo, epilepsia y otras encefalopatías (por ejemplo, epilepsia de la infancia con convulsiones focales migratorias (EIMFS), epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ADNFLE), síndrome de West, espasmos infantiles, encefalopatía epiléptica, epilepsia focal, síndrome de Ohtahara, encefalopatía epiléptica y del desarrollo y síndrome de Lennox Gastaut, convulsiones) o disfunciones cardíacas (por ejemplo, arritmia cardíaca, síndrome de Brugada, infarto de miocardio), independientemente de si la enfermedad o el trastorno está asociado o no con una mutación de ganancia de función en KCNT1.

Composiciones farmacéuticas y rutas de administración

Los compuestos proporcionados de acuerdo con la presente invención se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Esta invención proporciona, por tanto, composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos descritos o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de estos, y uno o más excipientes, portadores farmacéuticamente aceptables, que incluyen diluyentes y rellenos sólidos inertes, diluyentes que incluyen solución

acuosa estéril y varios solventes orgánicos, potenciadores de penetración, solubilizantes y adyuvantes. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse solas o en combinación con otros agentes terapéuticos. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica (ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Filadelfia, Pa. 17ma Ed. (1985); y Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3ra Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.)

Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, por ejemplo, como se describe en las patentes y solicitudes de patente incorporadas como referencia, que incluyen las rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por inyección intraarterial, intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica, como un inhalante, o mediante un dispositivo impregnado o recubierto tal como una endoprótesis, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria.

Un modo de administración es parenteral, particularmente por inyección. Las formas en las cuales las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para la administración por inyección incluyen suspensiones acuosas u oleosas, o emulsiones, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, o aceite de maní, así como también elixires, manitol, dextrosa o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares. Las soluciones acuosas en solución salina también se usan convencionalmente para inyección, pero se prefieren menos en el contexto de la presente invención. El etanol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol líquido, y similares (y mezclas adecuadas de estos), derivados de ciclodextrina, y aceites vegetales también pueden emplearse. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como la lecitina, con el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión, y con el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede proporcionarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

Las soluciones inyectables estériles se preparan mediante la incorporación de un compuesto de acuerdo con la presente invención en la cantidad requerida en el solvente adecuado con varios ingredientes adicionales enumerados anteriormente, según se requieran, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de varios ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo además de cualquier ingrediente adicional deseado de una solución de este, anteriormente esterilizada por filtración.

La administración oral es otra ruta de administración de compuestos de acuerdo con la invención. La administración puede ser mediante cápsulas o comprimidos con recubrimiento entérico, o similares. Al preparar las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto descrito en la presente descripción, el ingrediente activo habitualmente se diluye con un excipiente y/o se encierra dentro de un portador de este tipo que puede tener la forma de una cápsula, bolsita, papel u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede tener la forma de un material sólido, semisólido o líquido (como anteriormente), que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Así, la composición puede tener la forma de comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos, bolsitas, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10 % en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones inyectables estériles y polvos estériles envasados.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes saborizantes.

Las composiciones de la invención pueden formularse de manera que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de su administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica. Los sistemas de suministro de fármaco de liberación controlada para administración oral incluyen sistemas de bombeo osmótico y sistemas disolucionales que contienen reservorios recubiertos de polímero o formulaciones de matriz de fármaco-polímero. Se dan ejemplos de sistemas de liberación controlada en las patentes de EE.UU. núm. 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; y 5,616,345. Otra formulación para usar en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Dichos parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para la entrega de los agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Ver, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos núm. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Estos parches se pueden construirse para el suministro continuo, pulsátil, o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Las composiciones se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado (por ejemplo, un comprimido, cápsula, ampolla). Generalmente, los compuestos se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Preferentemente, para la administración oral, cada unidad de dosis contiene de 1 mg a 2 g de un compuesto descrito en la presente descripción, y para la administración parenteral, preferentemente de 0.1 a 700 mg de un compuesto un compuesto descrito en la presente descripción. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad realmente administrada del compuesto habitualmente será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes, que incluyen la afección a tratar, la ruta de administración elegida, el compuesto realmente administrado y su actividad relativa, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Al referirse a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa de manera uniforme a lo largo de la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden recubrirse o componerse de cualquier otra manera para proporcionar una forma de dosificación que brinde la ventaja de una acción prolongada, o para proteger de las condiciones ácidas del estómago. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, este último que está en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Una variedad de materiales puede usarse para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de estos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener adecuados excipientes farmacéuticamente aceptables, como se describe supra. Preferentemente, las composiciones se administran por la ruta oral o respiratoria nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones en solventes de preferencia farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Soluciones nebulizadas se pueden inhalar directamente desde el dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede unirse a una máscara facial, o a la máquina respiratoria de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión, o polvo pueden administrarse, preferentemente por vía oral o nasal, desde los dispositivos que suministran la formulación de una manera adecuada.

En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un portador farmacéuticamente aceptable.

EJEMPLOS

Para que la invención descrita en la presente descripción pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos de síntesis y biológicos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos proporcionados en la presente descripción y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su alcance.

Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles mediante el uso de los siguientes métodos y procedimientos generales. También se apreciará que cuando se dan condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, solventes, presiones, etc.), también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique de cualquier otra manera. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados, pero tales condiciones pueden determinarse por un experto en la técnica mediante optimización habitual.

Adicionalmente, como será evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para prevenir que ciertos grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La selección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones adecuadas para la protección y desprotección se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, numerosos grupos protectores, y su introducción y eliminación, se describen en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias citadas en este.

Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden aislarse y purificarse mediante procedimientos estándar conocidos. Tales procedimientos incluyen recristalización, filtración, cromatografía ultrarrápida, trituración, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) o cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). Cabe señalar que la cromatografía ultrarrápida puede realizarse manualmente

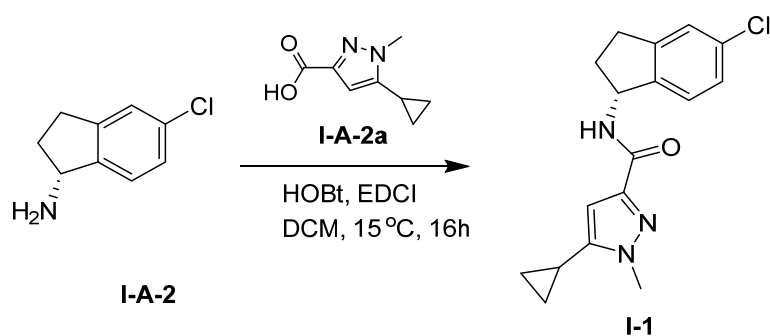
o mediante un sistema automatizado. Los compuestos proporcionados en la presente descripción pueden caracterizarse mediante procedimientos estándar conocidos, tales como espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR) o espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida (**LCMS**). Los desplazamientos químicos de NMR se informan en partes por millón (ppm) y se generan mediante el uso de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Lista de abreviaturas

MeI	yoduro de metilo
Pd(dppf)Cl ₂	dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0)
THF	tetrahidrofurano
TEA o Et ₃ N	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
FA	ácido fórmico
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
MeOH	metanol
DCM	diclorometano
MeCN o ACN	acetonitrilo
PE	éter de petróleo
EtOAc o EA	acetato de etilo
EDCI	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
HATU	hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DEA	dietilamina
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NaOMe	metóxido de sodio
mCPBA	ácido meta-cloroperoxibenzoico
PPh ₃	trifenilfosfina
DEA	dietilamina
NH ₄ OAc	acetato de amonio
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
<i>i</i> -PrOH	isopropanol

Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
DMAP	4-dimetilaminopiridina
oxona	peroximonosulfato de potasio
t-BuOH	terc-butanol
CSI	isocianato de clorosulfonilo
ODS	octadecilsilano
HEPES	ácido (4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico
DMSO	dimetil sulfóxido
EGTA	ácido etilenglicol-bis(β-aminoetil éter)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraacético
NMDG	<i>N</i> -metil-D-glucamina
IC ₅₀	concentración inhibitoria semimáxima
TLC	cromatografía de capa fina
LCMS	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
MS	espectrometría de masas
ESI	ionización por electrospray
NMR	resonancia magnética nuclear

Ejemplo 1. Síntesis del Compuesto I-1



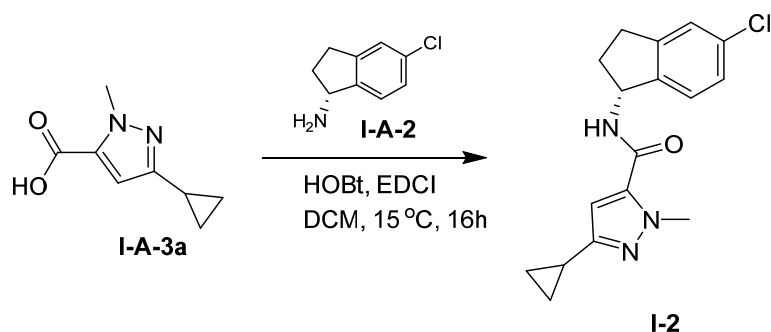
Una mezcla de ácido 5-ciclopropil-1-metil-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0.60 mmol), HOBt (162.63 mg, 1.2 mmol), EDCI (173.04 mg, 0.90 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (100.88 mg, 0.60 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xtimate C18 150 x 25 mm, 5μm) A = H₂O

(0.05 % de NH_4OH) y B = CH_3CN ; 46-76 % de B durante 8.5 minutos) para dar el producto (89.1 mg, 0.28 mmol, 47 % de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} = 8.23 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.42 (q, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.68 - 0.61 (m, 2H)

LCMS R_t = 1.28 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1, encontrada 316.0.

Ejemplo 2. Síntesis del Compuesto I-2

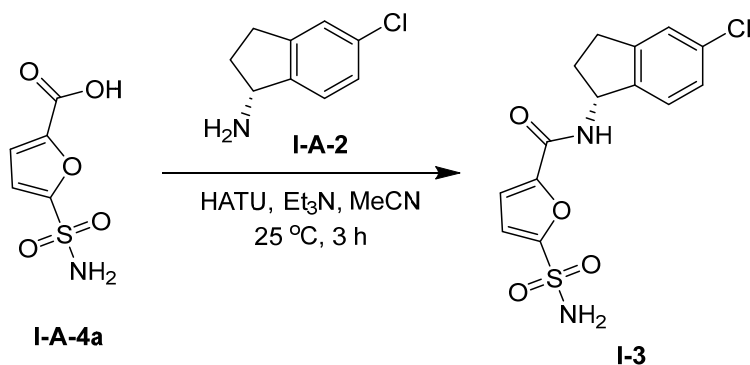


Una mezcla de ácido 5-ciclopropil-2-metil-pirazol-3-carboxílico (100 mg, 0.60 mmol), HOBT (162.63 mg, 1.2 mmol), EDCI (173.04 mg, 0.90 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (100.88 mg, 0.60 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 15 °C durante 16 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Boston Prime C18 150 mm x 30 mm, 5 μm) A = H_2O (0.05 % de NH_4OH) y B = CH_3CN ; 52-82 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (77.7 mg, 0.25 mmol, 41 % de rendimiento).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d^6$) δ_{H} = 8.63 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.43 (q, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.91 - 2.77 (m, 1H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 0.88 - 0.82 (m, 2H), 0.61 - 0.55 (m, 2H).

LCMS R_t = 1.26 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.1, encontrada 316.0.

Ejemplo 3. Síntesis del Compuesto I-3

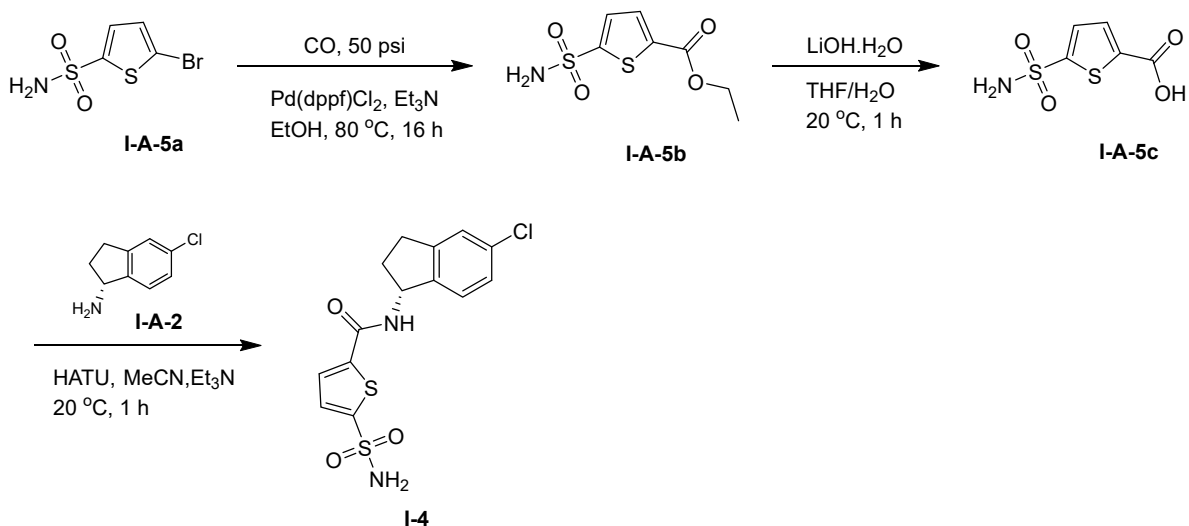


Una mezcla de ácido 5-sulfamoilfuran-2-carboxílico (100 mg, 0.52 mmol), (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (131.54 mg, 0.78 mmol) y Et₃N (0.14 ml, 1.05 mmol) y HATU (198.91 mg, 0.52 mmol) en CH₃CN (5 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, PE: EtOAc = 1:1) para dar el producto (22.9 mg, 67.3 μmol, 23 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 8.90 (d, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.47 (q, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.12 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₄H₁₄ClN₂O₄S [M+H]⁺ 341.0, encontrada 340.9.

Ejemplo 4. Síntesis del Compuesto I-4



Síntesis de I-A-5b: Una mezcla de 5-bromotiofeno-2-sulfonamida (2 g, 8.26 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (906.65 mg, 1.24 mmol) y Et₃N (3.43 ml, 24.78 mmol) en etanol (20 ml) se agitó en CO (50 psi) a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (1 g, 4.25 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 7.95 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.32 (q, 2H), 1.30 (t, 3H).

Síntesis de I-A-5c: Una mezcla de 5-sulfamoiltiofeno-2-carboxilato de etilo (900 mg, 3.83 mmol) y LiOH·H₂O (481.52 mg, 11.48 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N para ajustar a pH = 1. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (450 mg, 2.17 mmol) como un sólido.

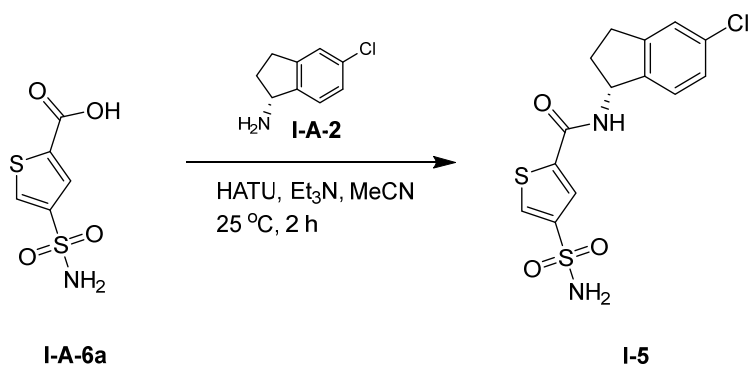
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 7.91 (s, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.56 (d, 1H).

Síntesis de I-4: Una mezcla de ácido 5-sulfamoiltiofeno-2-carboxílico (230 mg, 1.11 mmol), (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (372.12 mg, 2.22 mmol), Et₃N (0.31 ml, 2.22 mmol) y HATU (422.02 mg, 1.11 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió agua (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 35 % a 70 %) para dar el producto (64 mg, 174.7 μmol, 15 % de rendimiento) como un sólido. El producto se mezcló con otro lote (36 mg, preparado a partir de 200 mg de ácido 5-sulfamoiltiofeno-2-carboxílico). El sólido combinado (100 mg) se trituró en MeOH (3 ml) para dar el producto (82.9 mg, 232.3 μmol, 85 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 9.08 (d, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 5.46 (q, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.20 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₄H₁₄ClN₂O₃S₂ [M+H]⁺ 357.0, encontrada 356.8.

Ejemplo 5. Síntesis del Compuesto I-5

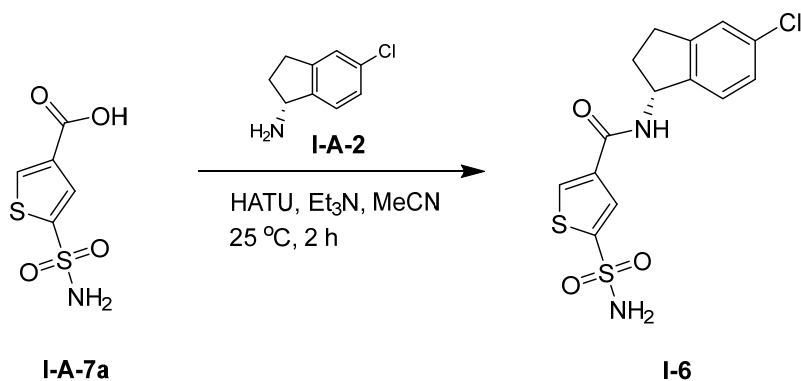


Una mezcla de ácido 4-sulfamoyltiofeno-2-carboxílico (150 mg, 0.72 mmol), (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (182.02 mg, 1.09 mmol), Et₃N (0.2 ml, 1.45 mmol) y HATU (275.23 mg, 0.72 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 35 % a 70 %) y después por HPLC preparativa (Xtimate C18 150 x 25 mm, 5µm, A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 30-60 % de B durante 10 minutos) para dar el producto (53.3 mg, 149.5 µmol, 20 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 9.11 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 5.44 (q, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.11 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₄H₁₄ClN₂O₃S₂ [M+H]⁺ 357.0, encontrada 356.9.

Ejemplo 6. Síntesis del Compuesto I-6

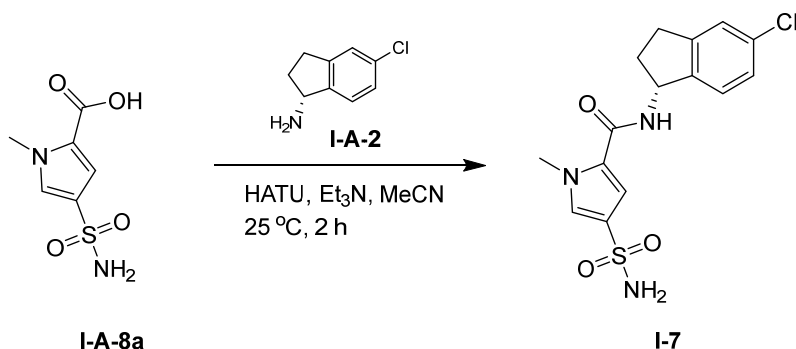


Una mezcla de (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (182.02 mg, 1.09 mmol), ácido 5-sulfamoiltiofeno-3-carboxílico (150 mg, 0.72 mmol), Et₃N (0.2 ml, 1.45 mmol) y HATU (275.23 mg, 0.72 mmol) en MeCN (0.50 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 35 % a 70 %) para dar el producto (73.09 mg, 204.8 μmol, 28 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 8.85 (d, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 5.46 (q, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.09 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₄H₁₄ClN₂O₃S₂ [M+H]⁺ 357.0, encontrada 356.9.

Ejemplo 7. Síntesis del Compuesto I-7

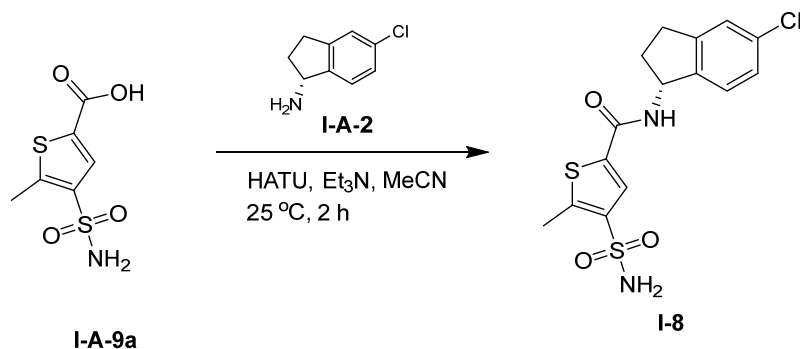


Una mezcla de ácido 1-metil-4-sulfamoil-pirrol-2-carboxílico (150 mg, 0.73 mmol), (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (184.72 mg, 1.1 mmol), Et₃N (0.2 ml, 1.47 mmol) y HATU (279.31 mg, 0.73 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 35 % a 70 %) para dar el producto (78.9 mg, 222.9 μmol, 30 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 8.62 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.43 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.10 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{15}H_{17}ClN_3O_3S$ $[M+H]^+$ 354.1, encontrada 353.9.

Ejemplo 8. Síntesis del Compuesto I-8

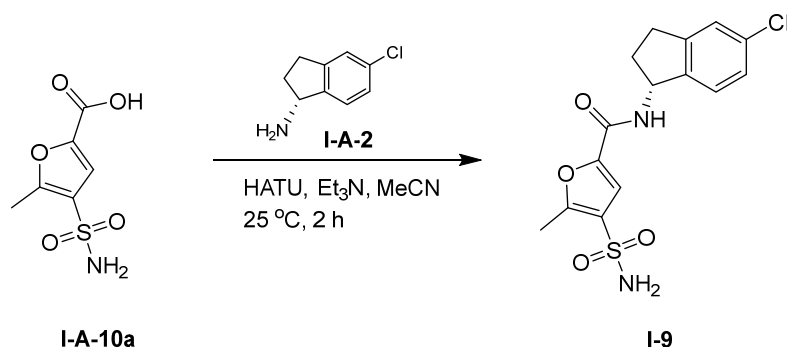


Una mezcla de ácido 5-metil-4-sulfamoil-tiofeno-2-carboxílico (150 mg, 0.68 mmol), (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (170.48 mg, 1.02 mmol), Et_3N (0.19 ml, 1.36 mmol) y HATU (257.79 mg, 0.68 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 35 % a 70 %) y después HPLC preparativa (Xtimate C18 150 x 25 mm, 5 μ m, A = H_2O (10 mM NH_4HCO_3) y B = CH_3CN ; 30-60 % de B durante 10 minutos) para dar el producto (120.4 mg, 324.6 μ mol, 47 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ_H = 9.03 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 5.42 (q, 1H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.13 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{15}H_{16}ClN_2O_3S_2$ $[M+H]^+$ 371.0, encontrada 370.9.

Ejemplo 9. Síntesis del Compuesto I-9

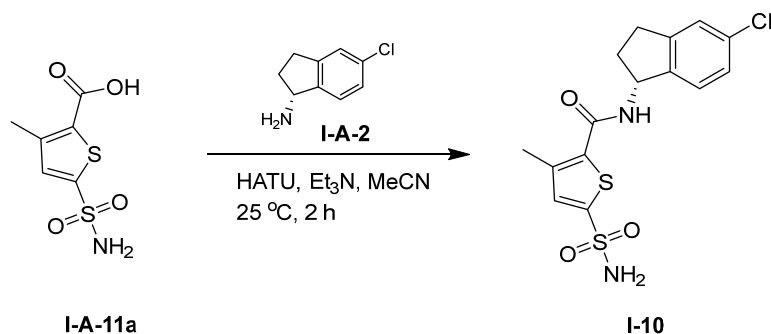


Una mezcla de ácido 5-metil-4-sulfamoil-furan-2-carboxílico (150 mg, 0.73 mmol), (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (183.82 mg, 1.1 mmol), Et₃N (0.2 ml, 1.46 mmol) y HATU (277.97 mg, 0.73 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 35 % a 70 %) y después HPLC preparativa (Xtimate C18 150 x 25 mm, 5µm, A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 30-60 % de B durante 10 minutos) para dar el producto (48.2 mg, 135.8 µmol, 18 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H = 8.84 (d, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 5.43 (q, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.10 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₅H₁₆ClN₂O₄S [M+H]⁺ 355.0, encontrada 354.9.

Ejemplo 10. Síntesis del Compuesto I-10

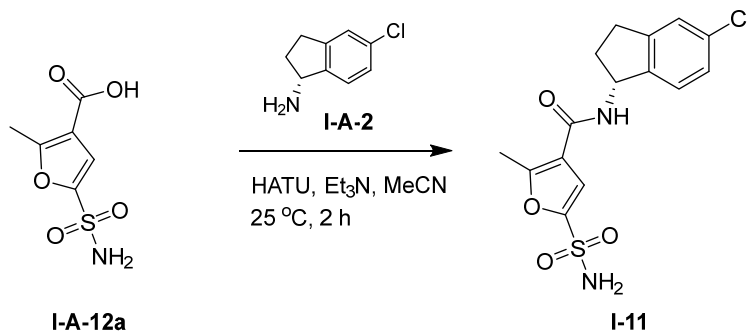


Una mezcla de ácido 3-metil-5-sulfamoil-tiofeno-2-carboxílico (100 mg, 0.45 mmol), (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (113.65 mg, 0.68 mmol), Et₃N (0.13 ml, 0.90 mmol) y HATU (171.86 mg, 0.45 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, PE: EtOAc = 1:1) y después por HPLC preparativa (Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5µm), A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 35-65 % de B durante 10 minutos) para dar el producto (22.8 mg, 61.6 µmol, 76 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 8.71 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.29 - 7.23 (m, 2H), 5.43 (q, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.46 - 2.41 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.13 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₅H₁₆ClN₂O₃S₂ [M+H]⁺ 371.0, encontrada 370.9.

Ejemplo 11. Síntesis del Compuesto I-11

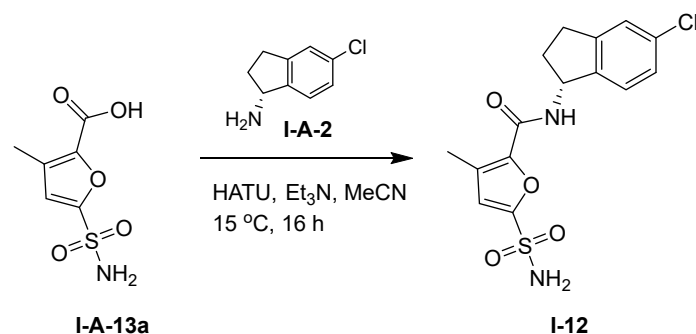


Una mezcla de ácido 2-metil-5-sulfamoil-furan-3-carboxílico (150 mg, 0.73 mmol), (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (183.82 mg, 1.1 mmol), Et₃N (0.2 ml, 1.46 mmol) y HATU (277.97 mg, 0.73 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto (23.7 mg, 0.07 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 8.54 (d, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 5.45 (q, 1H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.44 - 2.39 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H).

LCMS R_{t} = 1.13 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. Para C₁₅H₁₆ClN₂O₄S [M+H]⁺ 355.0, encontrada 355.1.

Ejemplo 12. Síntesis del Compuesto I-12

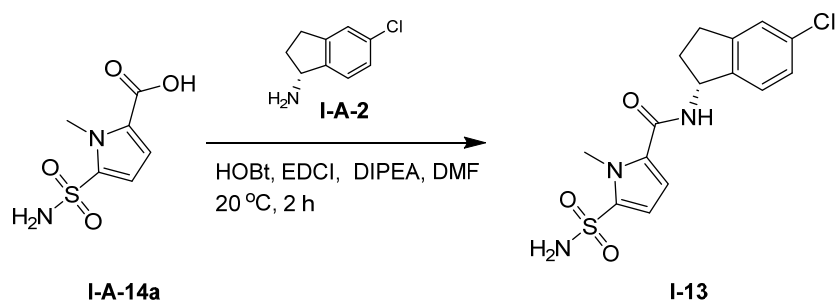


Una mezcla de ácido 3-metil-5-sulfamoyl-furan-2-carboxílico (150 mg, 0.73 mmol), HATU (277.97 mg, 0.73 mmol), Et₃N (0.2 ml, 1.46 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (183.82 mg, 1.1 mmol) en MeCN (5 ml) se agitó a 15 °C durante 16 horas. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto (19.3 mg, 0.05 mmol, 19 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 8.53 (d, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 5.48 (q, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09 - 1.97 (m, 1H).

LCMS R_{t} = 1.14 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. Para C₁₅H₁₆ClN₂O₄S [M+H]⁺ 355.0, encontrada 354.9.

Ejemplo 13. Síntesis del Compuesto I-13

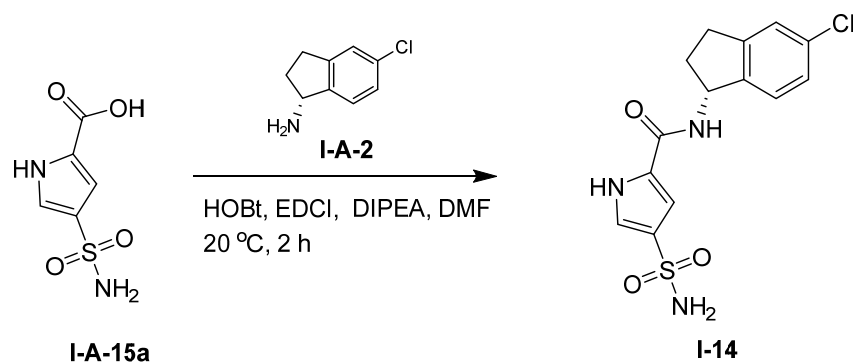


Una mezcla de ácido 1-metil-5-sulfamoyl-pirrol-2-carboxílico (150 mg, 0.73 mmol), HOBt (198.53 mg, 1.47 mmol), EDCI (281.64 mg, 1.47 mmol), DIPEA (0.22 ml, 2.2 mmol) y 1R-5-cloroindan-1-amina (184.72 mg, 1.1 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters Xbridge 150 x 25 mm, 5 μm, A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 35-65 % de B durante 10 minutos) para dar el producto (79.66 mg, 225.1 μmol, 66 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 8.62 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 5.43 (q, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.16 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₅H₁₇ClN₃O₃S [M+H]⁺ 354.1, encontrada 353.8.

Ejemplo 14. Síntesis del Compuesto I-14



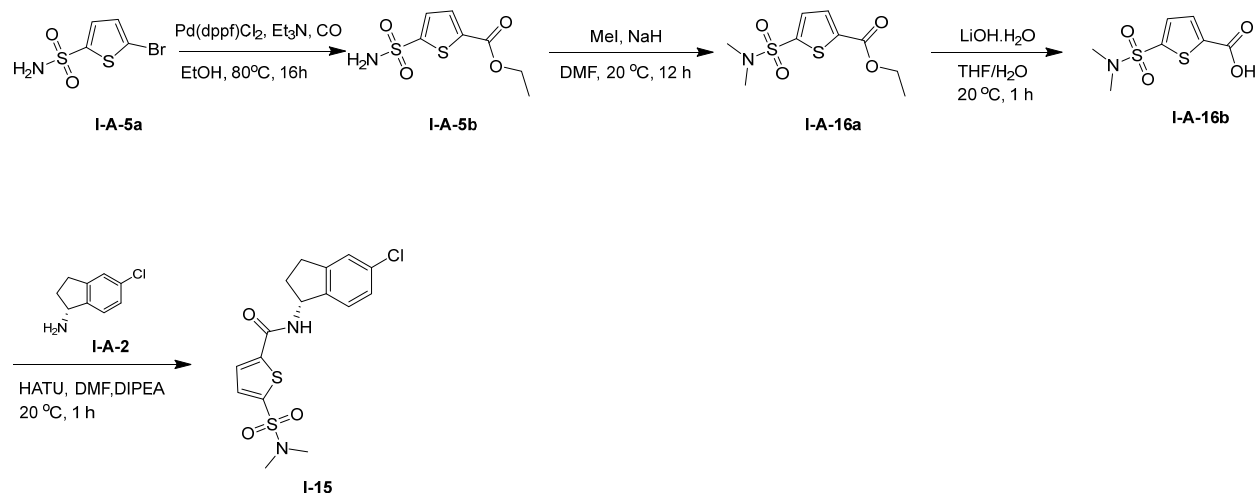
Una mezcla de ácido 4-sulfamoyl-1H-pirrol-2-carboxílico (150 mg, 0.79 mmol), EDCI (302.4 mg, 1.58 mmol), HOBt (213.16 mg, 1.58 mmol), DIPEA (0.24 ml, 2.37 mmol) y

(1*R*)-5-cloroindan-1-amina (198.33 mg, 1.18 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Xtimate C18 150 x 25 mm, 5 µm, A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 0-60 % de B durante 10 minutos) para dar el producto (17.0 mg, 50.0 µmol, 14 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H = 12.03 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.46 (q, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.11 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₄H₁₅ClN₃O₃S [M+H]⁺ 340.0, encontrada 339.8.

Ejemplo 15. Síntesis del Compuesto I-15



Síntesis de I-A-5b: Una mezcla de 5-bromotiofeno-2-sulfonamida (2 g, 8.26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (906.65 mg, 1.24 mmol) y Et₃N (3.43 ml, 24.78 mmol) en etanol (20 ml) se agitó a 80 °C en CO (50 psi) durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (1 g, 4.25 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H = 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.32 (q, 2H), 1.30 (t, 3H).

Síntesis de I-A-16a: A una mezcla de 5-sulfamoyltiofeno-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0.43 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaH (51 mg, 1.28 mmol, 60 % en

aceite). Después se añadió yodometano (960 mg, 6.76 mmol) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Se añadió solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (100 mg, 379.8 µmol) como un sólido.

LCMS R_t = 0.82 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₉H₁₄NO₄S₂ [M+H]⁺ 264.0, encontrada 263.8.

Síntesis de I-A-16b: Una mezcla de 5-(dimetilsulfamoil)tiofeno-2-carboxilato de etilo (100 mg, 0.38 mmol) y LiOH·H₂O (47.8 mg, 1.14 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N (10 ml) para ajustar a pH = 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (85 mg, 361.3 µmol) como un sólido.

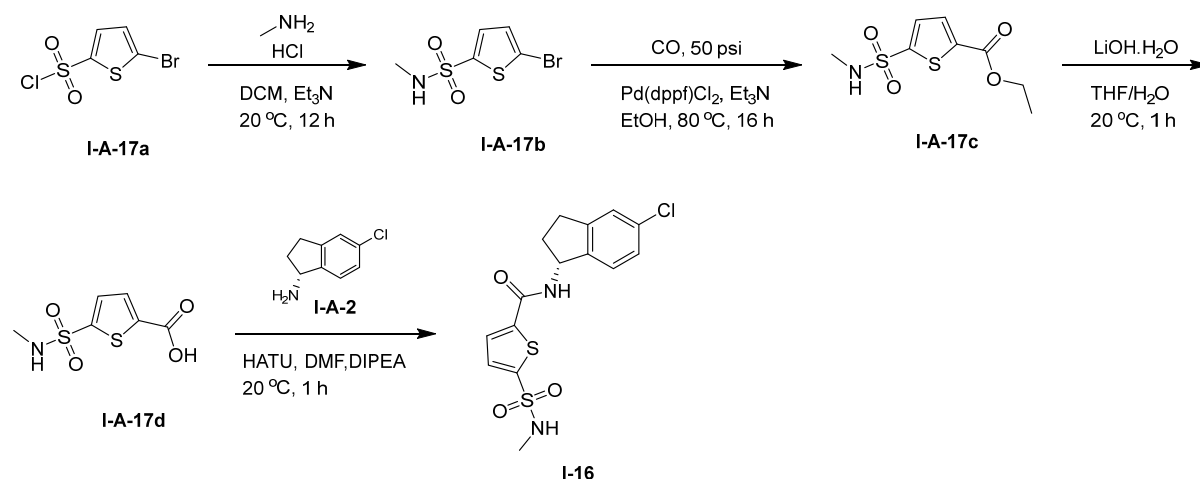
¹H NMR (400M Hz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 13.92 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 2.69 (s, 6H).

Síntesis de I-15: Una mezcla de ácido 5-(dimetilsulfamoil)tiofeno-2-carboxílico (120 mg, 0.51 mmol), (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (102.6 mg, 0.61 mmol), DIPEA (0.15 ml, 1.53 mmol) y HATU (232.72 mg, 0.61 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió agua (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 35 % a 50 %) para dar el producto (71.6 mg, 186.0 µmol, 36 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 9.16 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 5.46 (q, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.26 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₈ClN₂O₃S₂ [M+H]⁺ 385.0, encontrada 384.9.

Ejemplo 16. Síntesis del Compuesto I-16



Síntesis de I-A-17b: Una mezcla de cloruro de 5-bromotiofeno-2-sulfonilo (3 g, 11.47 mmol), clorhidrato de metanamina (929.39 mg, 13.76 mmol) y Et_3N (4.76 ml, 34.41 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a 20°C durante 12 horas. Se añadió agua (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml $\times$ 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (2.9 g, 11.3 mmol) como un aceite.

Síntesis de I-A-17c: Una mezcla de 5-bromo-N-metil-tiofeno-2-sulfonamida (2.9 g, 11.32 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (1.24 g, 1.7 mmol), Et_3N (4.7 ml, 33.97 mmol) en etanol (20 ml) se agitó en CO (50 psi) a 80°C durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (2.2 g, 8.82 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 7.73 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 4.87 - 4.79 (m, 1H), 4.38 (q, 2H), 2.78 (d, 3H), 1.39 (t, 3H).

Síntesis de I-A-17d: Una mezcla de 5-(metilsulfamoyl)tiofeno-2-carboxilato de etilo (1 g, 4.01 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (504.91 mg, 12.03 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a 20°C durante 1 hora. Se añadió HCl 1 N (30 ml) para ajustar a pH = 2. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml $\times$ 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (880 mg, 3.97 mmol) como un sólido.

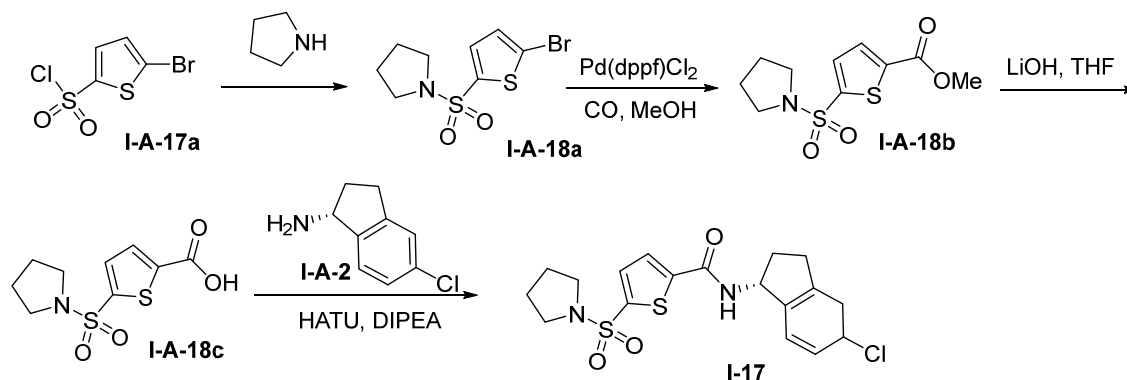
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 13.78 (brs, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 2.53 (d, 3H).

Síntesis de I-16: Una mezcla de ácido 5-(metilsulfamoyl)tiofeno-2-carboxílico (200 mg, 0.90 mmol), (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (181.85 mg, 1.08 mmol), DIPEA (0.27 ml, 2.71 mmol) y HATU (412.46 mg, 1.08 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió agua (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 35 % a 50 %) para dar el producto (201.1 mg, 542.3 μ mol, 59 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 9.12 (d, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (d, 2H), 5.47 (q, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.54 - 2.52 (m, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H).

LCMS R_{t} = 1.24 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₅H₁₆ClN₂O₃S₂ [M+H]⁺ 371.0, encontrada 371.0.

Ejemplo 17. Síntesis del Compuesto I-17



Síntesis de I-A-18a: A una solución agitada de I-A-17a (1 g, 3.82 mmol) en DCM (30 ml) se añadió pirrolidina (0.41 g, 5.74 mmol), K₂CO₃ (1.59 g, 11.47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con 2 x 10 ml de agua y 1 x 10 ml de solución de salmuera saturada. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar la mezcla cruda. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida que eluye con 50 % de EtOAc en hexano para

brindar el **I-A-18a** deseado (1 g, 3.33 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de I-A-18b: A una solución agitada de **I-A-18a** (1 g, 3.38 mmol) en metanol (20 ml) y DMF (2 ml) se añadió TEA (0.34 g, 3.38 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.28 g, 0.34 mmol) en autoclave. Después, la masa de reacción se calentó a 80 °C a una presión atmosférica de CO de 100 psi durante 6 horas. Una vez completada la reacción, la masa se enfrió hasta RT, se filtró en un lecho de Celite y se concentró hasta sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida que eluye con 40 % de EtOAc en hexano para brindar el **I-A-18b** deseado (0.90 g, 2.57 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-18c: A una solución agitada de **I-A-18b** (0.9 g, 3.27 mmol) en THF (6 ml) se añadió hidróxido de litio (0.12 g, 4.9 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y éter. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se acidificó con HCl diluido. El sólido formado se filtró para brindar el **I-A-18c** deseado (0.60 g, 2.26 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

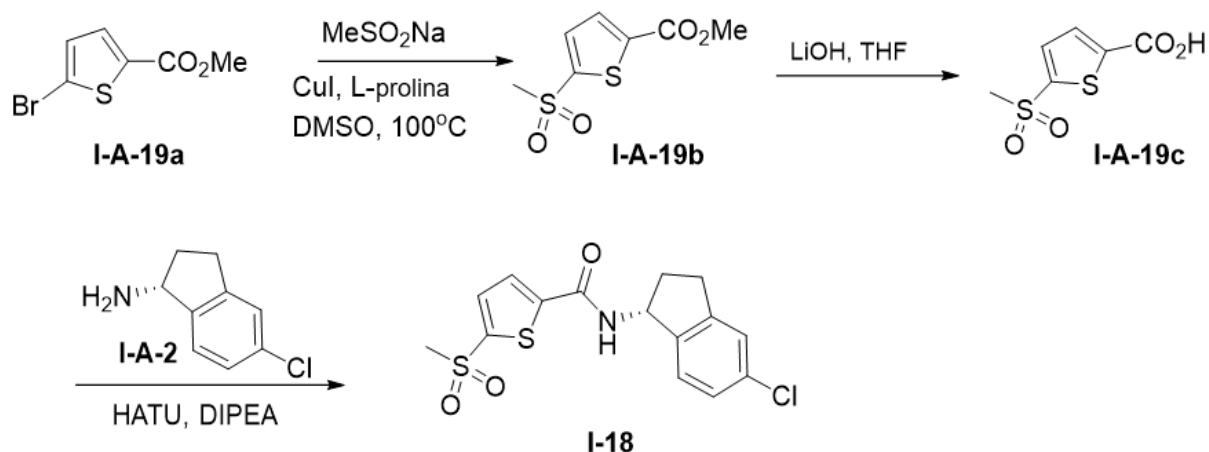
Síntesis de I-17: A una solución agitada de **I-A-18c** (0.1 g, 0.38 mmol) en DCM (5 ml) se añadió **I-A-2** (0.06 g, 0.380 mmol), HATU (0.17 g, 0.46 mmol), DIPEA (0.13 ml, 0.77 mmol) y se agitó a RT durante 6 h. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y DCM (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con 1 x 20 ml de solución de salmuera saturada. La capa orgánica se separó, se secó con MgSO₄ y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida que eluye con 50 % de EtOAc en hexano para dar **I-17** (55 mg, 0.13 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido.

HPLC: Rt 9.26 min, 97.6 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min.

LCMS: 411.15 (M+H), Rt 2.05 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ_{H} = 9.13 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.5-5.4 (m, 1H), 3.32 – 3.17 (m, 5H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.87 (dt, 1H), 2.06 – 1.92 (m, 1H), 1.8-1.60 (m, 4H).

Ejemplo 18. Síntesis del Compuesto I-18



Síntesis de I-A-19b: A una solución agitada de **I-A-19a** (1 g, 4.52 mmol) y metanosulfonato de sodio (553.67 mg, 5.43 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió yoduro de cobre (85.95 mg, 0.45 mmol) y L-prolina (104.16 mg, 0.90 mmol) a RT, seguido de la adición de hidróxido de sodio. Después, la mezcla de reacción se dejó agitar durante 16 h a 95 °C. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se añadió EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar la mezcla cruda. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 20-40 % de EtOAc/hexano para brindar el **I-A-19b** deseado (270 mg, 1.16 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de I-A-19c: A una solución agitada de **I-A-19b** (0.25 g, 1.13 mmol) en THF: agua (8:2 ml) se añadió LiOH.H₂O (57.15 mg, 1.36 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a RT. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se separó y la capa de agua se acidificó con HCl 1 N. El precipitado formado se filtró, se separó, se secó a alto vacío para brindar el **I-A-19c** deseado como un sólido (0.15 g, 0.69 mmol, 61 %). El **I-A-19c** se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

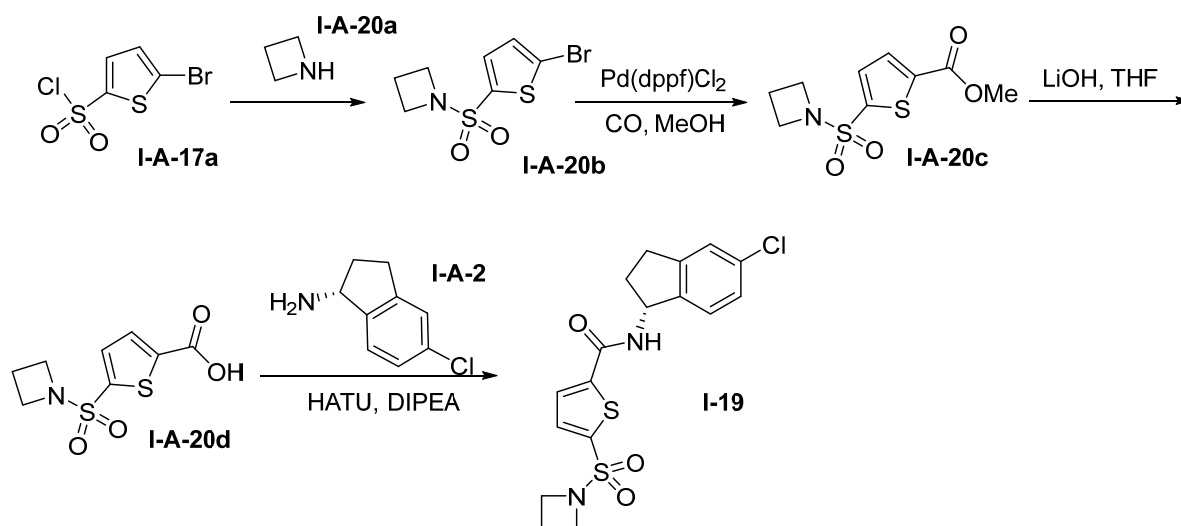
Síntesis de I-18: A una solución agitada de **I-A-19c** (0.1 g, 0.48 mmol) e **I-A-2** (97.54 mg, 0.58 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0.17 ml, 0.97 mmol) y HATU (276.54 mg, 0.73 mmol) a RT. Después de eso la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a RT. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (100 ml) y DCM (2 x 100 ml). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y después se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna en sílice de 100-200 a 30-80 % de eluyente EtOAc/hexano para brindar I-18 como un sólido (80 mg, 0.22 mmol, 46 % de rendimiento).

HPLC: Rt 8.31 min, 99.7 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 355.95 (M+H), Rt 1.88 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ_H = 9.17 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (bs, 2H), 5.47 (q, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.47-2.44 (m, 1H), 2.00-1.95 (m, 1H).

Ejemplo 19. Síntesis del Compuesto I-19



Síntesis de I-A-20b: A una solución agitada de **I-A-17a** (1 g, 3.82 mmol) en DCM (20 ml) se añadió **I-A-20a** (436.57 mg, 7.65 mmol) y se agitó a RT durante 30 min. La reacción se inactivó con agua (50 ml) y se diluyó con DCM (50 ml x 2). La capa

orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para dar la mezcla cruda. Después, la mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 5-10 % de EtOAc/hexano como eluyente para dar **I-A-20b** (900 mg, 3.16 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-20c: A una solución agitada de **I-A-20b** (0.5 g, 1.77 mmol) en metanol: DMF (20:2 ml) se añadió TEA (179.08 mg, 1.77 mmol) a RT. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 min mediante el uso de gas argón a RT y se trató con Pd(dppf)Cl₂·DCM (144.68 mg, 0.180 mmol). Se purgó gas CO en la mezcla de reacción (100 psi) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 a 10-20 % de EtOAc/hexano como eluyente para brindar el **I-A-20c** deseado (250 mg, 0.90 mmol, 51.25 % de rendimiento) como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de I-A-20d: A una solución agitada de **I-A-20c** (0.25 g, 0.95 mmol) en THF: agua (8:2 ml) se añadió hidróxido de litio (0.06 mg, 0.0014 mmol) a RT y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se acidificó con HCl 1 N lo que dio lugar a la precipitación. El precipitado formado se filtró, se separó y se secó a alto vacío para brindar el **I-A-20d** deseado (120 mg, 0.47 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

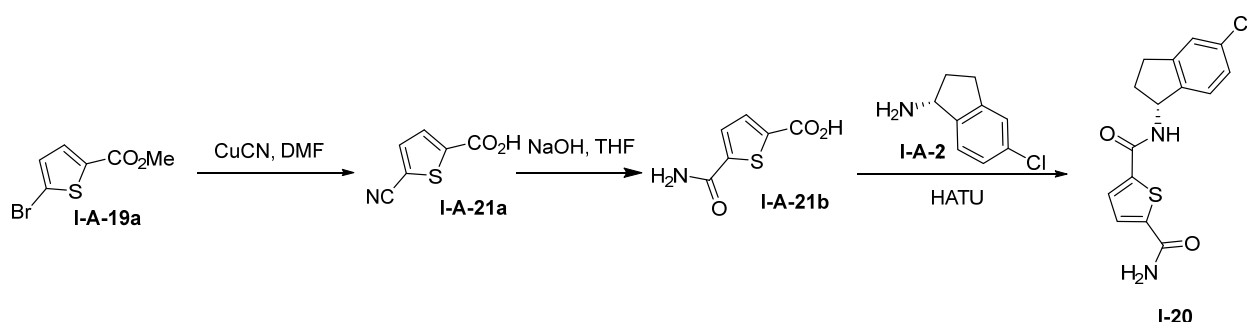
Síntesis de I-19: A una solución agitada de **I-A-20d** (0.1 g, 0.40 mmol) e **I-A-2** (81.35 mg, 0.49 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0.14 ml, 0.81 mmol) y HATU (230.64 mg, 0.610 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se diluyó con DCM (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró para obtener un producto crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 a 30-80 % de EtOAc/hexano como eluyente para dar **I-19** (60 mg, 0.14 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido.

HPLC: Rt 8.99 min, 99.6 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 397 (M+H), Rt 2.01 min, Columna: X-select CSH C18 (3.0 x 50) mm, 2.5 μ m

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 9.19 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 5.48 (q, 1H), 3.77 (t, 4H), 3.02 (ddd, 1H), 2.88 (dt, 1H), 2.51 – 2.41 (m, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 3H).

Ejemplo 20. Síntesis del Compuesto I-20



Síntesis de I-A-21a: Una solución agitada de **I-A-19a** (1 g, 4.52 mmol) y cianuro de cobre (I) (0.61 g, 6.79 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 120 °C durante 12 h. Una vez completado, se añadió agua helada a la mezcla de reacción. El sólido se filtró y se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (100-200) y 20 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar **I-A-21a** (500 mg, 2.66 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-21b: A una solución agitada de **I-A-21a** (0.5 g, 2.99 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaOH (0.36 g, 8.97 mmol) en agua (5 ml) y después la reacción se calentó a 90 °C durante 12 h. Se eliminó el solvente y la capa acuosa se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con HCl 2 N. El sólido se filtró y se secó para dar **I-A-21b** (0.35 g, 1.02 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

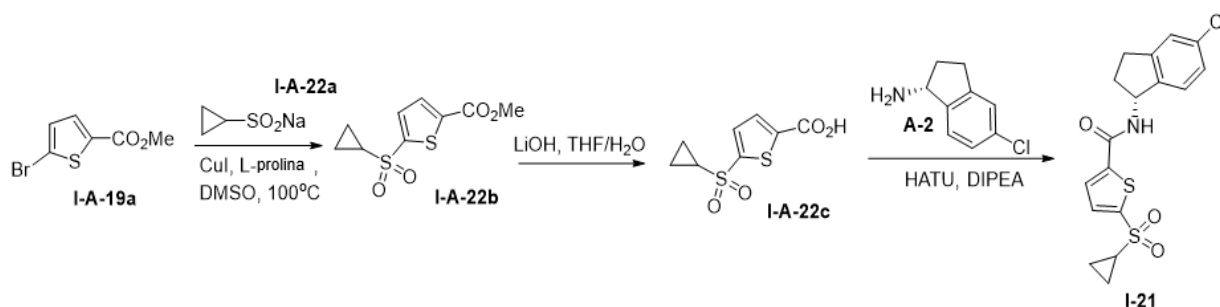
Síntesis de I-20: A una solución agitada de **I-A-21b** (0.1 g, 0.58 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIPEA (0.2 ml, 1.17 mmol) y HATU (0.3 g, 0.88 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió **I-A-2** (0.11 g, 0.64 mmol)

y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con DCM (10 ml x 3) y la capa orgánica se separó. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y el solvente se eliminó a presión reducida para dar un producto crudo que se purificó por HPLC preparativa para dar **I-20** (20.61 mg, 11 % de rendimiento) como un sólido.

HPLC: Rt 7.64 min, 97.8 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 321.05 (M+H), Rt 1.74 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 μ m
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ _H = 8.92 (d, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 5.48-5.41 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H).

Ejemplo 21. Síntesis del Compuesto I-21



Síntesis de I-A-22b: A una solución agitada de **I-A-19a** (1.5 g, 6.79 mmol) e **I-A-22a** (1.3 g, 10.18 mmol) en DMSO (20 ml) se añadió yoduro de cobre (0.13 g, 0.68 mmol), L-prolina (0.16 g, 1.36 mmol) e hidróxido de sodio (0.05 g, 1.35 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 16 h. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (50 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 20-40 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-A-22b** (0.4 g, 1.54 mmol, 23 % de rendimiento) como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de I-A-22c: A una solución agitada de **I-A-22b** (0.4 g, 1.62 mmol) en THF: agua (10:3 ml) se añadió LiOH.H₂O (0.1 g, 2.44 mmol) a RT. La mezcla de reacción se

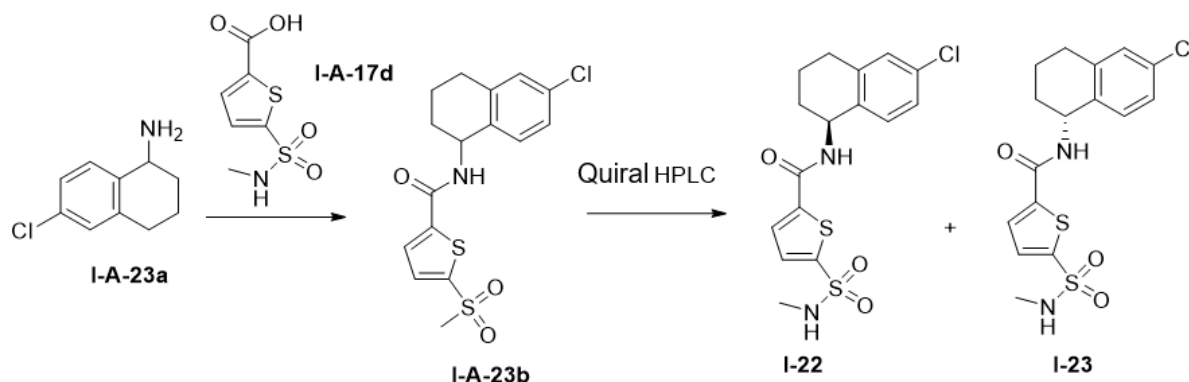
agitó a RT durante 2 h. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se separó y la capa acuosa resultante se acidificó con HCl 1 N, lo que dio lugar a la precipitación. El sólido formado se filtró, se separó y se secó para dar I-A-22c (0.23 g, 0.95 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de I-21: A una solución agitada de **I-A-22c** (0.1 g, 0.43 mmol) e **I-A-2** (86.61 mg, 0.52 mmol) en DCM (10 ml) se añadió. A la mezcla de reacción resultante se añadió HATU (245.54 mg, 0.65 mmol) y DIPEA (0.15 ml, 0.86 mmol) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml), se diluyó con DCM (100 ml x 2). Después, la capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró, se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 30-80 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-21** (0.092 g, 0.24 mmol, 56 % de rendimiento) como un sólido.

HPLC: Rt 8.90 min, 99.9 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 382.00 (M+H), Rt 2.00 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.18 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.47 (q, 1H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.28 – 1.08 (m, 4H).

Ejemplo 22. Síntesis del Compuesto I-22 y el Compuesto I-23



A una solución agitada de **I-A-23a** (160 mg, 0.90 mmol) y ácido 5-(metilsulfamoyl)tiofeno-2-carboxílico (210 mg, 0.90 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIPEA (0.31 ml, 1.81 mmol) y HATU (380 mg, 0.99 mmol) a 0 °C y se agitó a RT durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con DCM (10 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo **I-A-23b** se purificó por cromatografía SFC quiral con fase móvil: A)CO₂ B)MeOH+NH₃, Gradiente: 25-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-25 % de B a 10 min, mantener 25 % de B hasta 12 min. Columna: DAICEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm). Longitud de onda: 263 nm. Flujo: 3 ml/min para dar **I-22** (53 mg, 0.13 mmol, 15 % de rendimiento) e **I-23** (53 mg, 0.13 mmol, 15 % de rendimiento) como sólidos. La estereoquímica se asigna al azar.

I-22: HPLC: Rt 7.25 min, 98.5 %; Columna: X-Bridge C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de NH₃ en agua B: ACN; Régimen de flujo: 1.2 ml/min.

LCMS: 384.98 (M+H), Rt 1.98 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.11 (d, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 5.16-5.12 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.68 (m, 2H).

HLPC quiral: Rt: 3.62 min, 100 %, columna: DIACEL CHIRALPAK-1G (250 x 4.6 mm, 5 µm); Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH + 0.1 % de NH₃, Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 265 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

I-23: HPLC: Rt 7.25 min, 99.4 %; Columna: X-Bridge C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de NH₃ en agua B: ACN; Régimen de flujo: 1.2 ml/min.

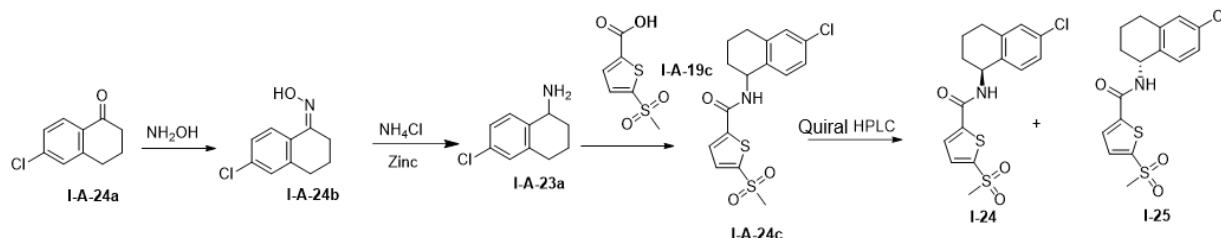
LCMS: 384.91 (M+H), Rt 1.97 min; Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.11 (d, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.26 – 7.12 (m, 3H), 5.16-5.10 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.52-2.44 (m, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 2H).

HLPC quiral: Rt: 4.68 min, 100 %, columna: DIACEL CHIRALPAK-1G (250 x 4.6 mm, 5 µm) Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH + 0.1 % de NH₃, Gradiente: 35-50 % de B en 5

min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 265 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 23. Síntesis del Compuesto I-24 y el Compuesto I-25



Síntesis de I-A-24b: A una solución agitada de **I-A-24a** (2.3 g, 12.73 mmol) en agua: THF (1:5, 60 ml) se añadió NH₂OH (8.85 g, 127.33 mmol), acetato de sodio (10.45 g, 127.33 mmol) y se calentó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y después se lavó con agua. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar **I-A-24b** (2.4 g, 11.81 mmol, 92 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-23a: A una solución agitada de **I-A-24b** (2.4 g, 12.27 mmol) en ácido acético (50 ml) se añadió cloruro de amonio (6.56 g, 122.67 mmol), zinc en polvo (8.02 g, 122.67 mmol) y se agitó a RT durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad; después, el residuo se lavó con EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml) y después con una solución de salmuera saturada (30 ml) y se secó con MgSO₄ dar **I-A-23a** (1.4 g, 3.94 mmol, 32 % de rendimiento) como un líquido.

Síntesis de I-24 & I-25: A una solución agitada de **I-A-23a** (132.12 mg, 0.73 mmol) y ácido 5-(metilsulfonil)tiofeno-2-carboxílico (150 mg, 0.73 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0.25 ml, 1.45 mmol) y HATU (414.82 mg, 1.09 mmol) a RT y se agitó a RT durante 2 h. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (100 ml) y se diluyó con DCM (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se evaporó para obtener un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en sílice de 100-200 a 30 a 80 % de EtOAc en hexano para brindar una mezcla racémica de I-A-24c que después se purificó por cromatografía SFC quiral con fase móvil: A)CO₂ B)MeOH+NH₃, Gradiente: 25-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-25 % de B a 10 min, mantener 25 % de B hasta 12 min. Columna:

DAICEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μ m). Longitud de onda: 263 nm. Flujo: 3 ml/min. para dar **I-24** (56.1 mg, 0.15 mmol, 21 % de rendimiento) e **I-25** (62.5 mg, 0.16 mmol, 23 % de rendimiento) como sólidos. La estereoquímica se asigna al azar.

I-24: HPLC: Rt 8.79 min, 99.2 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min.

LCMS: 369.95 (M+H), Rt 2.07 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 μ m.

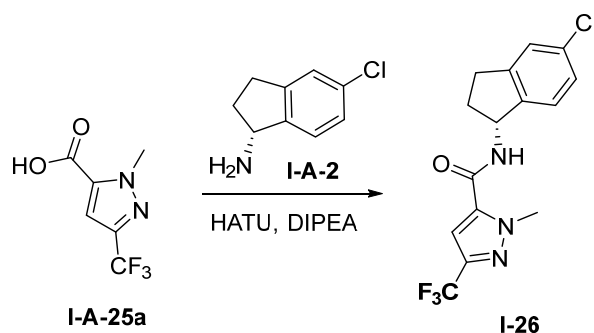
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 9.18 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 3H), 5.16-5.12 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 3H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.76 (m, 2H).

I-25: HPLC: Rt 8.52 min, 98.2 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min.

LCMS: 369.95 (M+H), Rt 2.05 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 μ m.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 9.15 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 5.16-5.10 (m, 1H), 3.36 (d, 3H), 2.78-2.72 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.84-1.55 (m, 2H).

Ejemplo 24. Síntesis del Compuesto I-26



A una solución agitada de **I-A-25a** (115.8 mg, 0.6 mmol) e **I-A-2** (100 mg, 0.6 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIPEA (0.26 ml, 1.49 mmol) y HATU (340.2 mg, 0.89 mmol) a RT y se agitó a RT durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (10 ml) y se diluyó con DCM (10 ml). La capa orgánica se lavó con solución

de salmuera (15 ml), se secó con (Na_2SO_4) y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar **I-26** (75 mg, 0.25 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido.

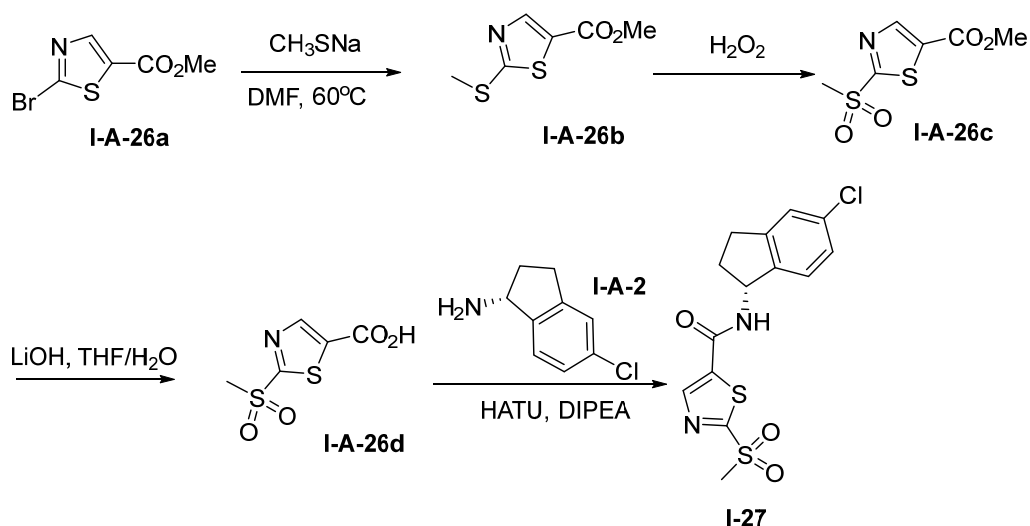
HPLC: Rt 9.40 min, 98.4 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 μm ; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min.

LCMS: 344 (M+H), Rt 2.17 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 μm .

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 8.97 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.32-7.21 (m, 2H), 5.46 (q, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H).

Método quiral: Rt 3.20 min, 95 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μm), - Fase móvil: A) CO_2 B) MeOH + 0.1 % de NH_3 , Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min mantener, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 280 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 25. Síntesis del Compuesto I-27



Síntesis de I-A-26b: A **I-A-26a** (2 g, 9.01 mmol), se añadió metanotiolato de sodio (1.26 g, 18.01 mmol) en DMF (10 ml) a RT y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (100 ml) y se diluyó con

EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 10-40 % de EtOAc/hexano como eluyente para dar **I-A-26b** (0.70 g, 3.66 mmol, 40 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-26c: A una solución agitada de **I-A-26b** (0.5 g, 2.7 mmol) y tungstato de sodio dihidratado (0.09 g, 0.0003 mmol) en ácido acético (10 ml) se añadió H₂O₂ 30 % en agua (0.6 ml, 0.01 mmol) a RT y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 10-40 % de EtOAc/hexano como eluyente para dar **I-A-26c** (0.50 g, 2.24 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-26d: A una solución agitada de **I-A-26c** (0.5 g, 2.27 mmol) en THF: agua (10: 5 ml) se añadió LiOH.H₂O (114.3 mg, 2.72 mmol) a RT y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa acuosa se separó. La capa acuosa se acidificó con HCl 1N. El precipitado así formado se filtró y se secó mediante el uso de alto vacío para dar **I-A-26d** (0.30 g, 1.36 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido.

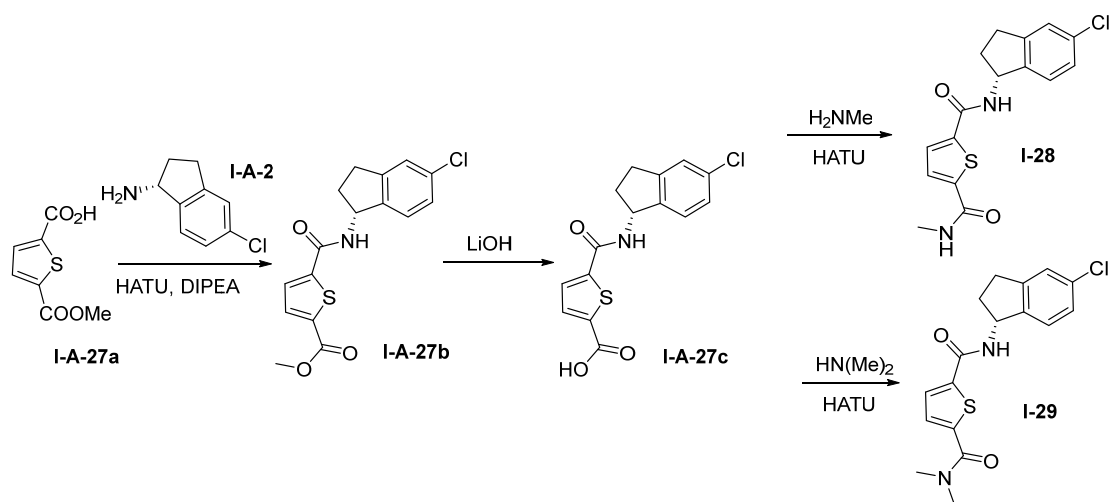
Síntesis de I-27: A una solución agitada de **I-A-26d** (0.1 g, 0.48 mmol) e I-A-2 (97.07 mg, 0.58 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HATU (275.22 mg, 0.72 mmol) seguido de DIPEA (0.17 ml, 0.97 mmol) a 0 °C y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y DCM (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo. Después, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 30-80 % de EtOAc en hexano como eluyente para dar **I-27** (85.1 mg, 0.23 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido.

HPLC: Rt 8.34 min, 99.7 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 µm; Fase móvil: A- 0.1 % de FA en agua: Acetonitrilo (95:05), B: Acetonitrilo; Régimen de flujo: 1.0 ml/min.

LCMS: 356.85 (M+H), Rt 2.01 min, Columna: X-select CSH C18 (3.0 x 50) mm, 2.5 μ m.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} = 9.35 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 2H), 5.52-5.42 (m, 1H), 3.50 (d, 3H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H). Nota: 1H no observado

Ejemplo 26. Síntesis del Compuesto I-28 y el Compuesto I-29



Síntesis de I-A-27b: A una solución agitada de **I-A-27a** (400 mg, 2.15 mmol) e **I-A-2** (432.18 mg, 2.58 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HATU (1225.3 mg, 3.22 mmol) y DIPEA (0.75 ml, 4.3 mmol) a RT. Después, la reacción se agitó a RT durante 2 h. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (100 ml) y se diluyó con DCM (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para obtener un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 30-80 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-A-27b** (600 mg, 1.71 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-27c: A una solución de **I-A-27b** (500 mg, 1.49 mmol) en THF: agua (10:5 ml) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (74.97 mg, 1.79 mmol) a RT y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó y acidificó con HCl 1 N lo que dio lugar a un precipitado, que se filtró, se separó y se secó para dar **I-A-27c** (0.40 g, 1.21 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-28: A una solución agitada de **I-A-27c** (100 mg, 0.31 mmol) en DCM (10 ml) y metilamina en THF (2 M) (0.2 ml, 0.37 mmol) se añadió HATU (177.25 mg, 0.47 mmol) y DIPEA (0.11 ml, 0.62 mmol) a RT y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se diluyó con DCM (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 30-80 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-28** (44.1 mg, 0.13 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido.

HPLC: Rt 7.84 min, 99.5 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 335.15 (M+H), Rt 1.95 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 8.92 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 5.50-5.40 (m, 1H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.92 – 2.73 (m, 4H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H).

Método quiral: Rt 7.28 min, 98.7 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 20-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, mantener 20 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 280 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

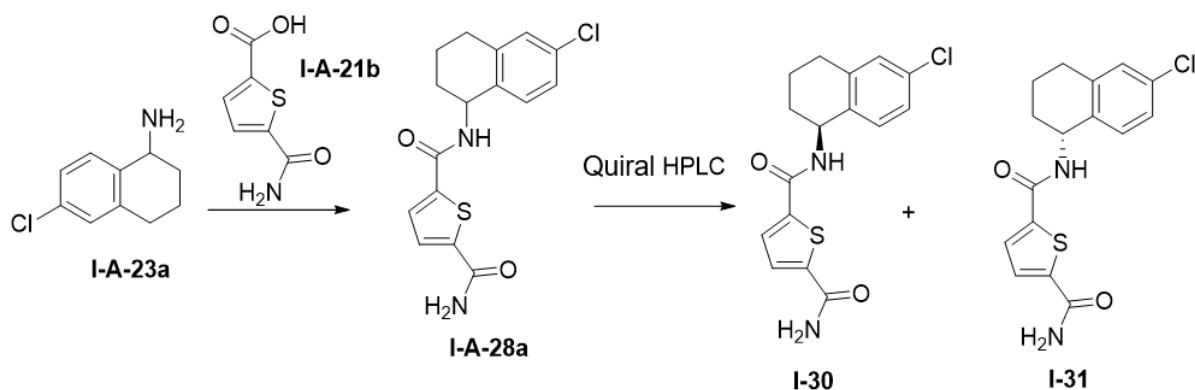
Síntesis de I-29: A una solución agitada de **I-A-27c** (100 mg, 0.31 mmol) y dimetilamina en THF (2 M) (0.2 ml, 0.37 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HATU (177.25 mg, 0.47 mmol) y DIPEA (0.11 ml, 0.62 mmol) a RT y se agitó a RT durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se diluyó con DCM (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 30-80 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-29** (65.2 mg, 0.18 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido.

HPLC: Rt 7.98 min, 98.7 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 348.95 (M+H), Rt 2.01 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 μ m
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 8.94 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 5.52-5.41 (m, 1H), 3.18 – 2.82 (m, 8H), 2.51 – 2.41 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H).

Método quiral: Rt 6.35 min, 98.4 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μ m), - Fase móvil: A) CO_2 B) MeOH+0.1 % de NH_3 , Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 280 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 27. Síntesis del Compuesto I-30 y el Compuesto I-31



A una solución agitada de **I-A-23a** (151.95 mg, 0.84 mmol) y ácido 5-carbamoyltiofeno-2-carboxílico (119.31 mg, 0.70 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0.24 ml, 1.39 mmol) y HATU (318.04 mg, 0.84 mmol) a 0 °C y se agitó a RT durante 3 h. La reacción se inactivó mediante el uso de agua (15 ml) y se diluyó con DCM (30 ml). La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (20 ml) y se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de sílice de 100-200 y 25 % de EtOAc en hexano como eluyente. Las fracciones deseadas se evaporaron y el compuesto racémico **I-A-28a** se purificó por cromatografía SFC quiral con una fase móvil: A) CO_2 B) MeOH+ NH_3 , Gradiente: 25-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-25 % de B a 10 min,

mantener 25 % de B hasta 12 min. Columna: DAICEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μ m). Longitud de onda: 263 nm. Flujo: 3 ml/min. para dar **I-30** (4.85 mg, 0.01 mmol, 2 % de rendimiento) e **I-31** (2.03 mg, 0.0061 mmol, 1 % de rendimiento) como sólidos. La estereoquímica se asigna al azar.

I-30: HPLC: Rt 7.74 min, 99.5 % Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: Acetonitrilo (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 335.10 (M+H), Rt 1.95 min, Columna: X-select CSH (3 x 50) mm, 2.5 μ m

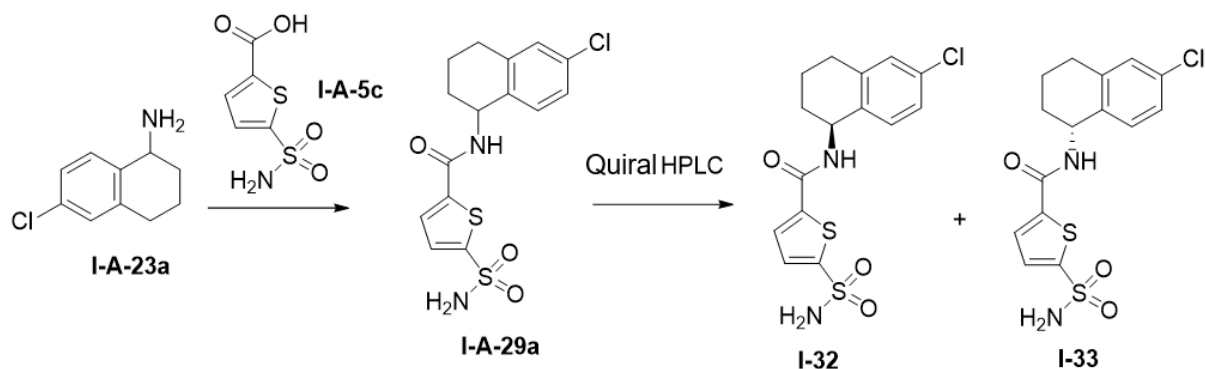
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ_{H} = 8.91 (d, 1H), 8.08 – 8.03 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 5.16-5.08 (m, 1H), 2.85 – 2.68 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H).

I-31: HPLC: Rt 7.75 min, 99.8 % Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: Acetonitrilo (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 335.10 (M+H), Rt 1.97 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 μ m

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} = 8.91 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 3H), 5.16-5.08 (m, 1H), 2.84 – 2.69 (m, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 2H), 1.85 – 1.66 (m, 2H).

Ejemplo 28. Síntesis del Compuesto I-32 y el Compuesto I-33



A una solución agitada de **I-A-23a** (260 mg, 1.45 mmol) y ácido 5-sulfamoiltiofeno-2-carboxílico (300 mg, 1.45 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIPEA (0.5 ml, 2.9 mmol) y HATU (660 mg, 1.74 mmol) en RT y se agitó a RT durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (10 ml) y se diluyó con DCM (10 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (15 ml), se secó con MgSO₄ y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de sílice de 100-200 y 50 % de EtOAc en hexano como eluyente. Las fracciones deseadas se evaporaron y el compuesto racémico **I-A-29a** se purificó por cromatografía SFC quiral con fase móvil: A)CO₂ B)MeOH+NH₃, Gradiente: 25-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-25 % de B a 10 min, mantener 25 % de B hasta 12 min. Columna: DAICEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm). Longitud de onda: 263 nm. Flujo: 3 ml/min para dar **I-32** (18 mg, 0.04 mmol, 3 % de rendimiento) e **I-33** (23 mg, 0.06 mmol, 4 % de rendimiento) como sólidos. La estereoquímica se asigna al azar.

I-32: HPLC: Rt 8.15 min, 96.3 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: Acetonitrilo (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 371.05 (M+H), Rt 2.05 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ_H = 9.07 (d, 1H), 7.84-7.75 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.25 – 7.10 (m, 3H), 5.16-5.08 (m, 1H), 2.85 – 2.68 (m, 2H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H).

Método quiral: Rt 9.36 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 270 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

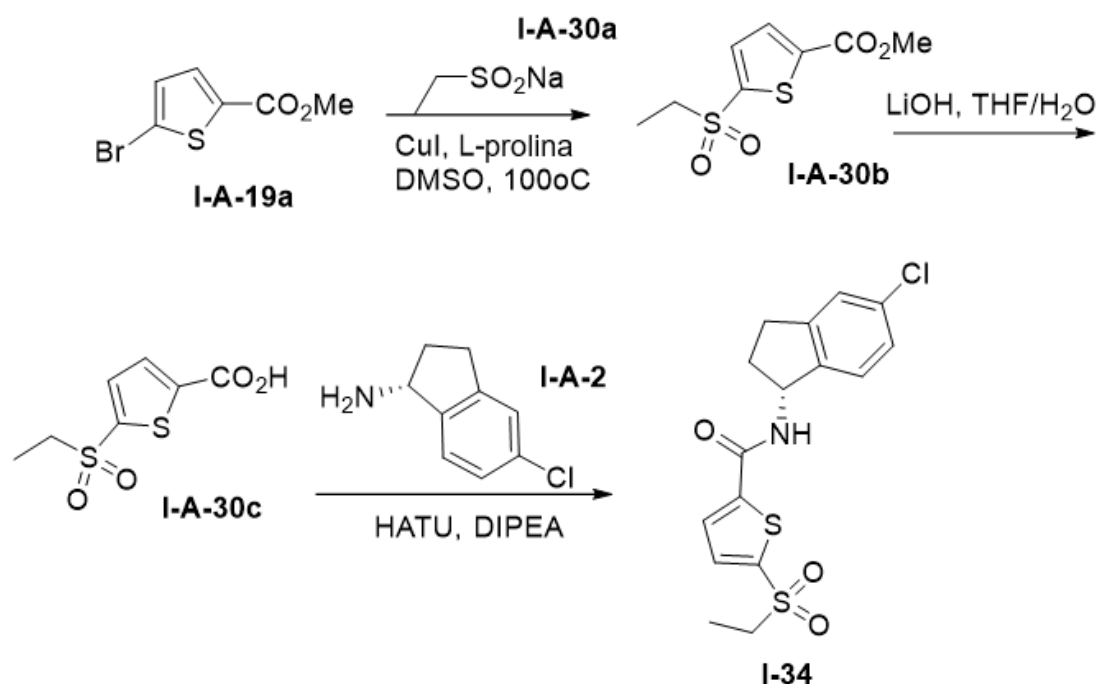
I-33: HPLC: Rt 8.27 min, 99.6 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: Acetonitrilo (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 371.05 (M+H), Rt 2.05 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ_H = 9.07 (d, 1H), 7.86 – 7.70 (m, 2H), 7.54-7.50 (m, 1H), 7.25 – 7.15 (m, 3H), 5.16-5.09 (m, 1H), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.68 (m, 2H).

Método quiral: Rt 10.64 min, 99.5 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μ m), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B a 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 270 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 29. Síntesis del Compuesto I-34



Síntesis de I-A-30b: A una solución agitada de **I-A-19a** (1 g, 4.52 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió **I-A-30a** (630.26 mg, 5.43 mmol), yoduro de cobre (85.95 mg, 0.45 mmol), hidróxido de sodio (36.19 mg, 0.90 mmol) y L-prolina (104.16 mg, 0.90 mmol) a RT y se agitó a 95 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 25 ml). La capa orgánica combinada se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para obtener el compuesto crudo. El crudo se purificó por cromatografía en columna en sílice de 100-200 a 8-10 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-A-30b** (300 mg, 1.21 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-30c: A una solución agitada de **I-A-30b** (300 mg, 1.28 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidróxido de litio (46 mg, 1.92 mmol) en agua (1 ml) a 0 °C y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se diluyó con agua fría (10 ml), se acidificó con una solución acuosa de HCl 2 N hasta pH 4 y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se separó y se secó con Na₂SO₄ para dar **I-A-30c** (220 mg, 0.60 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-34: A una solución agitada de **I-A-30c** (100 mg, 0.45 mmol) e I-A-2 (76.11 mg, 0.45 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HATU (207.14 mg, 0.54 mmol) seguido de DIPEA (0.16 ml, 0.91 mmol) a 0 °C y se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (5 x 25 ml). La capa orgánica combinada se separó, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 mesh y 20-22 % de EtOAc en hexano como eluyente para dar **I-34** (130 mg, 0.34 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido.

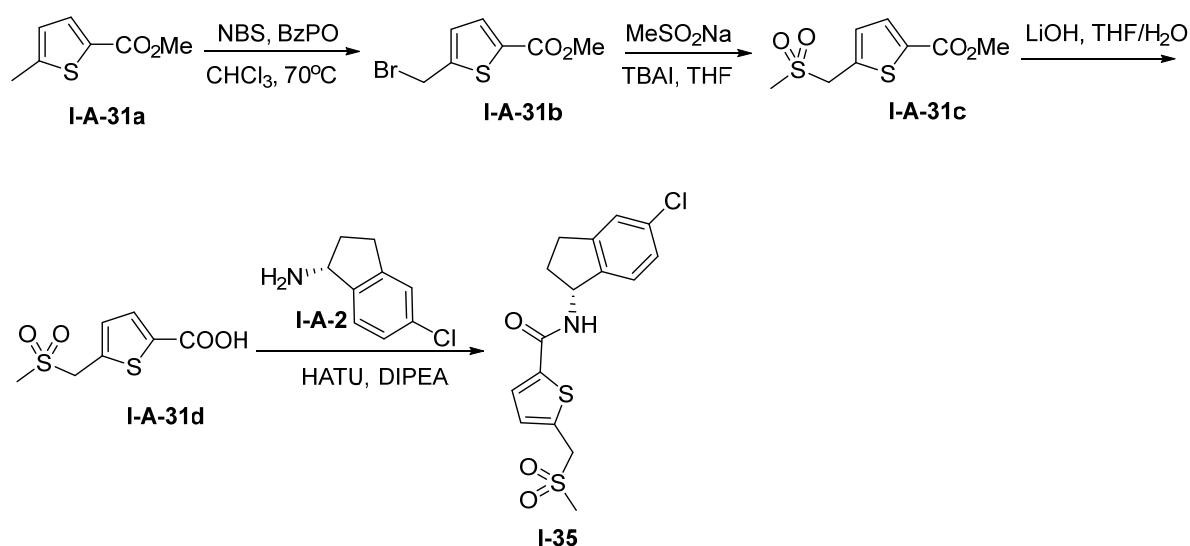
HPLC: Rt 9.01 min, 99.5 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: Bicarbonato de amonio 10 mM en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 369.80 (M+H), Rt 1.97 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ_H = 9.17 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.52-5.41 (m, 1H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 3.29 (d, 1H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.5-2.45 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.18 (t, 3H).

Método quiral: Rt 6.00 min, 98.9 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 261 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 30. Síntesis del Compuesto I-35



Síntesis de I-A-31b: A una solución agitada de **I-A-31a** (1 g, 6.4 mmol) en cloroformo (10 ml) se añadió NBS (1.25 g, 7.04 mmol) y peróxido de bencilo (0.16 g, 0.64 mmol) a RT y se agitó a 70°C durante 7 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a RT y se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con agua (2 x 20 ml) y solución de salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 1-2 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-A-31b** (0.50 g, 1.94 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-31c: A una solución agitada de **I-A-31b** (300 mg, 1.28 mmol) en DMF (10 ml) se añadió metanosulfonato de sodio (156.33 mg, 1.53 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (94.27 mg, 0.26 mmol) a RT y se agitó durante 16 h. Una vez completada, la reacción se inactivó mediante el uso de agua helada y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua helada (20 ml x 2) y se secó con Na_2SO_4 y se evaporó para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 4-5 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-A-31c** (250 mg, 1.06 mmol, 83 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-31d: A una solución agitada de **I-A-31c** (300 mg, 1.28 mmol) en THF (9 ml) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (161.18 mg, 3.84 mmol) en agua (1 ml) a RT y se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1 ml) y se lavó con éter

(2 x 5 ml) y se separó. La capa acuosa se enfrió a 0-5 °C y se acidificó mediante el uso de HCl 6 M y después se agitó a RT durante 30 min lo que dio lugar a la precipitación. El sólido obtenido se filtró y se secó para dar **I-A-31d** (250 mg, 1.06 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-35: A una solución agitada de **I-A-31d** (100 mg, 0.45 mmol) en DCM (2 ml) se añadió I-A-2 (91.33 mg, 0.54 mmol), HATU (258.93 mg, 0.68 mmol) y DIPEA (0.16 ml, 0.91 mmol) a RT y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (10 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 25 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-35** (55 mg, 0.14 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido.

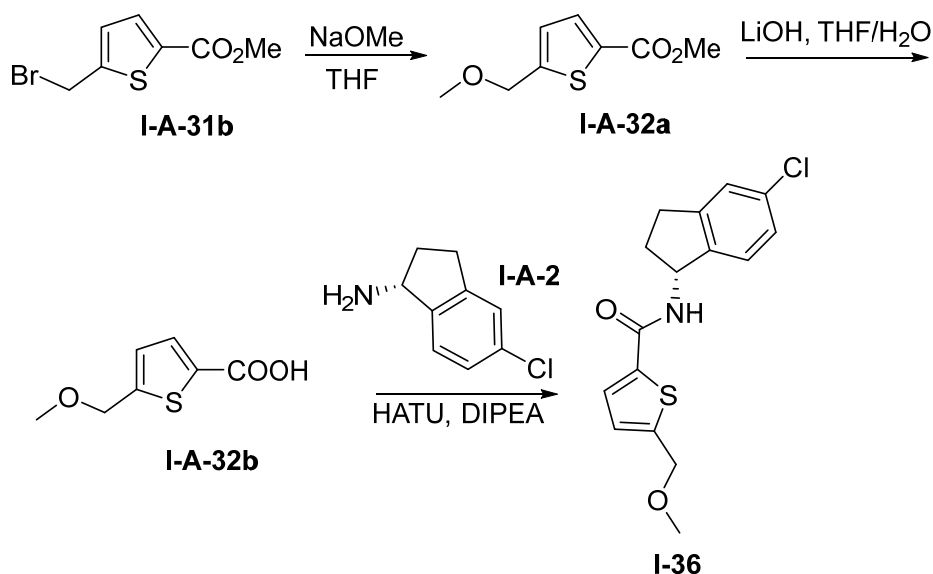
HPLC: Rt 8.07 min, 99.7 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 370.05 (M+H), Rt 1.87 min, Columna: X-select CSH C18 (3.0 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ_H = 8.86 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 5.48-5.42 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.05 – 2.94 (m, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.51 – 2.46 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H).

Método quiral: Rt 5.19 min, 97.3 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 272 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 31. Síntesis del Compuesto I-36



Síntesis de I-A-32a: A una solución agitada de **I-A-31b** (400 mg, 1.7 mmol) en metanol (5 ml) se añadió NaOMe (183.82 mg, 3.4 mmol) a RT y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 2-3 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-A-32a** (120 mg, 0.59 mmol, 35 % de rendimiento) como un líquido.

Síntesis de I-A-32b: A una solución agitada de **I-A-32a** (120 mg, 0.64 mmol) en THF (5 ml) se añadió LiOH.H₂O (81.11 mg, 1.93 mmol) en agua (0.50 ml) a RT y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó y se diluyó con agua (0.5 ml). La capa acuosa se enfrió a 0-5 °C y se acidificó con HCl 6 M y se agitó a RT durante 30 min. El sólido se filtró y se secó para dar **I-A-32b** (65 mg, 0.36 mmol, 57 % de rendimiento).

Síntesis de I-36: A una solución agitada de **I-A-32b** (60 mg, 0.35 mmol) en DCM (2 ml) se añadió I-A-2 (70.09 mg, 0.42 mmol) HATU (198.73 mg, 0.52 mmol) y DIPEA (0.12 ml, 0.70 mmol) a RT y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua (10 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó mediante el uso de Na₂SO₄ y se evaporó para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y

25 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-36** (30 mg, 0.09 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido.

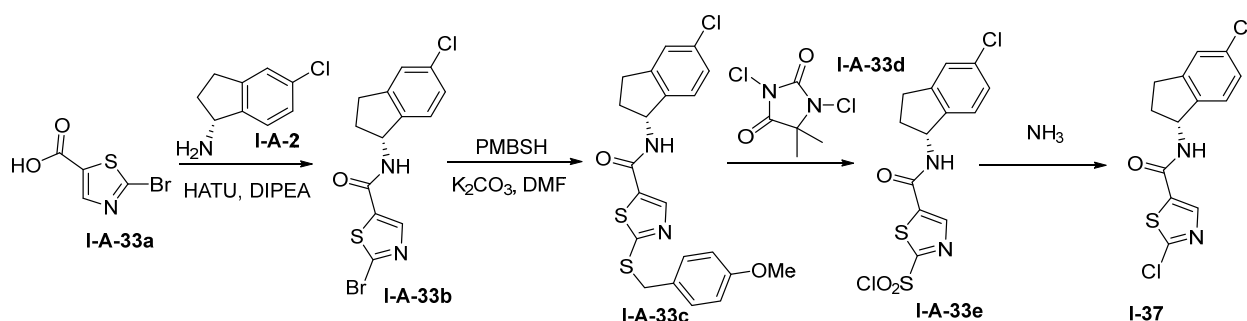
HPLC: Rt 8.85 min, 96.0 %; Columna: X-select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 321.9 (M+H), Rt 1.94 min, Columna: X-select CSH C18 (3.0 x 50) mm, 2.5 μ m

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ_{H} = 8.79 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 5.51-5.41 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.31 (d, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H).

Método quiral: Rt 7.03 min, 96.1 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μ m), - Fase móvil: A) CO_2 B) MeOH+0.1 % de NH_3 , Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B, a los 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 264 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 32. Síntesis del Compuesto I-37



Síntesis de I-A-33b: A una solución enfriada del **I-A-33a** (500 mg, 2.4 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0.84 ml, 4.81 mmol), HATU (1.37 g, 3.61 mmol) y (1R)-5-cloroindan-1-amina (443.21 mg, 2.64 mmol) y la reacción se agitó a RT durante 3 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (10 ml x 3 veces) y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se evaporó para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice (100-200) y MeOH:DCM (1:99) como eluyente para dar **I-A-33b** (380 mg, 1.06 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-33c: A una solución de **I-A-33b** (380 mg, 1.06 mmol) en DMF (5 ml) se añadió K_2CO_3 (440.45 mg, 3.19 mmol) y (4-metoxifenil)metanotiol (163.87 mg, 1.06 mmol) a RT y se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3), la capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en combi-flash mediante el uso de acetato de etilo:hexano como eluyente para dar **I-A-33c** como (210 mg, 0.45 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-33e: A una solución enfriada de **I-A-33c** (210 mg, 0.4900 mmol) en MeCN (2 ml), agua (0.5 ml) y ácido acético (0.5 ml) se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (191.99 mg, 0.97 mmol) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se evaporó para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en combi-flash mediante el uso de acetato de etilo: hexano como eluyente para dar **I-A-33e** (150 mg, 0.39 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-37: A una solución de **I-A-33e** (200 mg, 0.530 mmol) en DCM (10 ml), se añadió amoníaco saturado en DCM a 0 °C y después la reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min y después la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (10 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en combi-flash para dar **I-37** (65.1 mg, 0.21 mmol, 39 % de rendimiento) como un sólido.

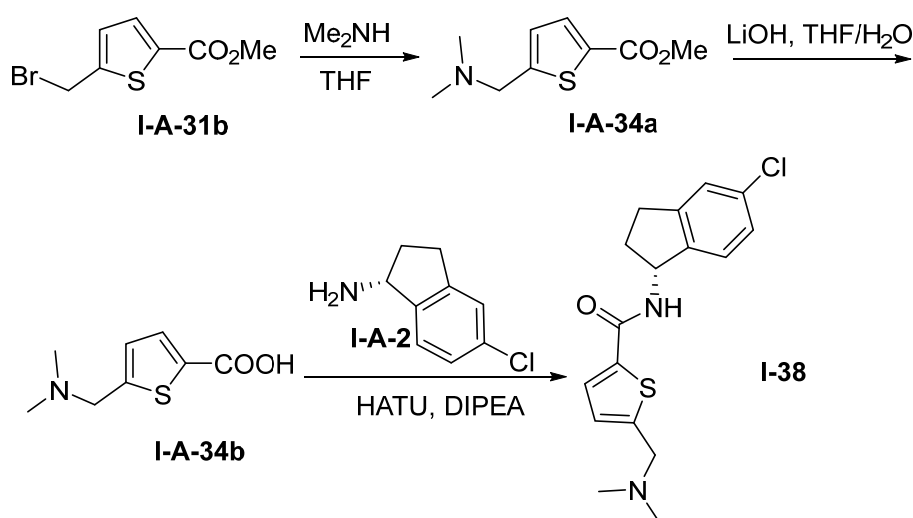
HPLC: Rt 9.26 min, 99.3 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 312.95 (M+H), Rt 2.08 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 μ m

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ_{H} = 9.12 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 5.43 (q, 1H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H).

Método quiral : Rt 6.90 min, 98.0 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μm), - Fase móvil: A) CO_2 B) $\text{MeOH} + 0.1\%$ de NH_3 , Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 263 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 33. Síntesis del Compuesto I-38



Síntesis de I-A-34a: A una solución agitada de **I-A-31b** (0.5 g, 2.13 mmol) y dimetilamina (0.16 ml, 3.19 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K_2CO_3 (587.75 mg, 4.25 mmol) a RT y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para dar un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 30-80 % de EtOAc/hexano como eluyente para dar **I-A-34a** (0.3 g, 1.2 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-34b: A una solución agitada de **I-A-34a** (0.3 g, 1.5 mmol) en THF:agua (10:5 ml) se añadió $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (63.17 mg, 1.51 mmol) a RT y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se separó y la capa acuosa restante se acidificó con HCl 1 N lo

que dio lugar a la precipitación. El sólido precipitado se filtró y se secó para dar **I-A-34b** (0.1 g, 0.48 mmol, 32 % de rendimiento).

Síntesis de I-38: A una solución agitada de **I-A-34b** (0.2 g, 1.08 mmol) y (1R)-5-cloroindan-1-amina (217.2 mg, 1.3 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HATU (615.79 mg, 1.62 mmol) y DIPEA (0.38 ml, 2.16 mmol) a RT y se agitó durante 2 h a RT. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 2). La capa orgánica combinada se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 30-80 % de EtOAc/hexano como eluyente para dar **I-38** (20 mg, 0.06 mmol, 5 % de rendimiento).

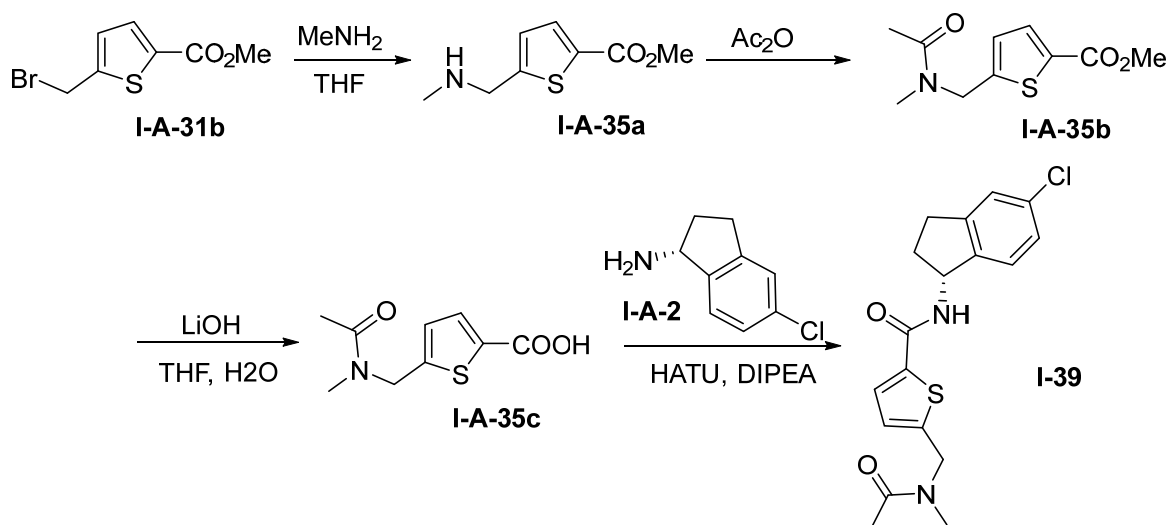
HPLC: Rt 5.79 min, 99.7 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 334.95 (M+H), Rt 1.46 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ_H = 8.70 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.43 (q, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.02-1.92 (m, 1H).

Método quiral: Rt 5.98 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 280 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 34. Síntesis del Compuesto I-39



Síntesis de I-A-35a: A una solución agitada de **I-A-31b** (0.5 g, 2.13 mmol) en DMF (10 ml), se añadió metanamina 1 M en THF (132.11 mg, 4.25 mmol) y K₂CO₃ (587.75 mg, 4.25 mmol) a RT y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, se filtró y evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 30-80 % de eluyente EtOAc/hexano para dar **I-A-35a** (0.2 g, 0.86 mmol, 40 % de rendimiento)

Síntesis de I-A-35b: A una solución agitada de **I-A-35a** (0.2 g, 1.08 mmol) en anhídrido acético (10 ml) se añadió acetato de sodio (177.13 mg, 2.16 mmol) a RT y se agitó durante 12 h a 50 °C. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio y después se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 30-50 % de EtOAc/hexano como eluyente para dar **I-A-35b** (0.15 g, 0.35 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-35c: A una solución agitada de **I-A-35b** (0.3 g, 1.51 mmol) en THF:agua (10:5 ml) se añadió LiOH.H₂O (63.17 mg, 1.51 mmol) a RT y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (100 ml) y se añadió EtOAc (50 ml x 2). La capa orgánica se separó y la capa de agua se acidificó con HCl 1 N lo que dio lugar a la precipitación. Después, el precipitado así formado se filtró. El sólido

se separó, se secó a alto vacío para dar **I-A-35c** (0.1 g, 0.48 mmol, 32 % de rendimiento).

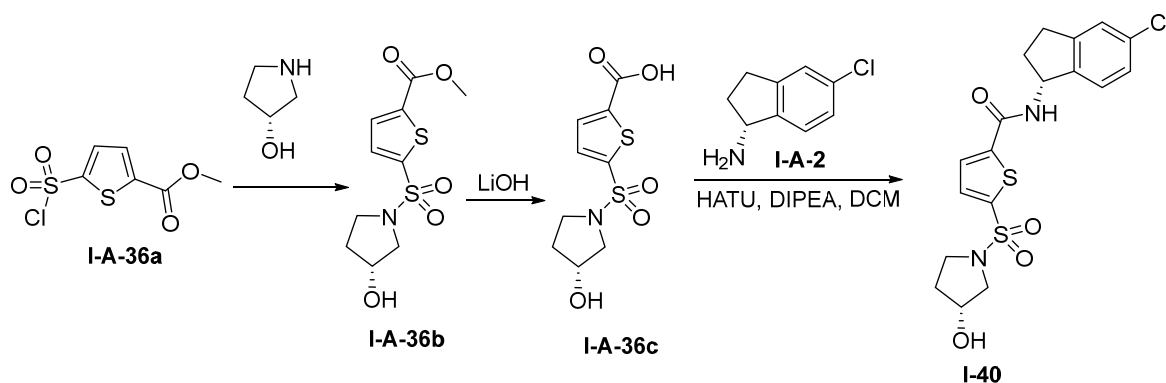
Síntesis de I-39: A una solución agitada de **I-A-35c** (0.1 g, 0.48 mmol) y (1R)-5-cloroindan-1-amina (96.13 mg, 0.57 mmol) en DCM (10 ml) se añadió HATU (272.54 mg, 0.72 mmol) y DIPEA (0.17 ml, 0.96 mmol) a RT y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con agua (100 ml) y DCM (100 ml x 2). La capa orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄, después se filtró. La capa orgánica se evaporó y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de sílice de 100-200 y 30-80 % de EtOAc/hexano como eluyente para dar **I-39** como un sólido (75 mg, 0.2 mmol, 43 % de rendimiento).

HPLC: Rt 8.14 min, 99.5 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 362.95 (M+H), Rt 1.87 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm
¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) (VT at 80 °C): δ_H = 8.48 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 5.44 (q, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 3.08-2.76 (m, 5H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 4H).

Método quiral: Rt 5.08 min, 99.7 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 10 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 265 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 35. Síntesis del Compuesto I-40



Síntesis de I-A-36b: A una solución agitada de **I-A-36a** (0.5 g, 2.08 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA 1.08 g, 6.23 mmol) y R-(+)-3-pirrolidinol (0.34 ml, 4.15 mmol) a RT y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar **I-A-36b** (250 mg, 0.86 mmol, 41 % de rendimiento) como un líquido.

Síntesis de I-A-36c: A una solución agitada de **I-A-36b** (0.4 g, 1.32 mmol) en THF:agua (1:1, 3 ml) se añadió NaOH (158 mg, 3.96 mmol) a RT y se agitó a RT durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa así separada se acidificó con HCl 3 N, lo que condujo a la precipitación. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar **I-A-36c** (220 mg, 0.64 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-40: A una solución agitada de **I-A-36c** (200 mg, 0.72 mmol) e I-A-2 (145 mg, 0.87 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0.38 ml, 2.16 mmol) y HATU (411.3 mg, 1.08 mmol) a RT y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (15 ml), se secó con (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar **I-40** (40 mg, 0.09 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido.

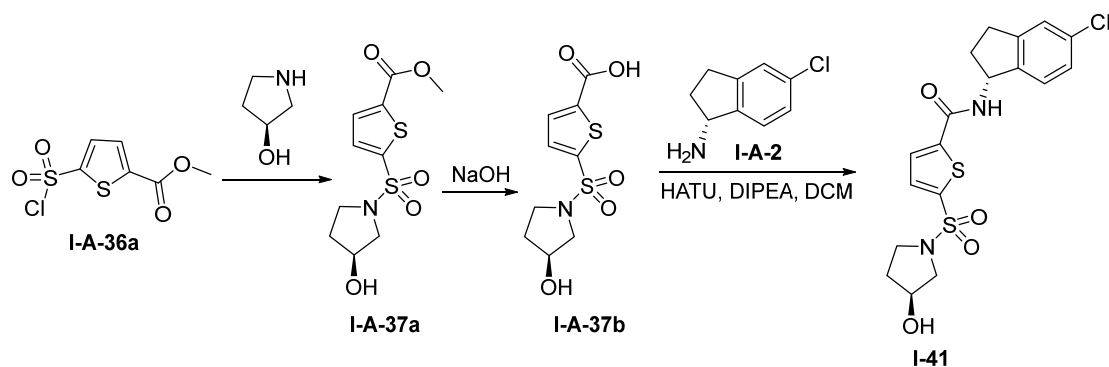
HPLC: Rt 8.30 min, 96.6 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 427.15 (M+H), Rt 1.89 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ_H = 9.12 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 5.46 (q, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.38- 3.22 (m, 4H), 3.12-2.95 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.86- 1.63 (m, 2H).

Método quiral: Rt 5.80 min, 99.5 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 273 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 36. Síntesis del Compuesto I-41



Síntesis de I-A-37a: A una solución agitada de **I-A-36a** (0.5 g, 2.08 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA 1.08 g, 6.23 mmol) y S-(+)-3-pirrolidinol (0.34 ml, 4.15 mmol) a RT y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar **I-A-37a** (300 mg, 1.03 mmol, 49 % de rendimiento) como un líquido.

Síntesis de I-A-37b: A una solución agitada de **I-A-37a** (0.3 g, 1.05 mmol) en THF:agua (1:1, 6 ml) se añadió NaOH (126 mg, 3.15 mmol) a RT y se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml). La capa acuosa así separada se acidificó con HCl 3 N lo que dio lugar a la precipitación. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar **I-A-37b** (200 mg, 0.52 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-41: A una solución agitada de **I-A-37b** (200 mg, 0.72 mmol) e I-A-2 (181.3 mg, 1.08 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0.38 ml, 2.16 mmol)) y HATU (411.3 mg, 1.08 mmol) a RT y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (15 ml), se secó con (Na₂SO₄) y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar **I-41** (32 mg, 0.07 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido.

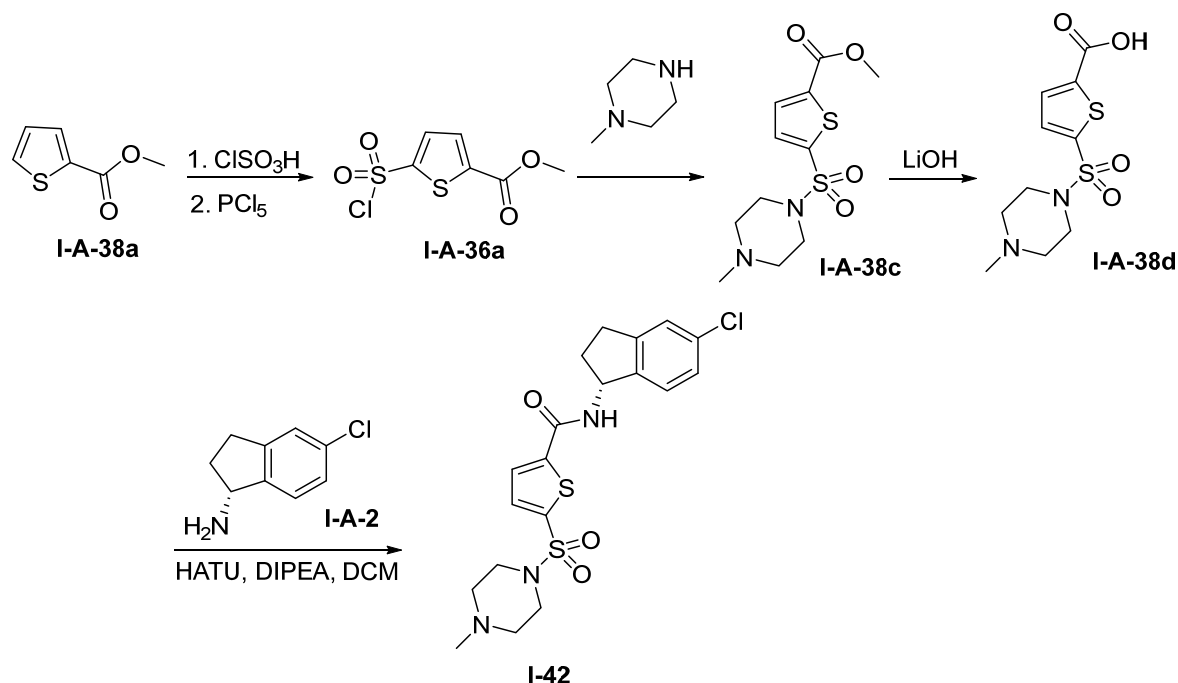
HPLC: Rt 8.29 min, 98.7 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 427 (M+H), Rt 1.89 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ_H = 9.12 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 5.46 (q, 1H), 4.96-4.94 (m, 1H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 3H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.49-2.46 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 1H), 1.86-1.68 (m, 2H).

Método quiral: Rt 5.86 min, 99.6 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μm), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 273 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 37. Síntesis del Compuesto I-42



Síntesis de I-A-36a: A una solución agitada de **I-A-38a** (10 g, 70.3 mmol) en cloroformo (100 ml) se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (12.24 g, 105.5 mmol) a -10 °C y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C y se trató con piridina (18.73 ml, 232.1 mmol) en forma de adición gota a gota, seguido de la adición de pentacloruro de fósforo (17.58 g, 84.4 mmol) en porciones durante 30 min. La mezcla de reacción resultante se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (300 ml) y se agitó durante 1 h. La reacción se extrajo con DCM (3 x 250 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 200 ml), se secó con sulfato de sodio anhidro,

se filtró y se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (sílice de 100-200 mesh, 2-5 % de EtOAc en hexano como eluyente) para dar **I-A-36a** (12 g, 48.86 mmol, 69 % de rendimiento) como un aceite.

Síntesis de I-A-38c: A una solución agitada de **I-A-36a** (0.5 g, 2.08 mmol) en DCM (5 ml), se añadió DIPEA (0.72 ml, 4.15 mmol) y 1-metilpiperazina (0.28 ml, 2.49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se evaporó para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en combi-flash mediante el uso de acetato de etilo: hexano como eluyente para dar **I-A-38c** (300 mg, 0.88 mmol, 42 % de rendimiento) como un aceite.

Síntesis de I-A-38d: A una solución agitada de **I-A-38c** (300 mg, 0.99 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución de LiOH.H₂O (82.71 mg, 1.97 mmol) en agua (1 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con HCl 2 N. Después, la capa acuosa se evaporó para dar **I-A-38d** (180 mg, 0.57 mmol, 58 % de rendimiento) como un sólido que se usó directamente para la siguiente etapa.

Síntesis de I-42: A una solución agitada de **I-A-38d** (100 mg, 0.6 mmol) e I-A-2 (207.8 mg, 0.72 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0.21 ml, 1.19 mmol) y HATU (272.8 mg, 0.72 mmol) a 0 °C y se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se diluyó con DCM (20 ml). La capa acuosa separada se lavó con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 30 % de EA en hexano como eluyente para dar **I-42** (10 mg, 0.02 mmol, 3.6 % de rendimiento) como un sólido.

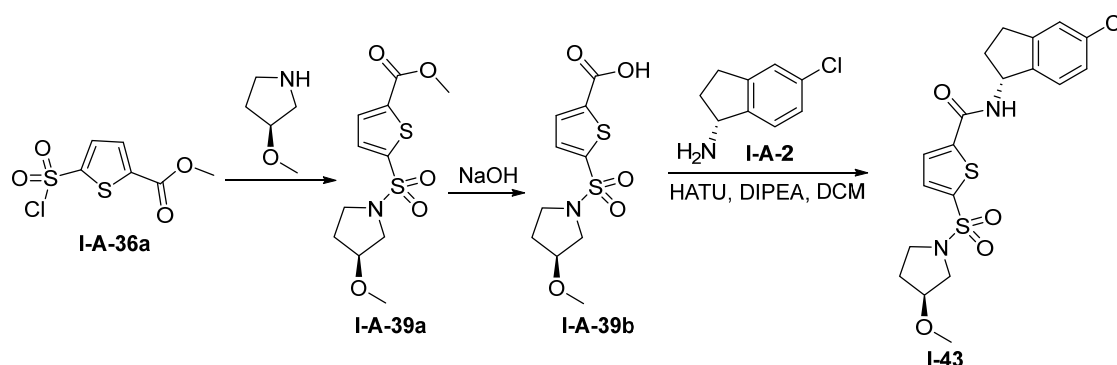
HPLC: Rt 6.27 min, 95.9 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 440 (M+H), Rt 1.43 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ_{H} = 9.16 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 5.46 (q, 1H), 3.07-2.80 (m, 6H), 2.50-2.36 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 1H).

Método quiral: Rt 7.87 min, 97.5 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μm), - Fase móvil: A) CO_2 B) MeOH+0.1 % de NH_3 , Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 272 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 38. Síntesis del Compuesto I-43



Síntesis de I-A-39a: A una solución agitada de **I-A-36a** (0.5 g, 2.08 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0.72 ml, 4.15 mmol) y (3S)-3-metoxipirrolidina (0.25 g, 2.49 mmol) a 0 °C y se agitó a RT durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (10 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en combi-flash mediante el uso de acetato de etilo: hexano como eluyente para dar **I-A-39a** (300 mg, 1.188 mmol, 42 % de rendimiento).

Síntesis de I-A-39b: A una solución agitada de **I-A-39a** (0.3 g, 0.98 mmol) en THF (3 ml) se añadió $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (82.44 mg, 1.96 mmol) en agua (1 ml) a 0 °C y se agitó a RT durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó para dar un residuo, que se disolvió en agua y se acidificó con HCl 2 N. El sólido obtenido se filtró y se secó para dar **I-A-39b** (250 mg, 0.7870 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido que se usó para la siguiente etapa.

Síntesis de I-43: A una solución agitada de **I-A-39b** (208 mg, 0.72 mmol) e **I-A-2** (100 mg, 0.6 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0.21 ml, 1.19 mmol) y HATU (272 mg, 0.72 mmol) a 0 °C RT y se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (20 ml) y se diluyó con DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice de 100-200 mesh y 40 % de EA en hexano como eluyente para dar **I-43** (66 mg, 0.15 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido.

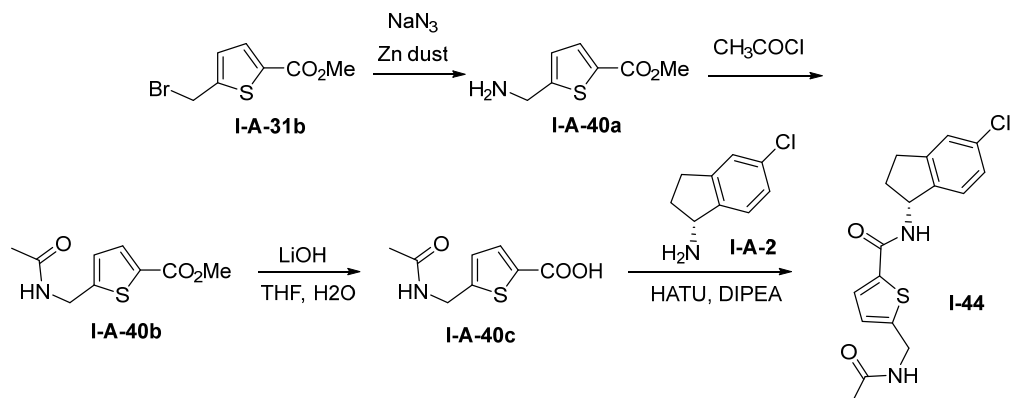
HPLC: Rt 8.95 min, 99.8 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 441.05 (M+H), Rt 2.01 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ_H = 9.12 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 5.46 (q, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.30-3.16 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 3.04-2.98 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H).

Método quiral : Rt 5.82 min, 98.6 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 273 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 39. Síntesis del Compuesto I-44



Síntesis de I-A-40a: A una solución agitada de **I-A-31b** (1 g, 4.25 mmol) en ACN (10 ml) se añadió NaN_3 (0.55 g, 8.51 mmol) a RT y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó, se trató con ácido acético (5 ml), polvo de Zn (556.27 mg, 8.51 mmol) en porciones y se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se diluyó con HCl 1N y la capa acuosa se trató con acetato de etilo (30 ml). La capa acuosa se basificó con NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar **I-A-40a** (400 mg, 2.3 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite.

Síntesis de I-A-40b: A una solución agitada de **I-A-40a** (0.5 g, 2.41 mmol) en DCM (10 ml) se añadió cloruro de acetilo (0.25 ml, 3.5 mmol), DIPEA (0.92 ml, 5.26 mmol) y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó en agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar **I-A-40b** (300 mg, 1.4 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-40c: A una solución agitada de **I-A-40b** (0.3 g, 1.41 mmol) en THF : agua (1:1) se añadió NaOH (56.3, 1.41 mmol) y se agitó a RT durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó y el producto crudo se diluyó con agua y se trató con acetato de etilo. La capa acuosa se acidificó con HCl 2 N hasta que se obtuvo un pH = 2, se extrajo con acetato de etilo, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó para dar **I-A-40c** (160 mg, 0.8 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-44: A una solución agitada de **I-A-2** (100 mg, 0.6 mmol) e **I-A-40c** (119 mg, 0.6 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0.31 ml, 1.79 mmol) y HATU (340.22 mg, 0.89 mmol) a RT y se agitó a RT durante 16 h. La mezcla se diluyó en agua y se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 5 % de MeOH/DCM como eluyente para dar **I-44** (44 mg, 0.12 mmol, 20.5 % de rendimiento) como un sólido.

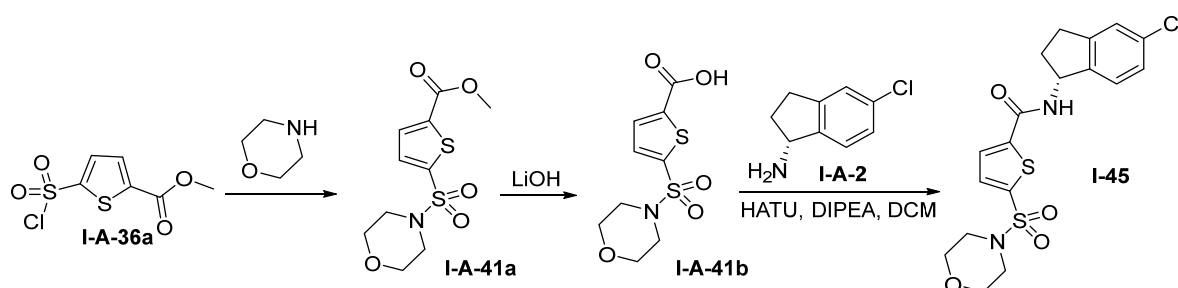
HPLC: Rt 7.49 min, 97 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 μm ; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 349 (M+H), Rt 1.82 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 μm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ_H = 8.72 (d, 1H), 8.51 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.44 (q, 1H), 4.39 (d, 2H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.85 (s, 3H).

Método quiral : Rt 6.84 min, 99.3 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μ m), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 10-40 % de B en 5 min, mantener 40 % de B hasta 9 min, 40-10 % de B en 10 min, mantener 20 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 272 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 40. Síntesis del Compuesto I-45



Síntesis de I-A-41a: A una solución agitada de **I-A-36a** (0.5 g, 2.08 mmol) en DCM (5 ml), se añadió DIPEA (0.72 ml, 4.15 mmol) y morfolina (217.2 mg, 2.49 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se evaporó para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en combi-flash mediante el uso de acetato de etilo: hexano como eluyente para dar **I-A-41a** (400 mg, 1.15 mmol, 55 % de rendimiento).

Síntesis de I-A-41b: A una solución agitada de **I-A-41a** (300 mg, 0.99 mmol) en THF: agua (1:1, 10 ml) se añadió una solución de LiOH.H₂O (144 mg, 3.43 mmol) a 0 °C y se calentó gradualmente hasta RT. La reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se recogió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con 2 x ml de agua y después 1 x ml de solución de salmuera saturada. Después, los orgánicos se separaron y se secaron con MgSO₄ antes de la concentración hasta sequedad. Después, el producto crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida mediante el uso de EtOAc en isohexano como eluyente. Las fracciones deseadas se concentraron hasta sequedad al vacío para dar **I-A-41b** (320 mg, 67 %) como un aceite.

Síntesis de I-45: A una solución agitada de **I-A-41b** (90 mg, 0.32 mmol) e **I-A-2** (90 mg, 0.32 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0.11 ml, 0.65 mmol) y HATU (148 mg, 0.39 mmol) a 0 °C y se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (10 ml) y se diluyó con DCM (25 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de 35 % de EA en hexano como eluyente para dar **I-45** (10 mg, 0.023 mmol, 7.13 % de rendimiento) como un sólido.

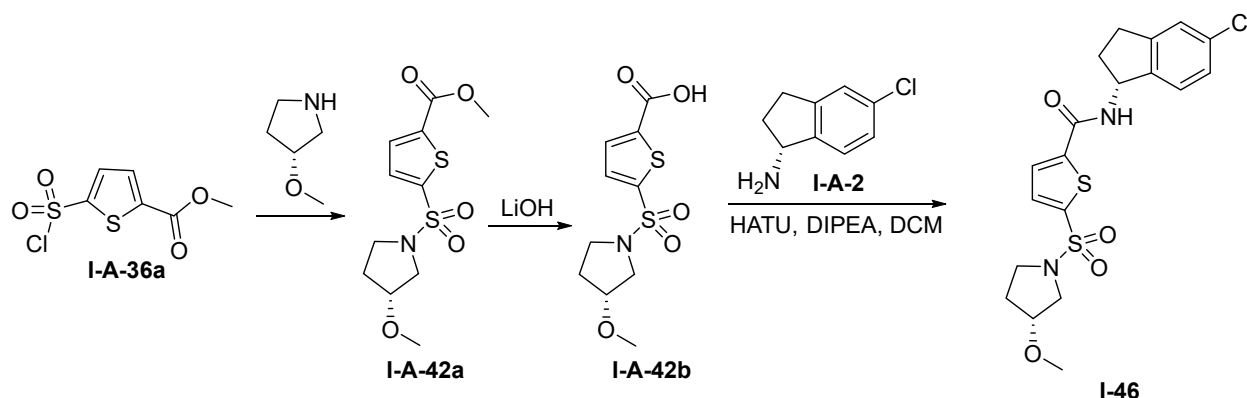
HPLC: Rt 8.93 min, 98.8 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 427.20 (M+H), Rt 2.18 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ_H = 9.16 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 -7.24 (m, 2H), 5.46 (q, 1H), 3.67 (t, 4H), 3.07 -2.80 (m, 7H), 2.07-1.92 (m, 1H).

Método quiral : Rt 9.00 min, 100 %; Columna SFC: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm), - Fase móvil: A) CO₂ B) MeOH+0.1 % de NH₃, Gradiente: 35-50 % de B en 5 min, mantener 50 % de B hasta 9 min, 50-35 % de B en 10 min, mantener 35 % de B hasta 12 min. Longitud de onda: 272 nm, Régimen de flujo: 3 ml/min.

Ejemplo 41. Síntesis del Compuesto I-46



Síntesis de I-A-42a: A una solución agitada de **I-A-36a** (0.5 g, 2.25 mmol) en DCM (10 ml) se añadió DIPEA (0.78 ml, 4.49 mmol) y (3R)-3-metoxipirrolidina (0.27 g,

2.69 mmol) a 0 °C y se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se extrajo con DCM (10 ml). La capa orgánica se lavó mediante el uso de salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar **I-A-42a** (500 mg, 1.64 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite.

Síntesis de I-A-42b: A una solución agitada de **I-A-42a** (0.5 g, 1.64 mmol) en THF: agua (1:1, 10 ml) se añadió hidróxido de litio (78.43 mg, 3.27 mmol) a 0 °C y se agitó a RT durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó para dar un residuo, que se disolvió en agua (5 ml) y se acidificó con HCl 5 N (4 ml) lo que dio lugar a un precipitado que se filtró y se secó para dar **I-A-42b** (300 mg, 1.0 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Síntesis de I-46: A una solución agitada de **I-A-42b** (100 mg, 0.34 mmol) e I-A-2 (69.5 mg, 0.41 mmol) en DCM (5 ml) se añadió DIPEA (0.12 ml, 0.69 mmol) y HATU (157 mg, 0.41 mmol) a 0 °C y se agitó a RT durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante el uso de agua (10 ml) y se diluyó con DCM (15 ml x 2). La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna mediante el uso de gel de sílice de 100-200 mesh y 40 % de EA en hexano como eluyente para dar **I-46** (30.3 mg, 0.69 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido.

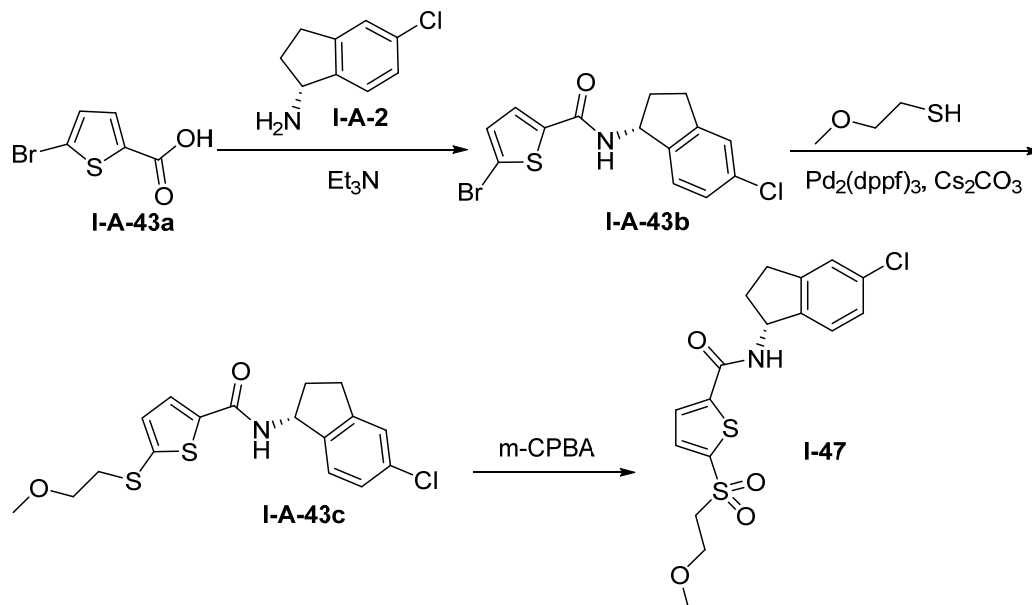
HPLC: Rt 8.99 min, 99.9 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 3.5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 441.09 (M+H), Rt 2.02 min, columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ_H = 9.13 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 5.46 (q, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.33 – 3.18 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 2H).

Método quiral: Rt 5.33 min, 100 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 μ m), - Fase móvil: A) n-hexano + 0.1 % de isopropilamina B) DCM:MeOH (1:1), isocrático: 50 % de B; Longitud de onda: 273 nm, Régimen de flujo: 1.0 ml/min.

Ejemplo 42. Síntesis del Compuesto I-47



Síntesis de I-A-43b: A una solución agitada de **I-A-43a** (0.5 g, 2.41 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TEA (1.01 g, 7.24 mmol) a RT y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se trató con (1R)-5-cloroindan-1-amina (404.8 mg, 2.4 mmol) y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ se filtró y se evaporó para dar el producto crudo que se purificó mediante el uso de cromatografía en columna ultrarrápida y 10 % de EtOAc/hexano como eluyente para dar **I-A-43b** (310 mg, 0.78 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido.

Síntesis de I-A-43c: A una solución agitada de **I-A-43b** (0.3 g, 0.84 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml), se añadió 2-metoxietanotiol (155.03 mg, 1.68 mmol) y DIPEA (0.44 ml, 2.52 mmol). La mezcla de reacción se purgó con gas N₂ durante 20 min y se cargó con Pd₂(dba)₃ (77.05 mg, 0.08 mmol) y DPPF (46.63 mg, 0.08 mmol) a RT y se agitó durante 6 h a 100 °C. La mezcla de reacción se diluyó en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo que se purificó mediante combi-flash y 7 % de EtOAc/hexano

como eluyente para dar **I-A-43c** ((210 mg, 0.55 mmol, 66 % de rendimiento) como un aceite.

Síntesis de I-47: A una solución agitada de **I-A-2** (150 mg, 0.41 mmol) en DCM (5 ml), se añadió en porciones mCPBA (211 mg, 1.22 mmol) a RT y se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó mediante el uso de agua (10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (15 ml), se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar **I-47** (11 mg, 0.03 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido.

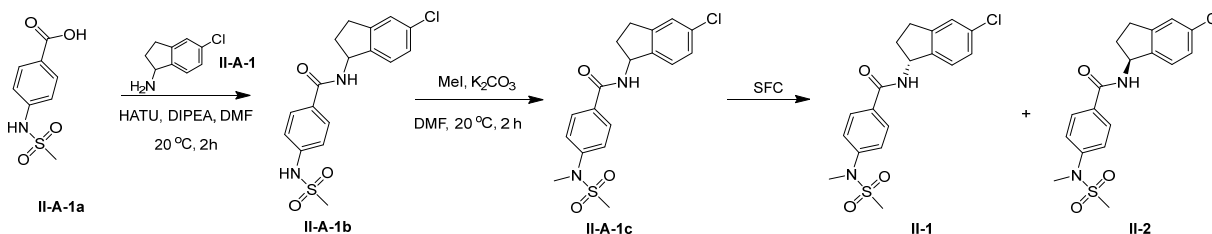
HPLC: Rt 8.49 min, 98.2 %; Columna: X-Select CSH C18 (4.6 x 150) mm, 5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de FA en agua: ACN (95:05), B: ACN; Régimen de flujo: 1.0 ml/min

LCMS: 399.8 (M+H), Rt 2.06 min, Columna: X-select CSH C18 (3 x 50) mm, 2.5 µm

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ_H = 9.17 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26-7.24 (m, 2H), 5.46 (q, 1H), 3.79-3.60 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.05-2.80 (m, 2H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1H se fusionó en el pico del solvente

Método quiral: Rt 5.29 min, 99 %; columna: DIACEL CHIRALPAK-IG (250 x 4.6 mm, 5 µm), - Fase móvil: A) n-hexano + 0.1 % de isopropilamina B) DCM:MeOH (1:1), isocrático: 50 % de B; Longitud de onda: 265 nm, Régimen de flujo: 1.0 ml/min

Ejemplo 43. Síntesis de los Compuestos II-1 y II-2



Síntesis de II-A-1b: A una mezcla de ácido 4-(metanosulfonamido)benzoico (300 mg, 1.39 mmol), HATU (795 mg, 2.09 mmol) y DIPEA (0.73 ml, 4.18 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 5-cloroindan-1-amina (280 mg, 1.67 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió solución saturada de NH₄Cl (50 ml) a la solución y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica

combinada se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 % a 50 %) para dar el producto (400 mg, 1.10 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS R_t = 0.78 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₈ClN₂O₃S [M+H]⁺ 365.1, encontrada 365.0.

Síntesis de II-A-1c: A una mezcla de *N*-(5-cloroindan-1-il)-4-(metanosulfonamido)benzamida (150 mg, 0.41 mmol) y K₂CO₃ (170.47 mg, 1.23 mmol) en DMF (7 ml) se añadió MeI (116.71 mg, 0.82 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió solución saturada de NH₄Cl (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto (128 mg, 0.34 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 7.89 - 7.76 (m, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.27 - 7.24 (m, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.66 (q, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H).

LCMS R_t = 0.80 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₁₈H₂₀ClN₂O₃S [M+H]⁺ 379.1, encontrada 379.0.

SFC analítica: Chiralcel OJ-3 100 mm x 4.6 mm I.D, 3 μ m, Fase móvil: A: CO₂ B:etanol (0.05 % de DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % de B durante 2.5 min, después 5 % de B durante 2.5 min. Régimen de flujo: 2.8 ml/min; temperatura de la columna: 35 °C) mostró dos picos a 1.12 min (50 %) y 3.02 min (50 %).

Síntesis de los Compuestos II-1 y II-2: *N*-(5-cloroindan-1-il)-4-[metil(metilsulfonil)amino]benzamida (100 mg, 0.26 mmol) se purificó por SFC (YMC CHIRAL Amilosa-C (250 mm x 30 mm I.D., 10 μ m); A = CO₂ y B = EtOH (0.1 % de NH₃H₂O); 38 °C; 80 ml/min; 55 % de B; 8 min de corrida; 7 inyecciones,) para dar el

enantiómero 1, asignado aleatoriamente como Compuesto **II-1** (38.4 mg, 0.1 mmol) (Rt del pico 1 = 1.12 min) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como Compuesto **II-2** (53.3 mg, 0.14 mmol) (Rt del pico 2 = 3.02 min) como un sólido.

Compuesto **II-1**

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.91 - 7.78 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.81 (m, 4H), 2.62-2.50 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H).

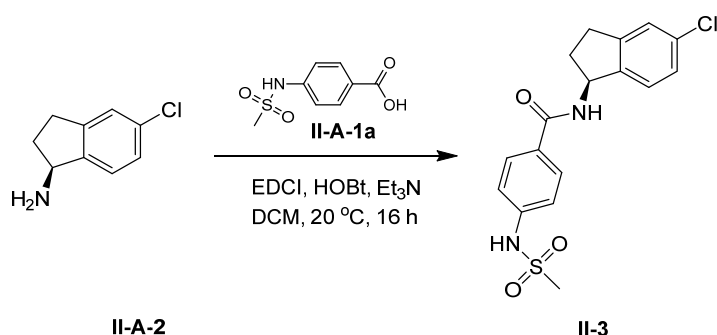
LCMS R_t = 1.08 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₂₀ClN₂O₃S [M+H]⁺ 379.1, encontrada 379.0.

Compuesto **II-2**

¹H NMR (400M Hz, CD₃CN) δ_H = 7.89 - 7.80 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.35-7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 4H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.06 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₂₀ClN₂O₃S [M+H]⁺ 379.1, encontrada 379.0.

Ejemplo 44. Síntesis del Compuesto **II-3**



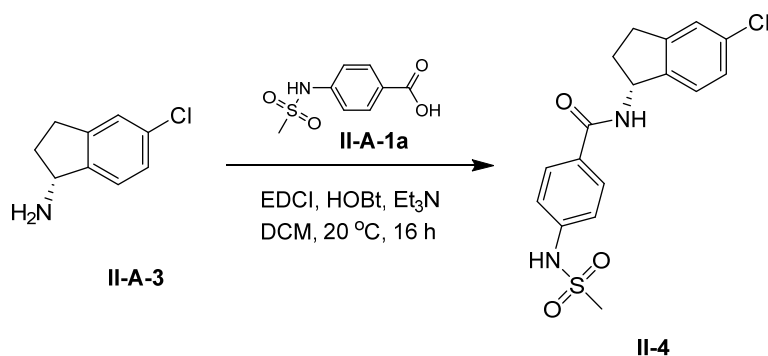
A una mezcla de ácido 4-(metanosulfonamido)benzoico (128.39 mg, 0.60 mmol), EDCI (171.53 mg, 0.89 mmol) y HOBt (161.21 mg, 1.19 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Et₃N (0.25 ml, 1.79 mmol) y (1S)-5-cloroindan-1-amina (100 mg, 0.60 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se

lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (220 mg) como un sólido. El producto crudo (40 mg) se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, PE: EtOAc = 1:2) para dar el producto (12.2 mg, 33.5 μmol, 31 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.89 - 7.77 (m, 3H), 7.33 - 7.17 (m, 6H), 5.56 (q, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.11 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₈ClN₂O₃S [M+H]⁺ 365.1, encontrada 364.9.

Ejemplo 45. Síntesis del Compuesto II-4

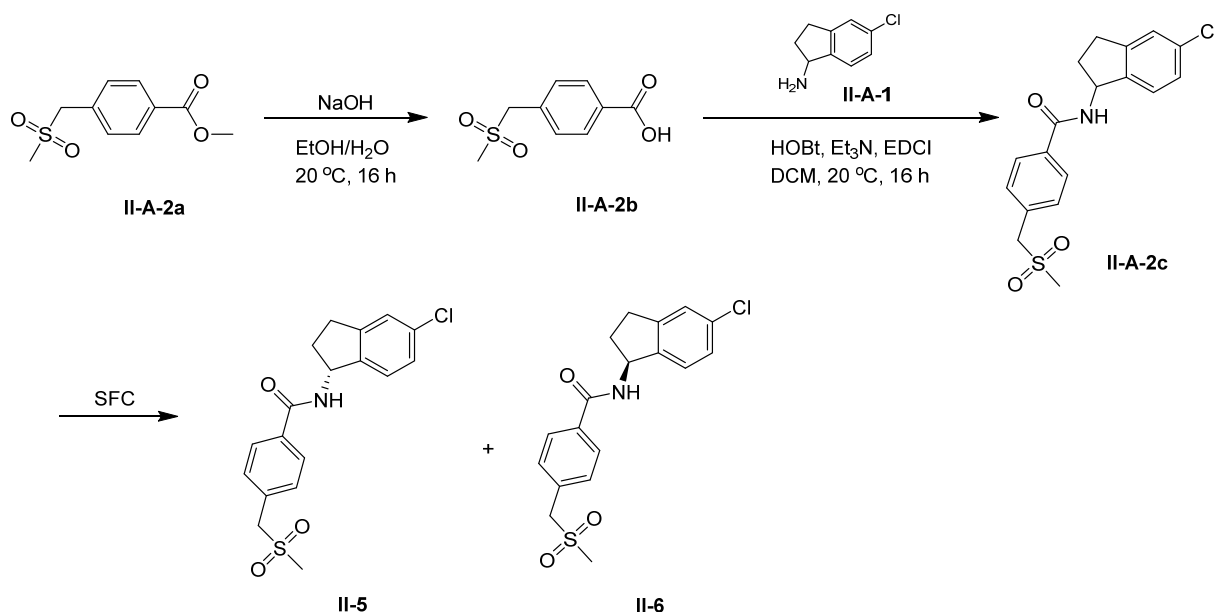


A una mezcla de ácido 4-(metanosulfonamido)benzoico (89.87 mg, 0.42 mmol), EDCI (120.07 mg, 0.63 mmol) y HOBt (112.85 mg, 0.84 mmol) en DCM (5 ml) se añadió Et₃N (0.17 ml, 1.25 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (70 mg, 0.42 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 50 % a 100 %) para dar el producto (109.6 mg, 297.3 μmol, 71 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.90 - 7.79 (m, 3H), 7.37 - 7.19 (m, 6H), 5.59 (q, 1H), 3.11 - 2.99 (m, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.08 - 2.01 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.10 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₈ClN₂O₃S [M+H]⁺ 365.1, encontrada 364.9.

Ejemplo 46. Síntesis de los Compuestos II-5 y II-6



Síntesis de II-A-2b: Una mezcla de 4-(metilsulfonilmetil)benzoato de metilo (300 mg, 1.31 mmol) y NaOH (105.14 mg, 2.63 mmol) en agua (4 ml) y etanol (4 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. El etanol se concentró y la mezcla se inactivó con HCl 1 N para ajustar a pH 2. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (270 mg, 1.26 mmol) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 13.03 (br s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 4.59 (s, 2H), 2.93 (s, 3H).

Síntesis de II-A-2c: Una mezcla de ácido 4-(metilsulfonilmetil)benzoico (138.02 mg, 0.64 mmol) y HOBt (193.46 mg, 1.43 mmol) y EDCI (205.83 mg, 1.07 mmol) y Et₃N (0.3 ml, 2.15 mmol) y 5-cloroindan-1-amina (120 mg, 0.72 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas en N₂. La reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto (150 mg, 0.41 mmol) como un sólido.

LCMS R_t = 0.79 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₉ClNO₃S [M+H]⁺ 364.1, encontrada 363.9.

SFC analítica: (Chiralpak OJ-3 150 mm x 4.6 mm I.D, 3 μ m, Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (0.05 % de DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % de B durante 2.5 min, después 5 % de B durante 2.5 min. Régimen de flujo: 2.8 ml/min, temperatura de la columna: 35 °C) mostró dos picos a 1.23 min y 1.92 min.

Síntesis de los Compuestos II-5 y II-6: *N*-(5-cloroindan-1-il)-4-(metilsulfonilmetil)benzamida (150 mg, 0.41 mmol) se purificó por SFC [DAICEL CHIRALCEL OJ-H(250 mm x 30 mm I.D., 5 μ m); A = CO₂ y B = EtOH (0.1 % de NH₃H₂O); 38 °C; 60 ml/min; 35 % de B; 8 min de corrida; 12 inyecciones] para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como Compuesto 5 (22.26 mg, 61.2 μ mol) (*R*_t del pico 1 = 1.23 min) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como Compuesto 6 (27.97 mg, 76.9 μ mol) (*R*_t del pico 2 = 1.92 min) como un sólido.

Compuesto II-5

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ _H = 7.85 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.37-7.24 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 1H), 5.61-5.51 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H).

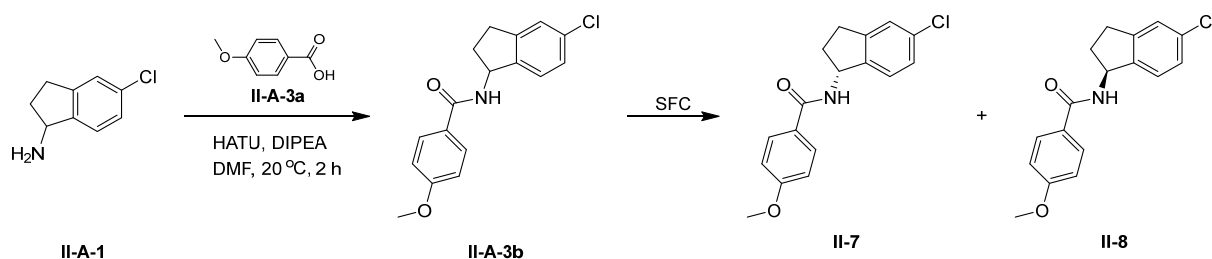
LCMS *R*_t = 1.03 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₉ClNO₃S [M+H]⁺ 364.1, encontrada 364.0.

Compuesto II-6

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ _H = 7.85 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.37-7.23 (m, 3H), 7.23-7.16 (m, 1H), 5.61-5.51 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.09-2.98 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H).

LCMS *R*_t = 1.01 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₉ClNO₃S [M+H]⁺ 364.1, encontrada 364.0.

Ejemplo 47. Síntesis de los Compuestos II-7 y II-8



Síntesis de **II-A-3b**: A una mezcla de ácido 4-metoxibenzoico (150 mg, 0.99 mmol) y HATU (562.29 mg, 1.48 mmol) y DIPEA (0.34 ml, 1.97 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 5-cloroindan-1-amina (198.33 mg, 1.18 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió NH_4Cl saturado acuoso (30 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa [Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 μm) A = H_2O (0.04 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + 10 mM NH_4HCO_3) y B = CH_3CN ; 47-77 % de B durante 7 minutos] para dar el producto (250 mg, 819.3 μmol , 83 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS R_t = 0.84 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.1, encontrada 301.9.

SFC analítica: Chiralcel OJ-3 100 mm x 4.6 mm I.D., 3 μm , Fase móvil: A: CO_2 , B: 40 % de etanol (0.05 % de DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % de B durante 2.5 min, después 5 % de B durante 2.5 min. Régimen de flujo: 2.8 ml/min; temperatura de la columna: 40 °C) mostró dos picos a 0.94 min y 2.18 min.

Síntesis de los Compuestos **II-7** y **II-8**: N-(5-cloroindan-1-il)-4-metoxi-benzamida (250 mg, 819.3 μmol) se purificó por SFC [DAICEL CHIRALPAK OJ-H(250 mm x 30 mm, 5 μm); A = CO_2 y B = EtOH (0.1 % de $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$); 35 °C; 60 ml/min; 40 % de B; 13 min de corrida; 9 inyecciones] para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como Compuesto **II-7** (92.5 mg, 306.4 μmol) (R_t del pico 1 = 0.94 min) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como Compuesto **II-8** (87.4 mg, 289.6 μmol) (R_t del pico 2 = 2.18 min) como un sólido.

Compuesto **II-7**

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} = 7.84 (dd, 2H), 7.29-7.21 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.60 (t, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.09-1.98 (m, 1H).

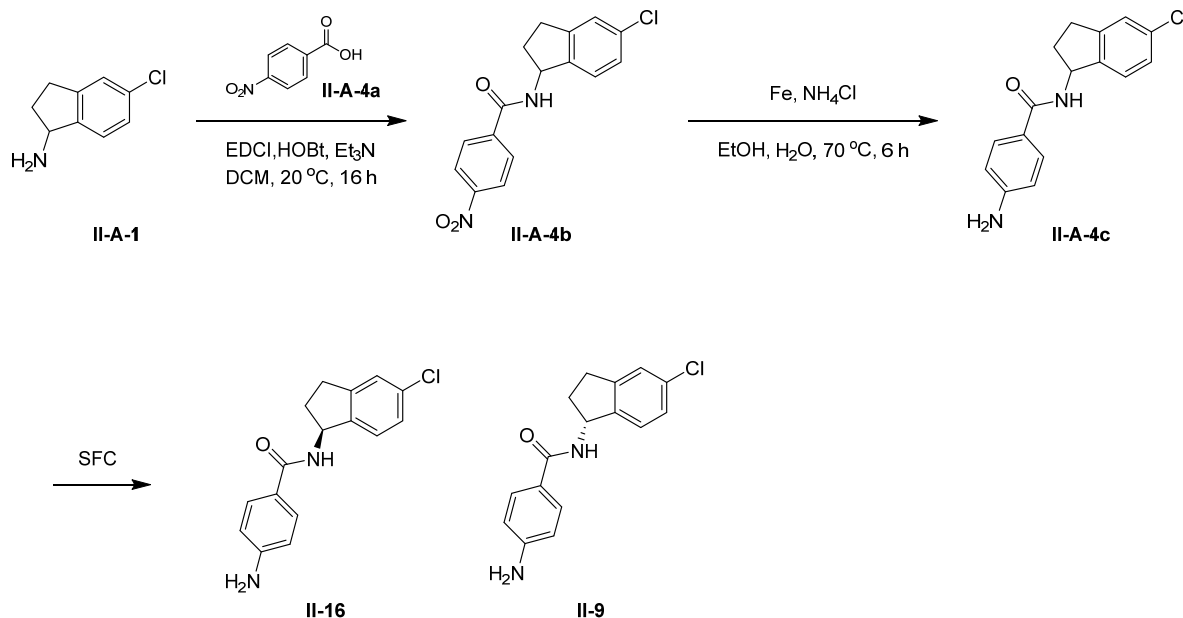
LCMS R_t = 1.13 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.1, encontrada 301.9.

Compuesto II-8

^1H NMR (400M Hz, CD_3OD) δ_{H} = 7.84 (d, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 5.60 (t, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.11 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 302.1, encontrada 301.9.

Ejemplo 48. Síntesis de los Compuestos II-9 y II-16



Síntesis de II-A-4b: Una mezcla de ácido 4-nitrobenzoico (3.99 g, 23.86 mmol) y HOBT (6.45 g, 47.72 mmol) y Et_3N (9.9 ml, 71.58 mmol) y EDCI (6.86 g, 35.79 mmol) y 5-cloroindan-1-amina (4 g, 23.86 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas en N_2 . La reacción se inactivó con NH_4Cl (50 ml) y la mezcla se extrajo con

DCM (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto (6941 mg, 19.45 mmol) como un sólido.

LCMS R_t = 0.84 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₄ClN₂O₃ [M+H]⁺ 317.1, encontrada 316.9.

Síntesis de **II-A-4c**: Una mezcla de *N*-(5-cloroindan-1-il)-4-nitro-benzamida (3 g, 9.47 mmol) y NH₄Cl (5.07 g, 94.71 mmol) y Fe (5.29 g, 94.71 mmol) en etanol (30 ml) y agua (30 ml) se agitó a 70 °C durante 6 horas en N₂. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtración se eluyó con EtOAc (50 ml x 2). El filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se diluyó con H₂O (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1260 mg, 4.3 mmol) como un sólido.

LCMS R_t = 0.98 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₆ClN₂O [M+H]⁺ 287.1, encontrada 286.9.

SFC analítica: (Chiralcel OJ-3 150 mm x 4.6 mm I.D, 3 µm, Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (0.05 % de DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % de B durante 2.5 min, después 5 % de B durante 2.5 min. Régimen de flujo: 2.5 ml/min, temperatura de la columna: 35 °C) mostró dos picos a 2.24 min y 4.83 min.

Síntesis de los Compuestos **II-16** y **II-9**: 4-amino-*N*-(5-cloroindan-1-il)benzamida (4 g, 13.95 mmol) se purificó por SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm x 30 mm I.D., 5 µm); A = CO₂ y B = EtOH (0.1 % de NH₃H₂O); 38 °C; 50 ml/min; 45 % de B; 13 min de corrida; 10 inyecciones) para dar el enantiómero 1, asignado como Compuesto **II-16** (R_t del pico 1 = 2.26 min, 46.6 mg) como un sólido y el enantiómero 2, asignado como Compuesto **II-9** (R_t del pico 2 = 4.83 min) como un sólido. La estereoquímica se asigna al azar.

Compuesto **II-16**

¹H NMR (400M Hz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 8.26 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 2H), 6.53 (d, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.47 (q, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 1H), 2.52 - 2.48 (m, 1H) 2.06 - 1.92 (m, 1H).

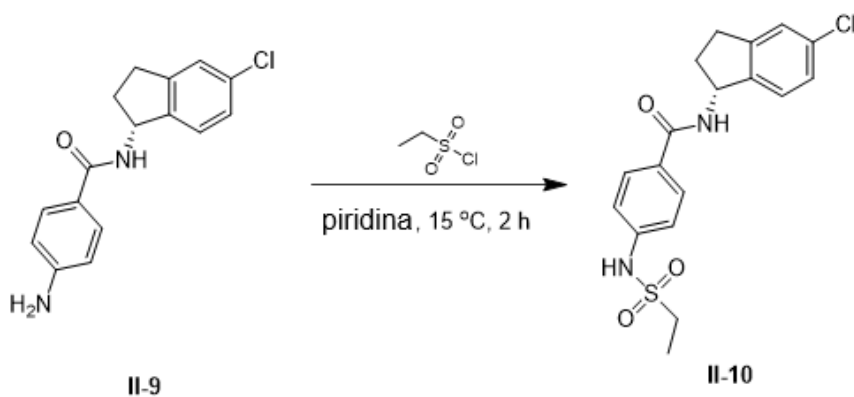
LCMS R_t = 1.04 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₆ClN₂O [M+H]⁺ 287.1, encontrada 286.9.

4-amino-*N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]benzamida (50 mg, 0.17 mmol) (R_t del pico 2 = 4.83 min) se trituró en CH₂Cl₂/*n*-hexano (5 ml, 1:5) para dar el producto (45.4 mg, 0.16 mmol) como un sólido. La estereoquímica absoluta del Compuesto II-9 se confirmó por cristalografía de rayos X.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 8.27 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 6.53 (d, 2H), 5.62 (s, 2H), 5.47 (q, 1H), 3.01 - 2.93 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.03 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₆ClN₂O [M+H]⁺ 287.1, encontrada 286.9.

Ejemplo 49. Síntesis del Compuesto II-10



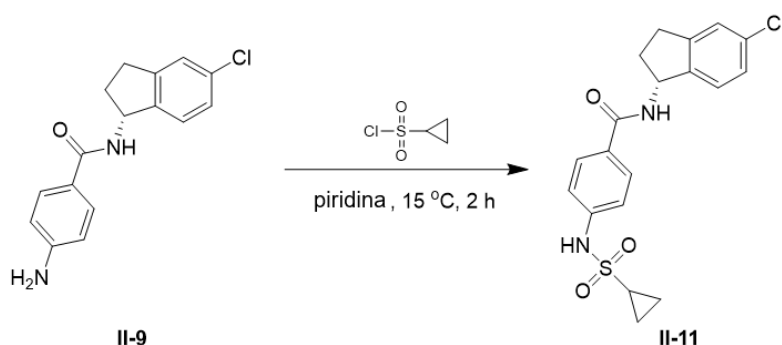
Una mezcla de 4-amino-*N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]benzamida (100 mg, 0.35 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (58.29 mg, 0.45 mmol) en piridina (4 ml) se agitó a 15 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (5 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC

preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 μ m) A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 32-62 % de B durante 6 minutos) para dar el producto (64.8 mg, 0.17 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 10.13 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 5.50 (q, 1H), 3.15 (q, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.18 (t, 3H).

LCMS R_t = 1.12 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₂₀ClN₂O₃S [M+H]⁺ 379.1, encontrada 378.9.

Ejemplo 50. Síntesis del Compuesto II-11

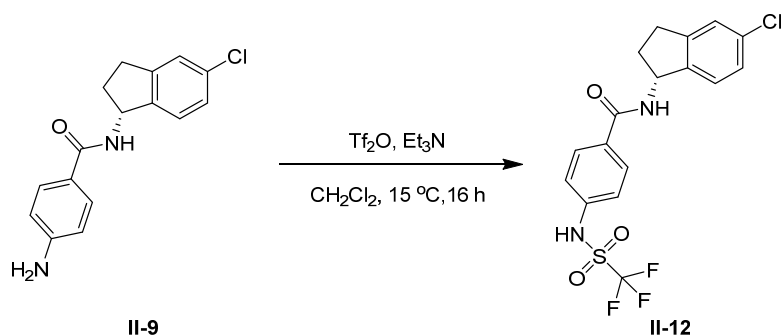


Una mezcla de 4-amino-*N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]benzamida (100 mg, 0.35 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (63.74 mg, 0.45 mmol) en piridina (4 ml) se agitó a 15 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 M (5 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 μ m) A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 32-62 % de B durante 6.5 minutos) para dar el producto (71.4 mg, 0.18 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 10.08 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 5.50 (q, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.00 - 0.91 (m, 4H).

LCMS R_t = 1.14 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₉H₂₀ClN₂O₃S [M+H]⁺ 391.1, encontrada 390.9.

Ejemplo 51. Síntesis del Compuesto II-12

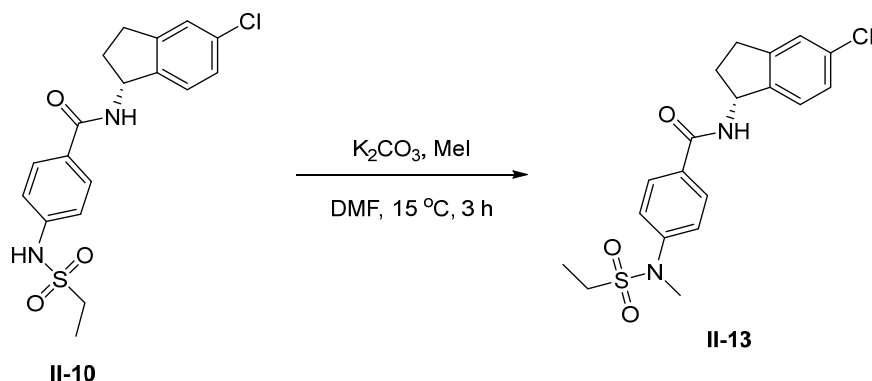


Una mezcla de trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (177.1 mg, 0.63 mmol), Et₃N (0.11 ml, 0.78 mmol) y 4-amino-*N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]benzamida (150 mg, 0.52 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con solución de NH₄Cl (10 ml). La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Xbridge BEH C18 (250 mm x 50 mm, 10 μm) A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 25-45 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (17.9 mg, 42.7 μmol, 8 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.82 (d, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 5H), 7.21 - 7.18 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H).

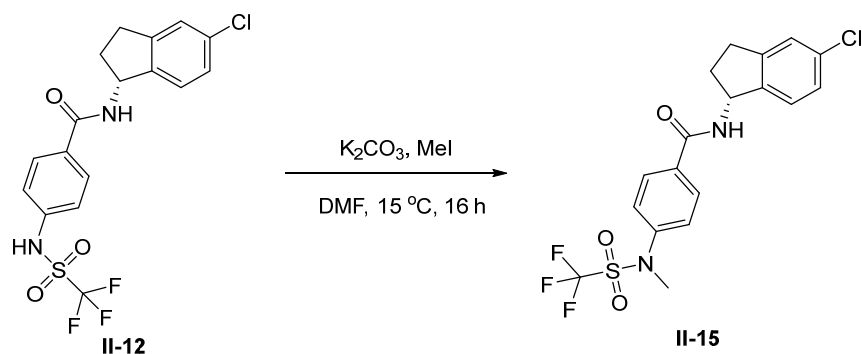
LCMS R_t = 1.21 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₅ClF₃N₂O₃S [M+H]⁺ 419.0, encontrada 418.8.

Ejemplo 52. Síntesis del Compuesto II-13



Una mezcla de *N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]-4-(etilsulfonilamino)benzamida (120 mg, 0.32 mmol) y K₂CO₃ (87.55 mg, 0.63 mmol) y MeI (134.87 mg, 0.95 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (5 ml) y la capa

Ejemplo 54. Síntesis del Compuesto II-15

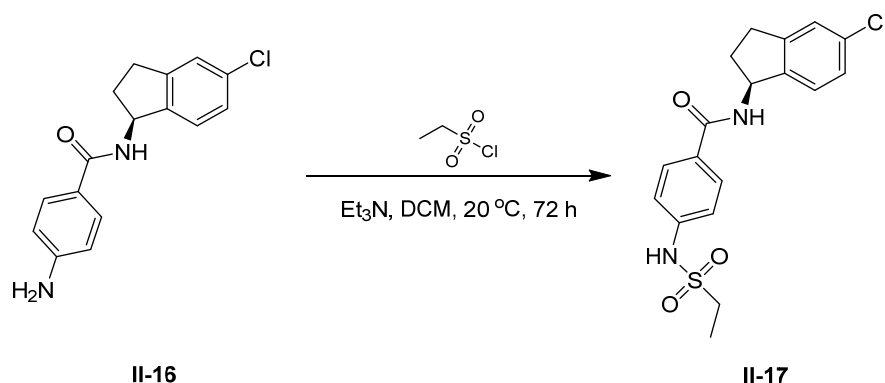


Una mezcla de *N*-[(1*S*)-5-cloroindan-1-il]-4-(trifluorometilsulfonilamino)benzamida (250 mg, 0.60 mmol) y K_2CO_3 (165 mg, 1.19 mmol) y MeI (254.18 mg, 1.79 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 μ m) A = H_2O (0.05 % de NH_4OH) y B = CH_3CN ; 55-85 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (65.9 mg, 0.15 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ_H = 7.89 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.27 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{17}ClF_3N_2O_3S$ $[M+H]^+$ 433.1, encontrada 432.8.

Ejemplo 55. Síntesis del Compuesto II-17

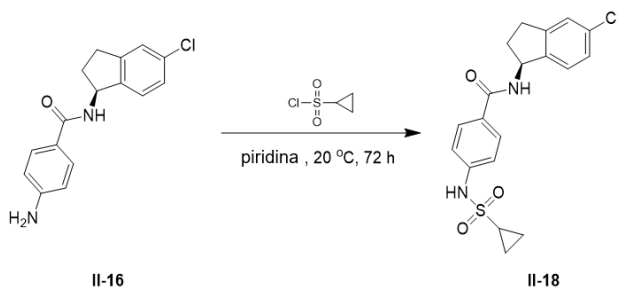


Una mezcla de 4-amino-*N*-[(1*S*)-5-cloroindan-1-il]benzamida (200 mg, 0.7 mmol) y cloruro de etanosulfonilo (448.39 mg, 3.49 mmol) en piridina (20 ml) se agitó a 20 °C durante 72 horas en N₂. La reacción se concentró y se inactivó con solución de NH₄Cl sat. (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 37-67 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (35.3 mg, 0.09 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.89 - 7.74 (m, 3H), 7.32 - 7.14 (m, 6H), 5.56 (q, 1H), 3.13 (q, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.25 (t, 3H).

LCMS R_t = 1.02 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₂₀ClN₂O₃S [M+H]⁺ 379.1, encontrada 379.0.

Ejemplo 56. Síntesis del Compuesto II-18

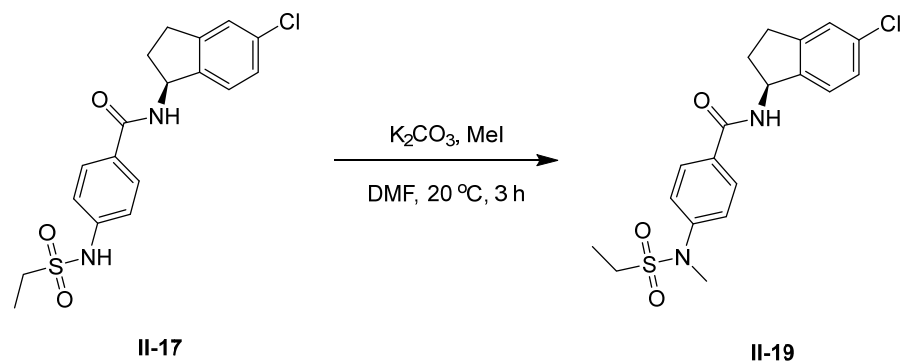


Una mezcla de 4-amino-*N*-[(1*S*)-5-cloroindan-1-il]benzamida (200 mg, 0.7 mmol) y cloruro de ciclopropanosulfonilo (127.47 mg, 0.91 mmol) en piridina (15 ml) se agitó a 20 °C durante 72 horas en N₂. La reacción se concentró y se inactivó con solución de NH₄Cl sat. (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se trituroó en hexano y DCM (5:1, 5 ml) para dar el producto (49.5 mg, 0.13 mmol, 18 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 10.08 (s, 1H), 8.68 (d, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.43 - 7.14 (m, 5H), 5.50 (q, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 1H), 2.92 - 2.79 (m, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 1H), 2.10 - 1.91 (m, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 4H).

LCMS R_t = 1.05 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₉H₂₀ClN₂O₃S [M+H]⁺ 391.1, encontrada 391.0.

Ejemplo 57. Síntesis del Compuesto II-19

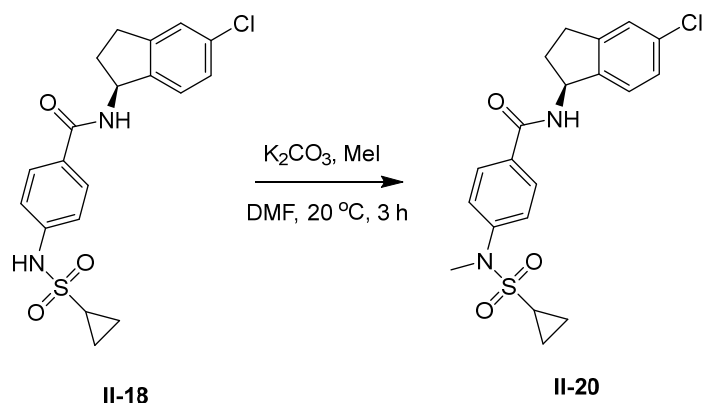


Una mezcla de *N*-[(1*S*)-5-cloroindan-1-il]-4-(etilsulfonilamino)benzamida (220 mg, 0.58 mmol) y K₂CO₃ (160.51 mg, 1.16 mmol) y MeI (247.26 mg, 1.74 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 20°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 μ m) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 48-78 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (119.2 mg, 0.31 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_{H} = 7.83 (dd, 2H), 7.47 (dd, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.10 (q, 2H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.25 (t, 3H).

LCMS R_t = 1.04 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₉H₂₂ClN₂O₃S [M+H]⁺ 393.1, encontrada 393.0.

Ejemplo 58. Síntesis del Compuesto II-20

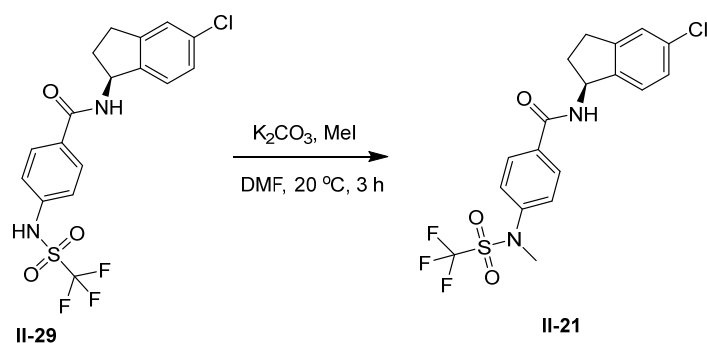


Una mezcla de N-[(1S)-5-cloroindan-1-il]-4-(ciclopropilsulfonilamino)benzamida (150 mg, 0.38 mmol), K_2CO_3 (106.08 mg, 0.77 mmol) y MeI (163.41 mg, 1.15 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se trituró en hexano y DCM (5:1 5 ml) para dar el producto (146.5 mg, 0.36 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ_H = 7.83 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 5.57 (q, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.43 (m, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.00 - 0.83 (m, 4H).

LCMS R_t = 1.05 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{20}H_{22}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$ 405.1, encontrada 405.0.

Ejemplo 59. Síntesis del Compuesto II-21

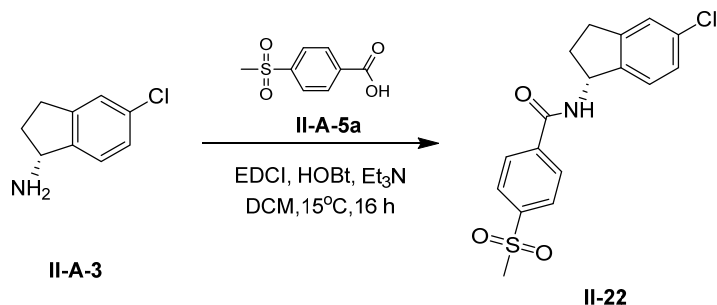


Una mezcla de *N*-[(1*S*)-5-cloroindan-1-il]-4-(trifluorometilsulfonilamino)benzamida (250 mg, 0.60 mmol) y K₂CO₃ (165 mg, 1.19 mmol) y MeI (254.18 mg, 1.79 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 55-85 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (65.9 mg, 0.15 mmol, 25 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.89 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 3H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.96 - 2.83 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.27 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₇ClF₃N₂O₃S [M+H]⁺ 433.1, encontrada 432.8.

Ejemplo 60. Síntesis del Compuesto II-22

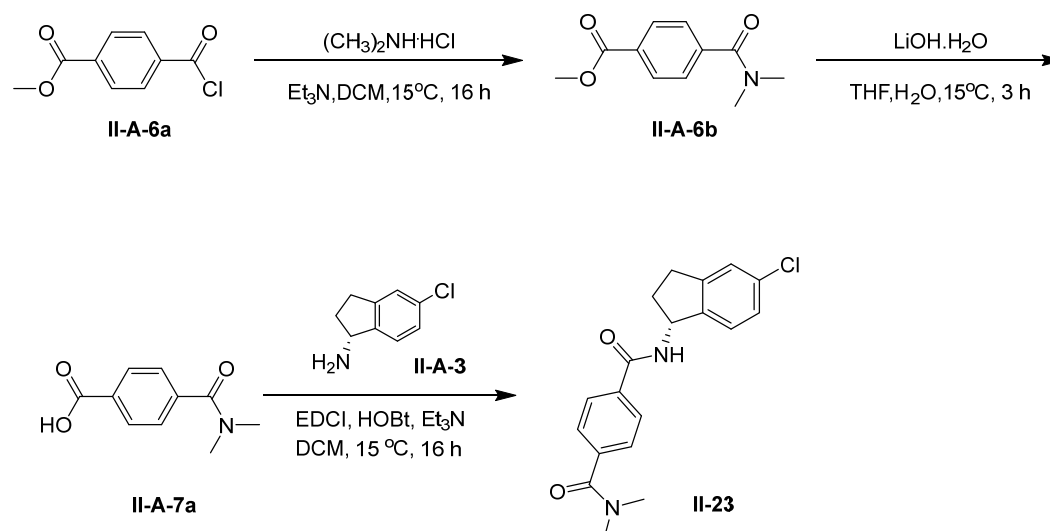


A una mezcla de (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (50 mg, 0.30 mmol) y HOBT (80.61 mg, 0.60 mmol) y Et₃N (0.21 ml, 1.49 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) se añadió EDCI (114.35 mg, 0.60 mmol) y ácido 4-metilsulfonilbenzoico (71.66 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con solución de NH₄Cl sat. (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 32-62 % de B durante 7 minutos) para dar el producto (13.7 mg, 0.04 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 8.03 - 7.97 (m, 4H), 7.49 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.58 (q, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.12 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₇ClNO₃S [M+H]⁺ 350.1, encontrada 349.9.

Ejemplo 61. Síntesis del Compuesto II-23



Síntesis de II-A-6b: Una mezcla de clorhidrato de *N*-metilmetanamina (500 mg, 6.13 mmol) y Et₃N (2.55 ml, 18.4 mmol) y 4-clorocarbonilbenzoato de metilo (1826.71 mg, 9.2 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con solución de NH₄Cl (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 30 % a 60 %) para dar el producto (1100 mg, 4.70 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS R_t = 0.65 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₁₁H₁₃NO₃ [M+H]⁺ 208.1, encontrada 207.9.

Síntesis de II-A-7a: Una mezcla de 4-(dimetilcarbamoyl)benzoato de metilo (500 mg, 2.41 mmol) y LiOH·H₂O (202.48 mg, 4.83 mmol) en THF (8 ml) y agua (4 ml) se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase

orgánica combinada se concentró para dar el producto crudo (518 mg, 2.45 mmol) como un sólido.

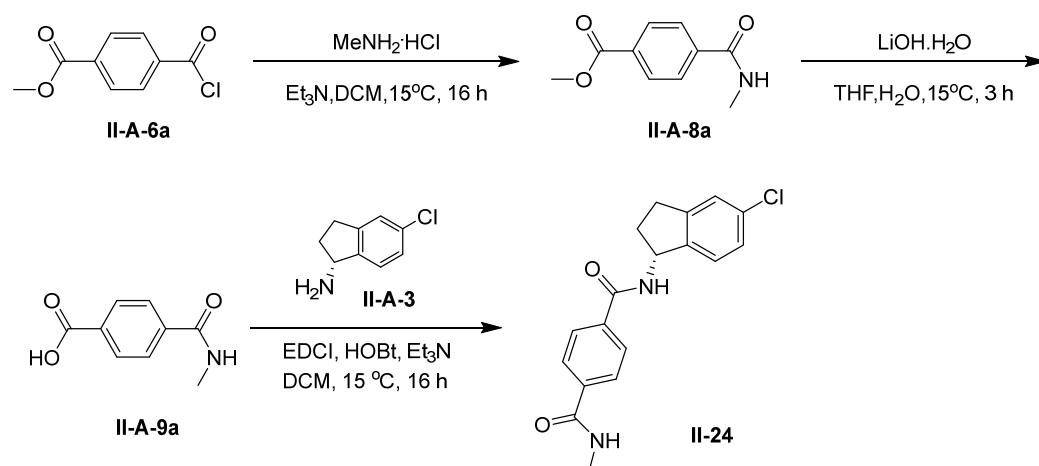
LCMS R_t = 0.87 min en cromatografía de 2 min, 0-60AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{12}NO_3$ $[M+H]^+$ 194.1, encontrada 193.8.

Síntesis del Compuesto II-23: A una mezcla de ácido 4-(dimetilcarbamoyl)benzoico (80.67 mg, 0.42 mmol) y HOBT (112.85 mg, 0.84 mmol) y Et_3N (0.29 ml, 2.09 mmol) en DCM (5 ml) se añadió EDCI (120.07 mg, 0.63 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (70 mg, 0.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con NH_4Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 μ m) A = H_2O (0.05 % de NH_4OH) y B = CH_3CN ; 39-69 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (13.7 mg, 0.04 mmol, 10 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ_H = 7.85 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.58 (q, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 4H), 2.96 - 2.81 (m, 4H), 2.64 - 2.50 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.15 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{19}H_{20}ClN_2O_2$ $[M+H]^+$ 343.1, encontrada 343.0.

Ejemplo 62. Síntesis del Compuesto II-24



Síntesis de **II-A-8a**: Una mezcla de clorhidrato de metanamina (500 mg, 7.41 mmol) y Et₃N (3.07 ml, 22.22 mmol) y 4-clorocarbonilbenzoato de metilo (2.21 g, 11.11 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con solución de NH₄Cl (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 30 % a 60 %) para dar el producto (712 mg, 3.69 mmol, 50 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS R_t = 0.60 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₁₀H₁₂NO₃ [M+H]⁺ 194.1, encontrada 193.9.

Síntesis de **II-A-9a**: Una mezcla de 4-(metilcarbamoil)benzoato de metilo (500 mg, 2.59 mmol) y LiOH·H₂O (217.18 mg, 5.18 mmol) en THF (4 ml) y agua (2 ml) se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N (5 ml) y se diluyó con H₂O (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se concentró para dar el producto crudo (606 mg, 3.38 mmol) como un sólido.

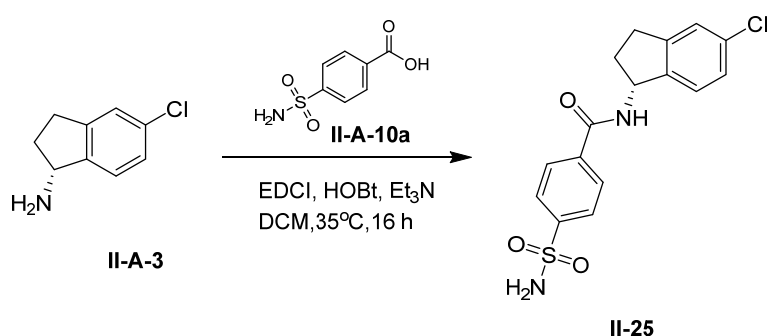
LCMS R_t = 0.81 min en cromatografía de 2 min, 0-60AB, MS ESI calc. para C₉H₉NO₃ [M+H]⁺ 180.1, encontrada 179.9.

Síntesis de **II-24**: A una mezcla de (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (100 mg, 0.6 mmol) y HOBt (161.21 mg, 1.19 mmol) y Et₃N (0.41 ml, 2.98 mmol) en DCM (5 ml) se añadió EDCI (171.53 mg, 0.89 mmol) y ácido 4-(metilcarbamoil)benzoico (106.88 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con NH₄Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 35-65 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (8.8 mg, 0.03 mmol, 4 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 8.89 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 - 7.80 (m, 4H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 5.52 (q, 1H), 3.07 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 1H), 2.79 (d, 3H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.09 - 1.95 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.09 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₈ClN₂O₂ [M+H]⁺ 329.1, encontrada 329.1.

Ejemplo 63. Síntesis del Compuesto II-25

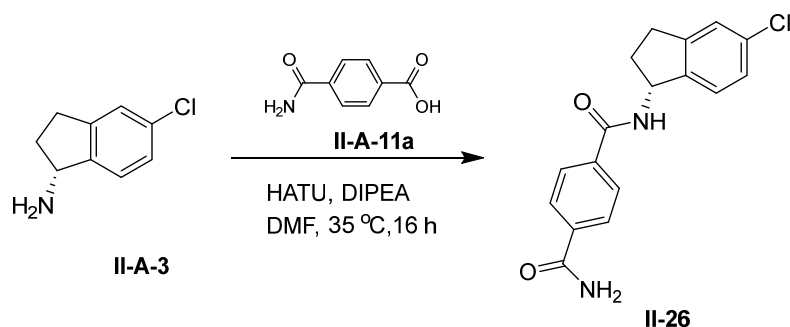


A una mezcla de ácido 4-sulfamoilbenzoico (72.01 mg, 0.36 mmol) y HOBT (80.61 mg, 0.60 mmol) y Et₃N (0.21 ml, 1.49 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió EDCI (114.35 mg, 0.60 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (50 mg, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con solución de NH₄Cl (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 μ m) A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 40-50 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (20.6 mg, 58.6 μ mol, 20 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_{H} = 7.98 - 7.91 (m, 4H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.74 (s, 2H), 5.58 (q, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.11 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₆ClN₂O₃S [M+H]⁺ 351.0, encontrada 351.1.

Ejemplo 64. Síntesis del Compuesto II-26

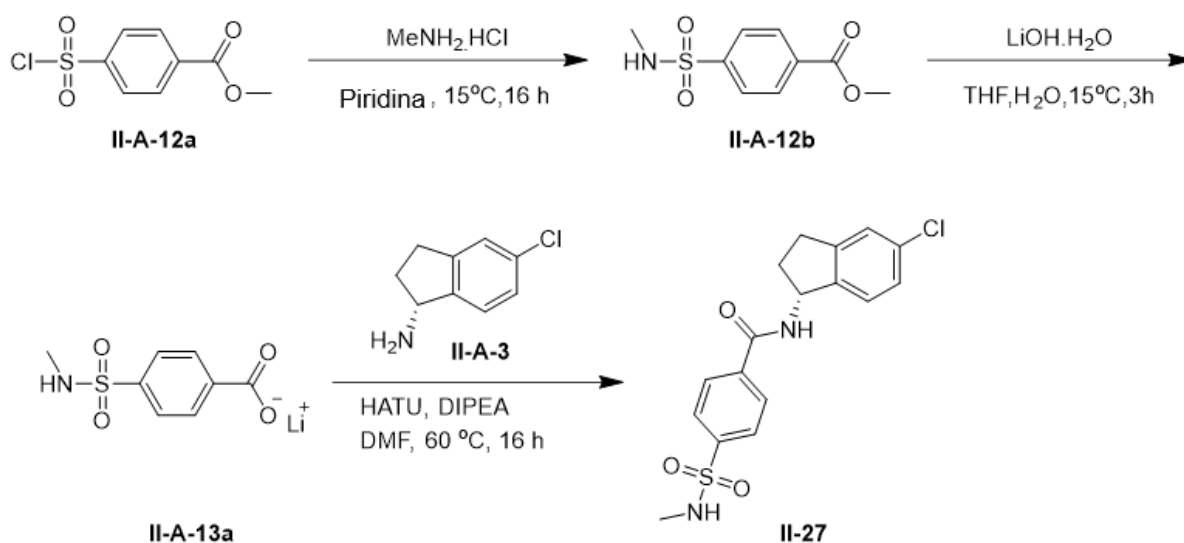


A una mezcla de ácido 4-carbamoilbenzoico (75.86 mg, 0.46 mmol) y DIPEA (0.22 ml, 1.25 mmol) y HATU (317.54 mg, 0.84 mmol) en DMF (3 ml) se añadió (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (70 mg, 0.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con solución de NH₄Cl (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 33-53 % de B durante 7 minutos) para dar el producto (7.6 mg, 24.0 µmol, 6 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 8.95-8.82 (m, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.02-7.88 (m, 4H), 7.48 (br s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32-7.22 (m, 2H), 5.52 (q, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.46 - 2.42 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.07 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₆ClN₂O₂ [M+H]⁺ 315.1, encontrada 314.9.

Ejemplo 65. Síntesis del Compuesto II-27



Síntesis de II-A-12b: Una mezcla de clorhidrato de metanamina (500 mg, 7.41 mmol) y 4-clorosulfonilbenzoato de metilo (2606.56 mg, 11.11 mmol) en piridina (10 ml) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La reacción se concentró y acidificó con HCl 1 M hasta pH~7 y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (80 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (80 ml) y salmuera (80 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1600 mg, 6.35 mmol) como un sólido.

LCMS R_t = 0.65 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₉H₁₂NO₄S [M+H]⁺ 230.0, encontrada 229.9.

Síntesis de II-A-13a: Una mezcla de 4-(metilsulfamoil)benzoato de metilo (500 mg, 2.18 mmol) y LiOH.H₂O (183.03 mg, 4.36 mmol) en THF (8 ml) y agua (4 ml) se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (488 mg, 2.08 mmol) como un sólido, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

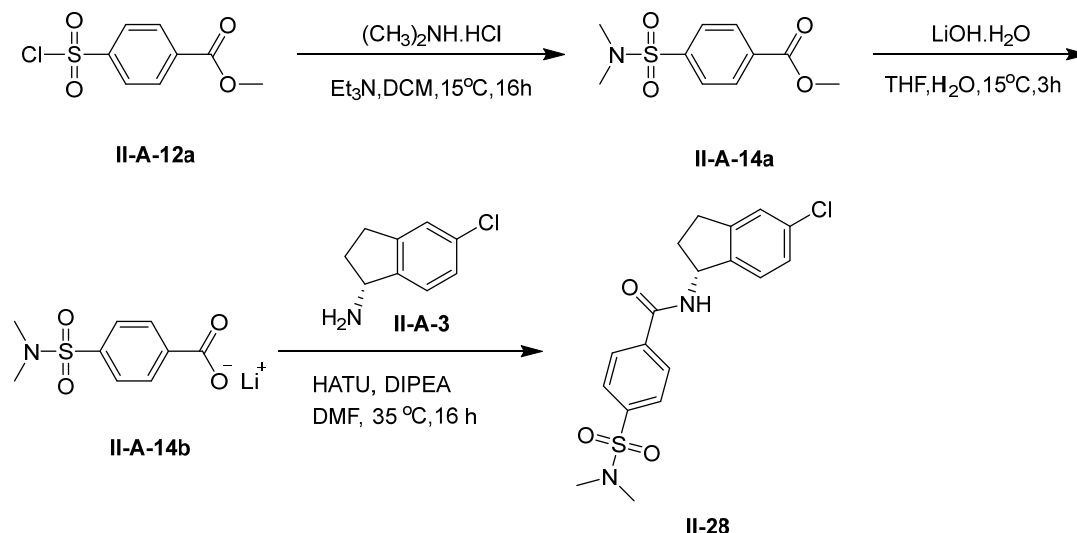
LCMS R_t = 0.87 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₈H₁₀NO₄S [M+H]⁺ 216.0, encontrada 215.8.

Síntesis de II-27: A una mezcla de (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (100 mg, 0.60 mmol) y DIPEA (0.31 ml, 1.79 mmol) y HATU (453.63 mg, 1.19 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 4-(metilsulfamoi)benzoato de litio (141.23 mg, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con NH₄Cl sat. (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 35-55 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (26.6 mg, 73.0 µmol, 12 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.98 (dd, 2H), 7.88 (dd, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.58 (q, 1H), 5.53 - 5.47 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.62 - 2.54 (m, 1H), 2.51 (d, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.20 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₈ClN₂O₃S [M+H]⁺ 365.1, encontrada 364.9.

Ejemplo 66. Síntesis del Compuesto II-28



Síntesis de II-A-14a: Una mezcla de clorhidrato de *N*-metilmetanamina (500 mg, 6.13 mmol) y Et₃N (2.55 ml, 18.4 mmol) y 4-clorosulfonilbenzoato de metilo (2158.39 mg, 9.2 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó con NH₄Cl sat. (10 ml) y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml x

2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (1700 mg, 5.7 mmol).

LCMS R_t = 0.73 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₁₀H₁₄NO₄S [M+H]⁺ 244.1, encontrada 243.9.

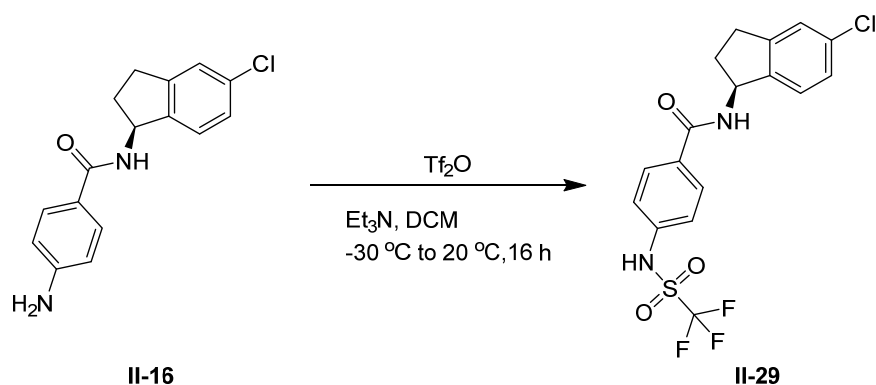
Síntesis de II-A-14b: Una mezcla de 4-(dimetilsulfamoil)benzoato de metilo (500 mg, 2.06 mmol) y LiOH.H₂O (172.48 mg, 4.11 mmol) en THF (8 ml) y agua (4 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró para dar el producto crudo (510 mg, 2.05 mmol) como un sólido.

Síntesis de II-28: A una mezcla de (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (100 mg, 0.60 mmol) y DIPEA (0.31 ml, 1.79 mmol) y HATU (453.63 mg, 1.19 mmol) en DMF (5 ml) se añadió 4-(dimetilsulfamoil)benzoato de litio (150.43 mg, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con solución de solución de NH₄Cl (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 35-65 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (74.0 mg, 0.19 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 8.01 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 5.58 (q, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.25 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₂₀ClN₂O₃S [M+H]⁺ 379.1, encontrada 379.0.

Ejemplo 67. Síntesis del Compuesto II-29

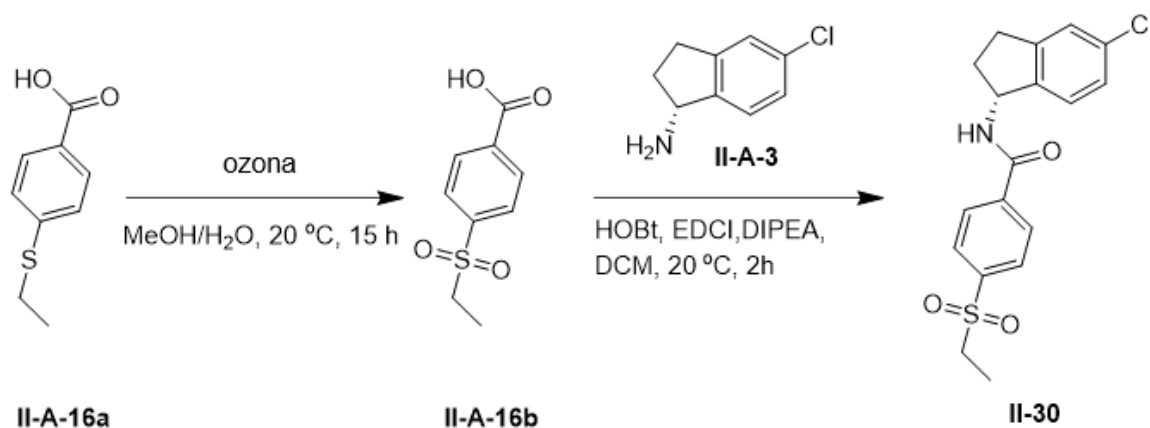


Una mezcla de 4-amino-*N*-[(1*S*)-5-cloroindan-1-il]benzamida (140 mg, 0.49 mmol) y Et₃N (0.1 ml, 0.73 mmol) y Tf₂O (165.29 mg, 0.59 mmol) en DCM (8 ml) se agitó a -30 °C durante 1 hora en N₂. Después, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se concentró y se inactivó con solución de NH₄Cl (25 ml). La mezcla se extrajo con DCM (25 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (25 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Xtimate (150 mm x 25 mm, 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 33-63 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (17.2 mg, 0.04 mmol, 8 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.83 (dd, 2H), 7.40 - 7.23 (m, 5H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.05 - 1.99 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.26 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₅ClF₃N₂O₃S [M+H]⁺ 419.0, encontrada 418.9.

Ejemplo 68. Síntesis del Compuesto II-30



Síntesis de II-A-16b: A una mezcla de ácido 4-etilsulfanilbenzoico (100 mg, 0.55 mmol) en metanol (3 ml) se añadió oxona (673.44 mg, 1.1 mmol) en agua (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 horas. El metanol se evaporó al vacío y la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto (90 mg, 0.42 mmol) como un sólido.

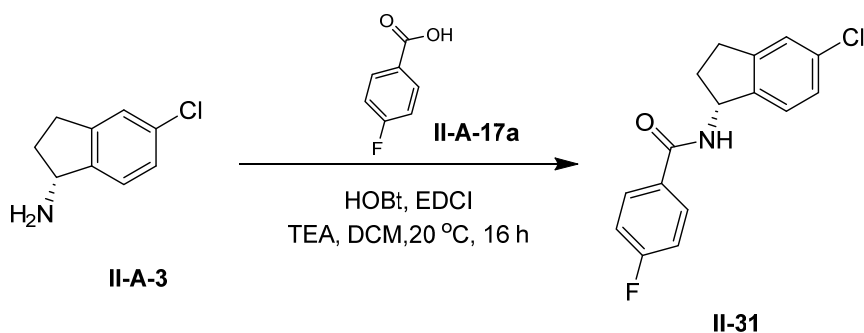
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.31 (d, 2H), 8.05 (d, 2H), 3.18 (q, 2H), 1.31 (t, 3H).

Síntesis de II-30: A una mezcla de (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (75.12 mg, 0.45 mmol) y HOBt (75.69 mg, 0.56 mmol) y EDCI (85.9 mg, 0.45 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIPEA (0.2 ml, 1.12 mmol) y ácido 4-etilsulfonilbenzoico (80 mg, 0.37 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 5 µm, A = agua (0.05 % de NH₄OH v/v) y B = CH₃CN; 31-61 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (25.0 mg, 68.8 µmol, 18 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.03 - 7.82 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.36 (d, 1H), 5.68 (q, 1H), 3.14 (q, 2H), 3.10 - 3.10 (m, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.28 (t, 3H).

LCMS R_t = 1.19 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₉ClNO₃S [M+H]⁺364.1, encontrada 364.0.

Ejemplo 69. Síntesis del Compuesto II-31

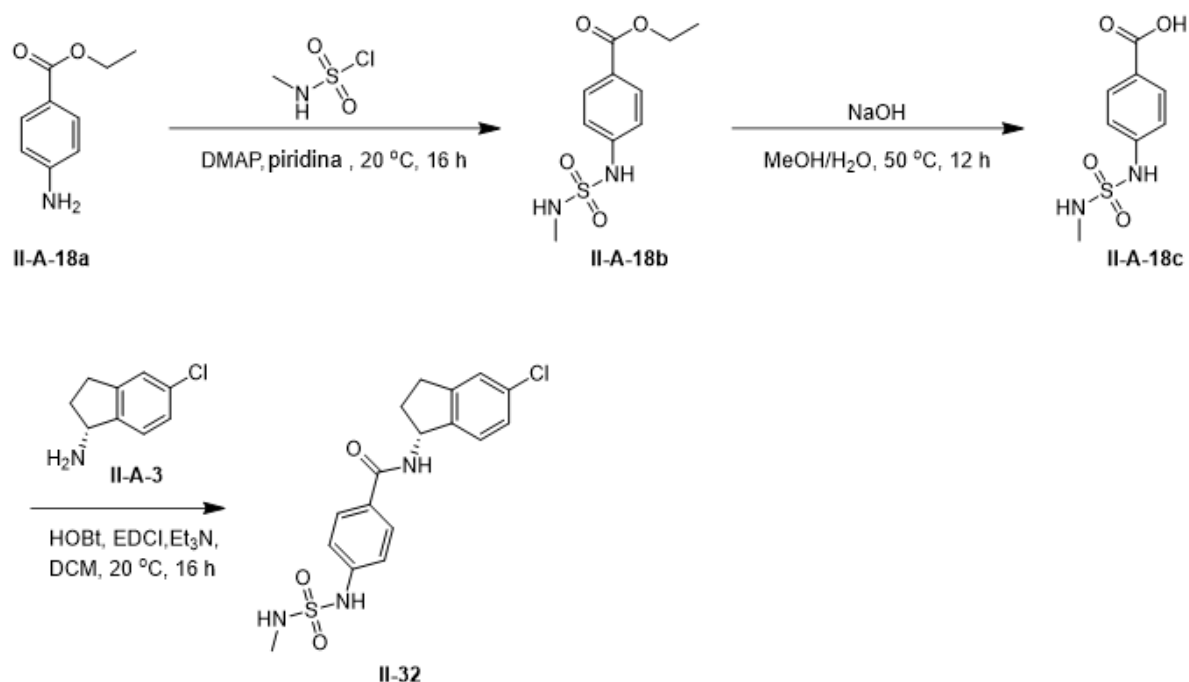


Una mezcla de (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (200 mg, 1.19 mmol) y ácido 4-fluorobenzoico (167.16 mg, 1.19 mmol) y HOBT (322.43 mg, 2.39 mmol) y EDCI (343.06 mg, 1.79 mmol) y TEA (603.61 mg, 5.97 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Kromasil (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 53-83 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (160.6 mg, 0.55 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.91 - 7.83 (m, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 5.55 (q, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H)

LCMS R_t = 1.28 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₄ClFNO [M+H]⁺290.1, encontrada 289.9.

Ejemplo 70. Síntesis del Compuesto II-32



Síntesis de **II-A-18b**: A una mezcla de 4-aminobenzoato de etilo (1 g, 6.05 mmol) y DMAP (1.11 g, 9.08 mmol) en piridina (20 ml) se añadió cloruro de N-metilsulfamoilo (1.18 g, 9.08 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas en N₂. La mezcla se concentró y se diluyó con H₂O (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se trituró en EtOAc (5 ml) para dar el producto (1100 mg, 4.12 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS R_t = 0.69 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₁₀H₁₅N₂O₄S [M+H]⁺ 259.1, encontrada 259.0.

Síntesis de **II-A-18c**: A una solución de 4-(metilsulfamoilamino)benzoato de etilo (400 mg, 1.55 mmol) en metanol (10 ml) se añadió lentamente una solución de NaOH (247.78 mg, 6.19 mmol) en agua (10 ml). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. Se añadió HCl 1 N (30 ml) para ajustar a pH 2. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (320 mg, 1.39 mmol) como un sólido.

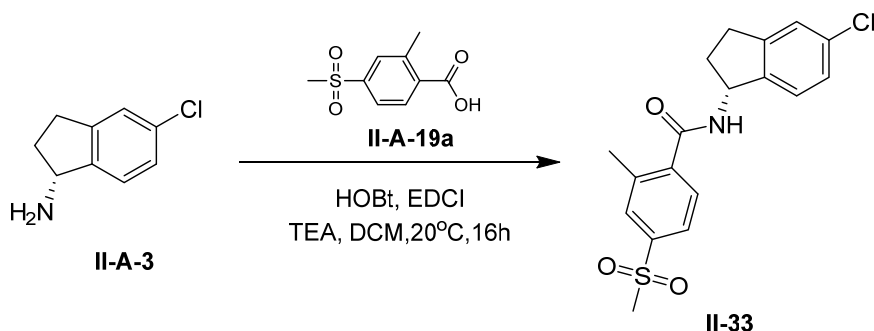
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_{H} = 12.65 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.62 - 7.48 (m, 1H), 7.21 (d, 2H), 2.44 (d, 3H)

Síntesis de **II-32**: Una mezcla de ácido 4-(metilsulfamoiilamino)benzoico (123.61 mg, 0.54 mmol) y HOBt (161.21 mg, 1.19 mmol) y Et₃N (0.25 ml, 1.79 mmol) y EDCI (171.53 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (100 mg, 0.6 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas en N₂. La mezcla se inactivó con NH₄Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 μ m) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 40-70 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (11.4 mg, 0.03 mmol, 5 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_{H} = 7.94 (br s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 4H), 5.65-5.52 (m, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 4H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

LCMS R_{t} = 1.14 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₉ClN₃O₃S [M+H]⁺ 380.1, encontrada 380.0.

Ejemplo 71. Síntesis del Compuesto **II-33**



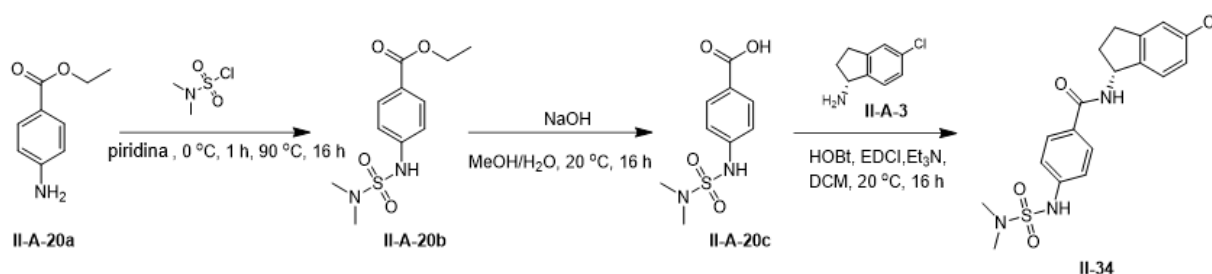
Una mezcla de (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (78.25 mg, 0.47 mmol), ácido 2-metil-4-metilsulfonil-benzoico (100 mg, 0.47 mmol) y HOBt (126.15 mg, 0.93 mmol) y EDCI (134.22 mg, 0.70 mmol) y TEA (236.16 mg, 2.33 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se

purificó por **HPLC** preparativa (Kromasil (150 mm x 30 mm, 5 μ m) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 45-75 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (73.0 mg, 0.20 mmol, 43 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ _H = 8.88 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.29 - 7.25 (m, 1H), 5.47 (q, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.50- 2.40 (m, 4H), 2.01 - 1.89 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.17 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₉ClNO₃S [M+H]⁺364.1, encontrada 363.9.

Ejemplo 72. Síntesis del Compuesto II-34



Síntesis de II-A-20b: A una mezcla de 4-aminobenzoato de etilo (500 mg, 3.03 mmol) en piridina (20 ml) se añadió cloruro de *N,N*-dimetilsulfamoilo (1303.86 mg, 9.08 mmol) a 0 °C durante 1 hora. Después, la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 horas en N₂. La mezcla se concentró y se diluyó con H₂O (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 μ m) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 35-65 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (500 mg, 1.84 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS R_t = 0.75 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₁₁H₁₇N₂O₄S [M+H]⁺ 273.1, encontrada 273.2.

Síntesis de II-A-20c: A una solución de NaOH (88.13 mg, 2.2 mmol) en agua (10 ml) se añadió 4-(dimetilsulfamoilamino)benzoato de etilo (150 mg, 0.55 mmol) en MeOH (10 ml) a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se

concentró y se añadió agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 N (20 ml x 4) y agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (105 mg, 0.41 mmol) como un sólido, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

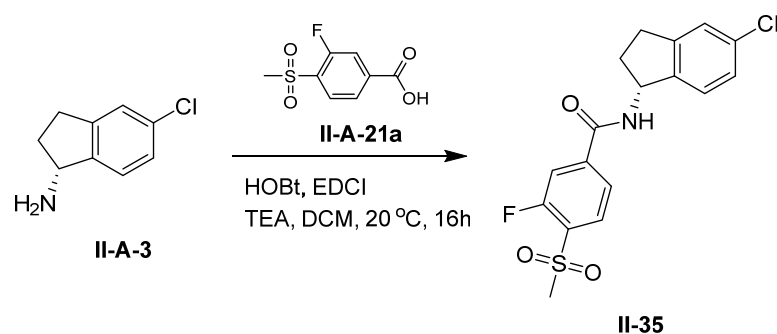
LCMS R_t = 0.55 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₉H₁₃N₂O₄S [M+H]⁺ 245.1, encontrada 244.9.

Síntesis del Compuesto II-34: Una mezcla de ácido 4-(dimetilsulfamoilamino)benzoico (118.03 mg, 0.48 mmol) y HOBt (145.09 mg, 1.07 mmol) y Et₃N (0.22 ml, 1.61 mmol) y EDCI (154.38 mg, 0.81 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (90 mg, 0.54 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas en N₂. La reacción se inactivó con NH₄Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 40-70 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (86.5 mg, 0.22 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.91 (br s, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 4H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.55 (q, 1H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.19 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₂₁ClN₃O₃S [M+H]⁺ 394.1, encontrada 394.0.

Ejemplo 73. Síntesis del Compuesto II-35

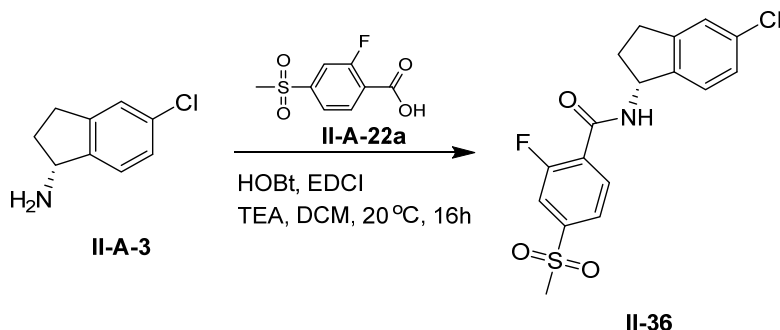


Una mezcla de (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (76.83 mg, 0.46 mmol), ácido 3-fluoro-4-metilsulfonilbenzoico (100 mg, 0.46 mmol) y HOBt (123.86 mg, 0.92 mmol) y EDCI (131.78 mg, 0.69 mmol) y TEA (231.87 mg, 2.29 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se diluyó con H₂O (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Kromasil (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 46-76 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (60.0 mg, 0.16 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 9.11 (d, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 5.51 (q, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.19 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₆ClFNO₃S [M+H]⁺ 368.0, encontrada 368.0.

Ejemplo 74. Síntesis del Compuesto II-36

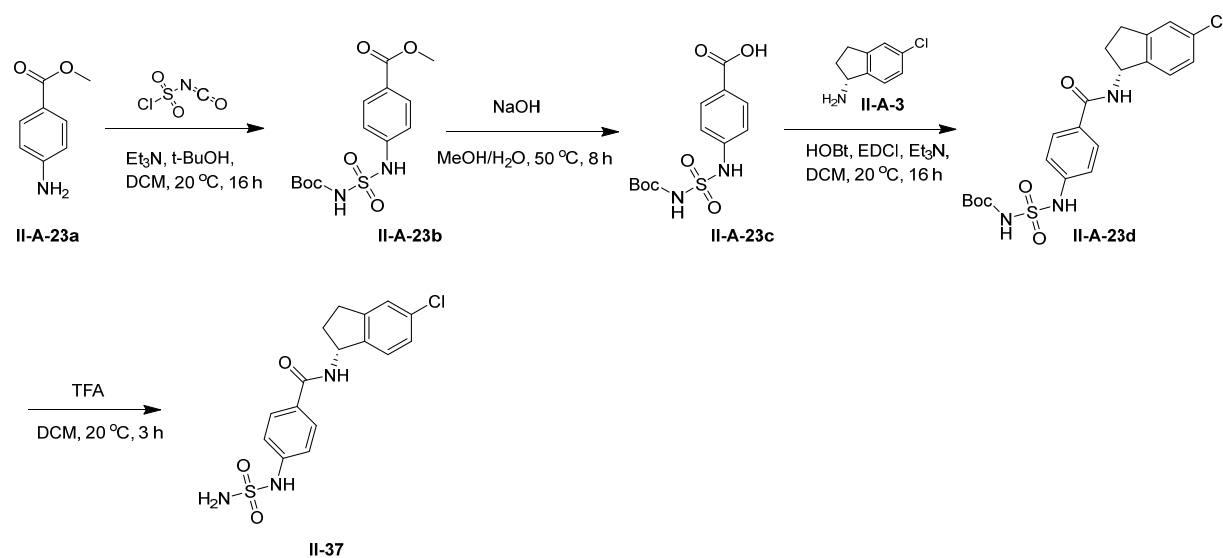


Una mezcla de (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (76.83 mg, 0.46 mmol), ácido 2-fluoro-4-metilsulfonilbenzoico (100 mg, 0.46 mmol) y HOBt (123.86 mg, 0.92 mmol) y EDCI (131.78 mg, 0.69 mmol) y TEA (231.87 mg, 2.29 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Kromasil (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 45-75 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (56.2 mg, 0.15 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ_H = 7.94 - 7.78 (m, 3H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 5.59 (t, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.18 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₆ClFNO₃S [M+H]⁺368.0, encontrada 368.0.

Ejemplo 75. Síntesis del Compuesto II-37



Síntesis de II-A-23b: A una solución de CSI (500 mg, 3.53 mmol) y t-BuOH (261.85 mg, 3.53 mmol) en DCM (20 ml) se añadió 4-aminobenzoato de metilo (534.01 mg, 3.53 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con solución de NH₄Cl (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (780 mg, 1.39 mmol) como un sólido.

LCMS R_t = 2.04 min en cromatografía de 4 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₃H₁₈N₂O₆SNa [M +Na]⁺ 353.1, encontrada 352.9.

Síntesis de II-A-23c: A una solución de 4-(terc-butoxisulfamoilamino)benzoato de metilo (550 mg, 1.82 mmol) en metanol (10 ml) y agua (10 ml) se añadió NaOH (218.29 mg, 5.46 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 8 h. La mezcla se diluyó con solución de solución de NH₄Cl (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La fase acuosa se concentró, después la

mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2) para dar el producto crudo (400 mg, 1.38 mmol) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 12.65 (br s, 1H), 11.52 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 1.31 (s, 9H).

Síntesis de II-A-23d: Una mezcla de ácido 4-(terc-butoxicarbonilsulfamoilamino)benzoico (400 mg, 1.26 mmol) y HOBt (341.74 mg, 2.53 mmol) y Et₃N (0.52 ml, 3.79 mmol) y EDCI (363.61 mg, 1.9 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (211.98 mg, 1.26 mmol) en DCM (30 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas en N₂. La reacción se inactivó con NH₄Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se trituroó en DCM (1 ml) para dar el producto (180 mg, 0.39 mmol, 31 % de rendimiento) como un sólido.

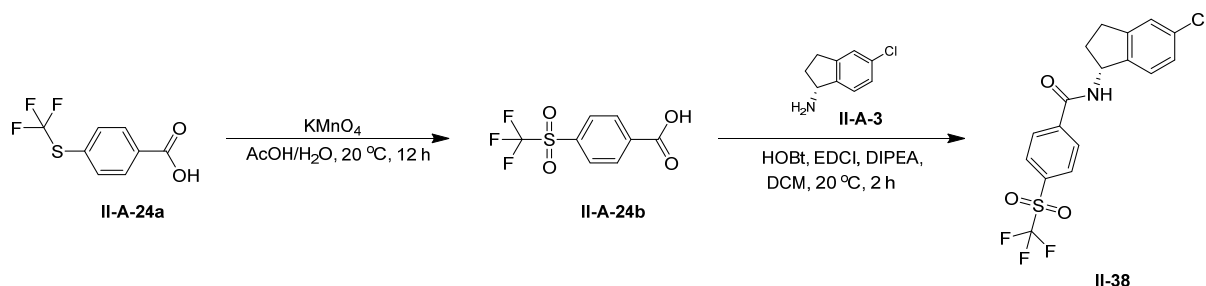
LCMS R_t = 0.88 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₂₁H₂₅ClN₃O₅S [M+H]⁺ 466.1, encontrada 466.2.

Síntesis de II-37: A una solución de *N*-[[4-[[[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]carbamoil]fenil]sulfamoil]carbamato terc-butilo (60 mg, 0.13 mmol) en DCM (15 ml) se añadió TFA (5 ml, 20 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con solución de Na₂CO₃ (15 ml) y se concentró. La mezcla se extrajo con DCM (15 ml x 2) y la capa orgánica se concentró. El producto crudo se trituroó con DCM (1 ml) para dar el producto (36.4 mg, 0.1 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.31 - 7.17 (m, 6H), 5.63 (s, 2H), 5.56 (q, 1H), 3.09 - 2.96 (m, 1H), 2.95 - 2.82 (m, 1H), 2.61 - 2.49 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.07 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₇ClN₃O₃S [M+H]⁺ 366.1, encontrada 366.0.

Ejemplo 76. Síntesis del Compuesto II-38



Síntesis de II-A-24b: Una mezcla de KMnO_4 (2000 mg, 12.66 mmol) y ácido 4-(trifluorometilsulfanil)benzoico (500 mg, 2.25 mmol) en ácido acético (15 ml) y agua (5 ml) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto (500 mg, 1.97 mmol) como un sólido.

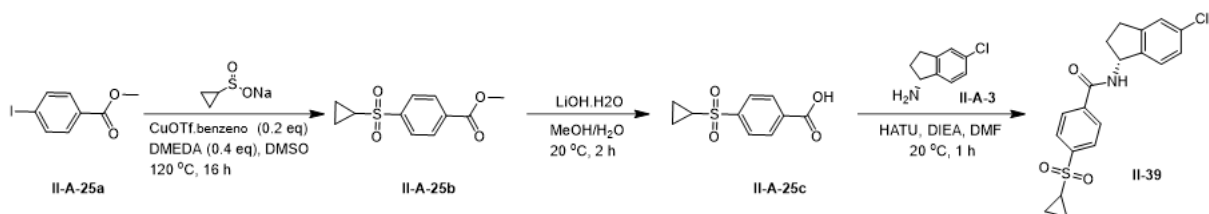
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ_{H} = 8.37 (d, 2H), 8.20 (d, 2H).

Síntesis de II-38: A una mezcla de DIPEA (0.31 ml, 1.79 mmol) y ácido 4-(trifluorometilsulfonil)benzoico (151.62 mg, 0.60 mmol) y HOBt (161.21 mg, 1.19 mmol) en DCM (3 ml) se añadió EDCI (171.53 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (100 mg, 0.60 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 30 %) para dar el producto (59.9 mg, 145.6 μmol , 24 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 8.16 - 8.10 (m, 2H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.29 - 7.27 (m, 2H), 7.24 - 7.20 (m, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.67 (q, 1H), 3.11 - 3.01 (m, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.32 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{ClF}_3\text{NO}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 404.0, encontrada 404.0.

Ejemplo 77. Síntesis del Compuesto II-39



Síntesis de II-A-25b: Una mezcla de 4-yodobenzoato de metilo (750 mg, 2.86 mmol) y ciclopropilsulfiniloxisodio (440.07 mg, 3.43 mmol) y complejo de benceno trifluorometanosulfonato de cobre (I) (144.06 mg, 0.57 mmol) y *N,N*-dimetiletano-1,2-diamina (100.92 mg, 1.14 mmol) en DMSO (5 ml) se agitó a 120 °C en N₂ durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H₂O (30 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 x 2 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 15 % a 30 %) para dar el producto (480 mg, 1.99 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.22 (dd, 2H), 7.98 (dd, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.56-2.43 (m, 1H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.12 - 1.03 (m, 2H).

Síntesis de II-A-25c: A una solución de 4-ciclopropilsulfonilbenzoato de metilo (80 mg, 0.33 mmol) en metanol (2 ml) y agua (2 ml) se añadió LiOH.H₂O (41.91 mg, 1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió HCl acuoso 1 N (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (75 mg, 331.5 μmol) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 13.50 (br s, 1H), 8.17 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 1.19 - 1.03 (m, 4H).

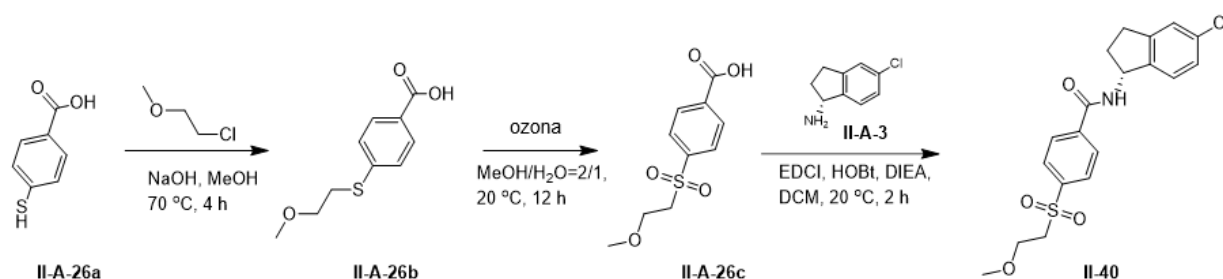
Síntesis del Compuesto II-39: Una mezcla de ácido 4-ciclopropilsulfonilbenzoico (75 mg, 0.33 mmol) y HATU (252.09 mg, 0.66 mmol) y DIPEA (0.17 ml, 0.99 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (55.57 mg, 0.33 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó con

Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 % a 10 % a 30 %) para dar el producto (72.0 mg, 191.4 μmol, 58 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 8.02 - 7.98 (m, 2H), 7.98 - 7.93 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 5.57 (q, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 2H), 1.08 - 1.01 (m, 2H).

LCMS R_t = 1.22 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₉H₁₉ClNO₃S [M+H]⁺376.1, encontrada 376.0.

Ejemplo 78. Síntesis del Compuesto II-40



Síntesis de II-A-26b: A una mezcla de ácido 4-sulfanilbenzoico (140 mg, 0.91 mmol) en metanol (3 ml) se añadió NaOH (108.96 mg, 2.72 mmol) y 1-cloro-2-metoxietano (171.68 mg, 1.82 mmol) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó por adición de HCl 1 M (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto (140 mg, 659.5 μmol) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 12.88 (br s, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 5H).

Síntesis de II-A-26c: Una mezcla de oxona (2081.41 mg, 3.39 mmol) y ácido 4-(2-metoxietilsulfanil)benzoico (120 mg, 0.57 mmol) en agua (4 ml) y metanol (6 ml) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la capa

acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 M (20 ml) y agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto (140 mg, 573.2 μmol) como un sólido.

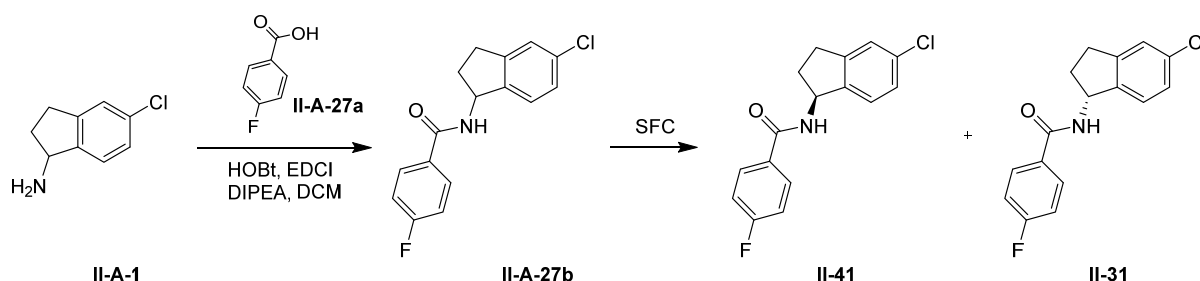
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 13.55 (br s, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 3.70 - 3.60 (m, 4H), 3.06 (s, 3H).

Síntesis de II-40: A una mezcla de HOBt (14.51 mg, 0.11 mmol) y EDCI (18.87 mg, 0.10 mmol) y ácido 4-(2-metoxietilsulfonil)benzoico (24.04 mg, 0.10 mmol) en DCM (6 ml) se añadió DIPEA (0.05 ml, 0.27 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (15 mg, 0.09 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 M (10 ml) y agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Waters Xbridge 150 mm x 25 mm, 5 μm), A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃)-ACN y B = CH₃CN; 36-66 % de B durante 7 minutos) para dar el producto (78.6 mg, 197.5 μmol) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 8.02 - 7.92 (m, 4H), 7.54-7.40 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 5.58 (q, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.18 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₉H₂₁ClNO₄S [M+H]⁺ 394.1, encontrada 393.9.

Ejemplo 79. Síntesis de los Compuestos II-41 y II-31



Síntesis de II-A-27b: Una mezcla de ácido 4-fluorobenzoico (83.58 mg, 0.60 mmol) y HOBt (161.21 mg, 1.19 mmol) y EDCI (171.53 mg, 0.89 mmol) y TEA (301.81 mg, 2.98 mmol) y 5-cloroindan-1-amina (100 mg, 0.60 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y la capa acuosa se

extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (110 mg, 0.37 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS R_t = 0.88 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₄CIFNO [M+H]⁺ 290.1, encontrada 290.0.

SFC analítica: (Chiralcel OD-3 150 mm x 4.6 mm I.D., 3 µm, Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (0.05 % de DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y de 40 % a 5 % de B en 0.5 min, mantener 5 % de B durante 1.5 min. Régimen de flujo: 2.5 ml/min, temperatura de la columna: 35°C) mostró dos picos a 3.18 min y 3.81 min.

Síntesis de los Compuestos II-41 y II-31: El producto (110 mg, 0.37 mmol) se purificó por SFC (DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm x 30 mm, 5 µm); A = CO₂ y B = EtOH (0.1 % de NH₃.H₂O); 38 °C; 50 ml/min; 30 % de B; 9 min de corrida; 7 inyecciones) para dar el enantiómero 1, asignado como Compuesto II-31 (32 mg, 0.11 mmol) (R_t del pico 1 = 3.18 min) como un sólido y el enantiómero 2, asignado como Compuesto II-41 (28.0 mg, 0.10 mmol) (R_t del pico 2 = 3.81 min) como un sólido. La estereoquímica se asigna al azar.

Compuesto II-31:

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 5.55 (q, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H)

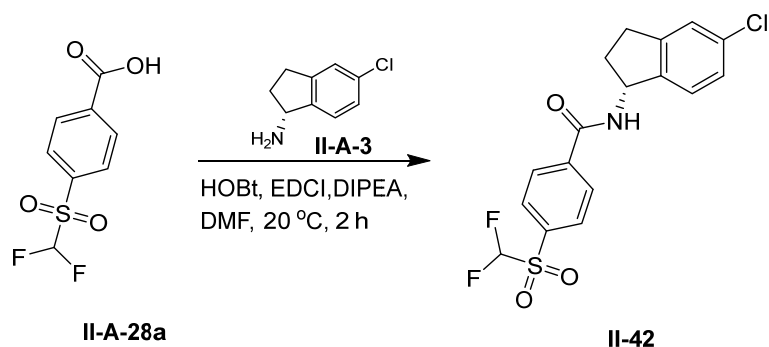
LCMS R_t = 1.28 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₄CIFNO [M+H]⁺ 290.1, encontrada 289.9.

Compuesto II-41:

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 5.55 (q, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H)

LCMS R_t = 1.28 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₄CIFNO [M+H]⁺ 290.1, encontrada 289.9.

Ejemplo 80. Síntesis del Compuesto II-42

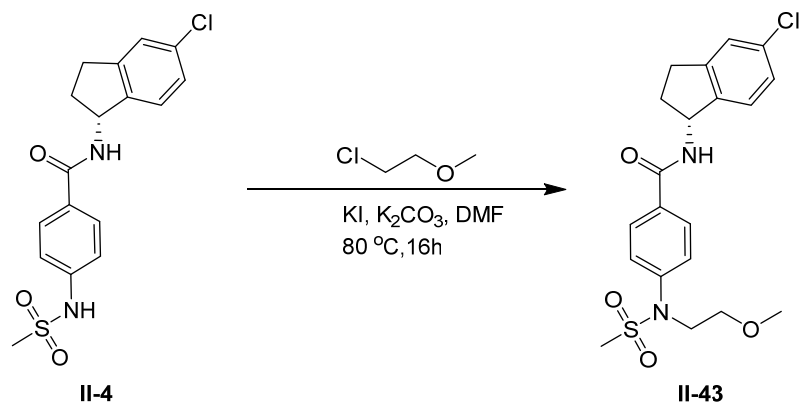


A una mezcla de HOBt (58.04 mg, 0.43 mmol) y EDCI (75.47 mg, 0.39 mmol) y ácido 4-(difluorometilsulfonyl)benzoico (92.99 mg, 0.39 mmol) en DMF (3 ml) se añadió DIPEA (0.19 ml, 1.07 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (60 mg, 0.36 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm, A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 45-75 % de B durante 7 minutos) para dar el producto (56.3 mg, 146.0 µmol, 41 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ_H = 8.11 - 8.01 (m, 4H), 7.58-7.43 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 6.57 (t, 1H), 5.58 (q, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.09 - 1.99 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.24 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₅ClF₂NO₃S [M+H]⁺386.0, encontrada 385.9.

Ejemplo 81. Síntesis del Compuesto II-43

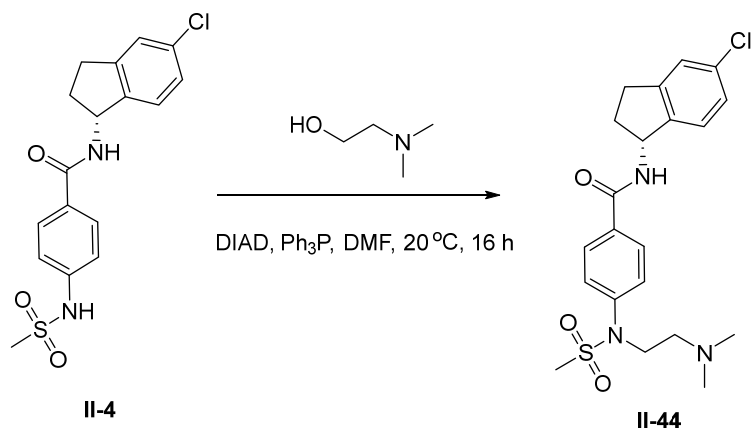


A una mezcla de *N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]-4-(metanosulfonamido)benzamida (100 mg, 0.27 mmol) y 1-cloro-2-metoxi-etano (116.6 mg, 1.23 mmol) y KI (13.65 mg, 0.08 mmol) en DMF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (113.64 mg, 0.82 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó en N₂ a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el residuo. La reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm x 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 39-69 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (65.5 mg, 0.16 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.84 (dd, 2H), 7.43 (dd, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.83 (t, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.60 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.19 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₂₀H₂₄ClN₂O₄S [M+H]⁺ 423.1, encontrada 423.0.

Ejemplo 82. Síntesis del Compuesto II-44



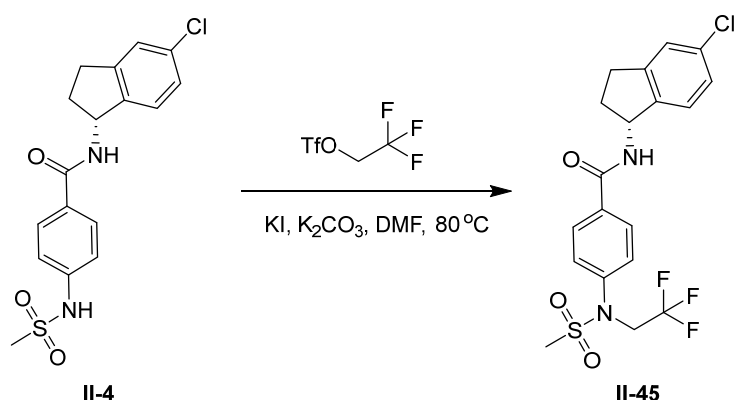
A una mezcla de *N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]-4-(metanosulfonamido)benzamida (100 mg, 0.27 mmol) y 2-(dimetilamino)etanol (73.3 mg, 0.82 mmol) y Ph₃P (143.79 mg, 0.55 mmol) en THF (10 ml) se añadió DIAD (110.85 mg, 0.55 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó en N₂ a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad y se diluyó con H₂O (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄

anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm x 10 μ m) A = H₂O (0.05 % de hidróxido de amonio) y B = CH₃CN; 45-55 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (23.7 mg, 0.05 mmol, 20 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_{H} = 7.86 (dd, 2H), 7.45 (dd, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.57 (q, 1H), 3.76 (t, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.29 (t, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.07 - 1.98 (m, 1H).

LCMS R_t = 0.96 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₂₁H₂₇ClN₃O₃S [M+H]⁺ 436.1, encontrada 436.1.

Ejemplo 83. Síntesis del Compuesto II-45

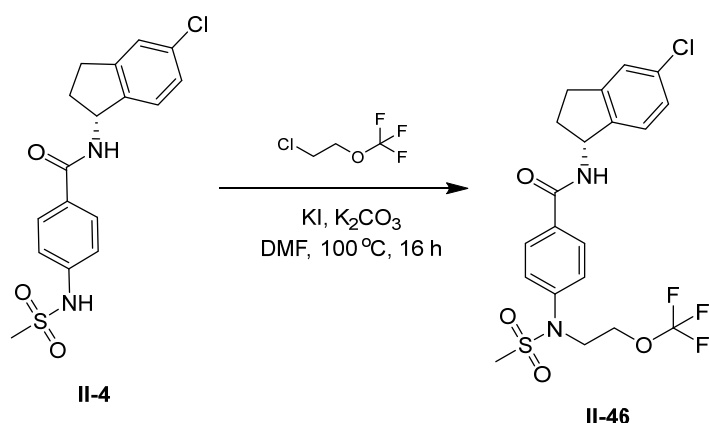


A una mezcla de *N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]-4-(metanosulfonamido)benzamida (100 mg, 0.27 mmol), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (318.08 mg, 1.37 mmol) y KI (22.75 mg, 0.14 mmol) en DMF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (113.64 mg, 0.82 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó en N₂ a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. La reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se trituroó en *i*-Pr₂O (10 ml) para dar el producto (96.3 mg, 0.22 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.89 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 7.38-7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 4.40 (q, 2H), 3.15 - 2.96 (m, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.26 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₉H₁₉ClF₃N₂O₃S [M+H]⁺ 447.1, encontrada 447.1.

Ejemplo 84. Síntesis del Compuesto II-46

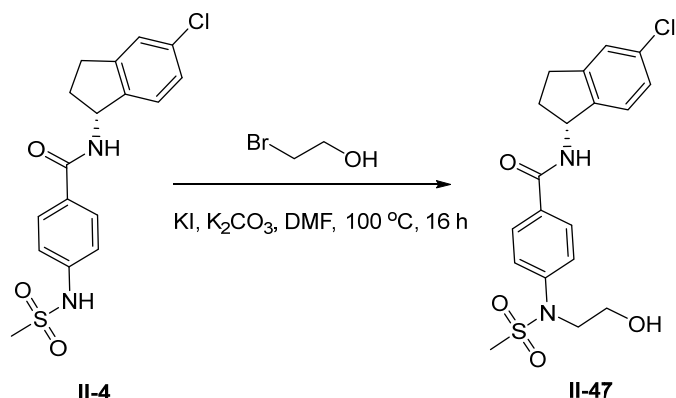


A una mezcla de *N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]-4-(metanosulfonamido)benzamida (60 mg, 0.16 mmol), 1-cloro-2-(trifluorometoxi)etano (109.9 mg, 0.74 mmol) y KI (13.65 mg, 0.08 mmol) en DMF (6 ml) se añadió K₂CO₃ (68.19 mg, 0.49 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó en N₂ a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm x 5 μm) A = H₂O (0.05 % de hidróxido de amonio) y B = CH₃CN; 51-71 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (35.71 mg, 0.07 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.88 (dd, 2H), 7.46 (dd, 2H), 7.38 - 7.25 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 5.57 (q, 1H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.23 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₂₀H₂₁ClF₃N₂O₄S [M+H]⁺ 477.1, encontrada 477.0.

Ejemplo 85. Síntesis del Compuesto II-47

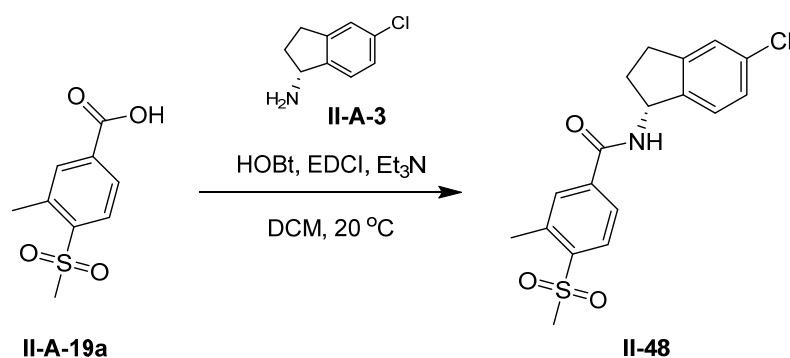


A una mezcla de *N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]-4-(metanosulfonamido)benzamida (120 mg, 0.33 mmol) y 2-bromoetanol (184.95 mg, 1.48 mmol) y KI (16.38 mg, 0.1 mmol) en DMF (6 ml) se añadió K_2CO_3 (136.37 mg, 0.99 mmol) a 20°C . La mezcla se agitó a 100°C durante 16 horas en N_2 . La mezcla se inactivó con NH_4Cl (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm x 5 μm) A = H_2O (0.05 % de NH_4OH) y B = CH_3CN ; 30-60 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (36.3 mg, 0.09 mmol, 27 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ_{H} = 7.85 (d, 2H), 7.46 (dd, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 3H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 5.57 (q, 1H), 3.77 (t, 2H), 3.50 (q, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.63 - 2.49 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.11 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409.1, encontrada 409.0.

Ejemplo 86. Síntesis del Compuesto II-48

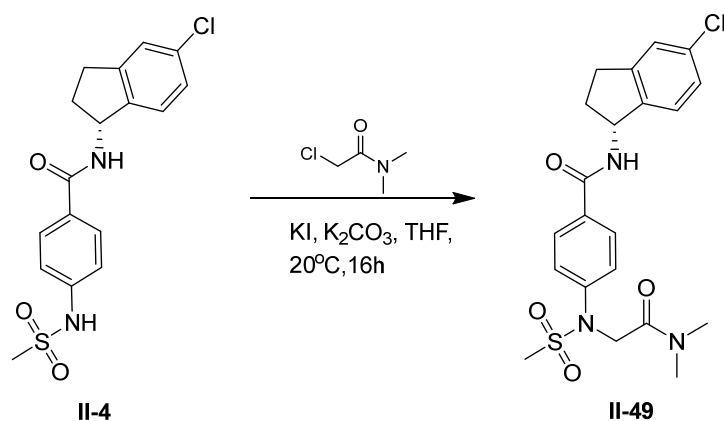


Una mezcla de ácido 3-metil-4-metilsulfonil-benzoico (100 mg, 0.47 mmol) y HOBt (126.15 mg, 0.93 mmol) y EDCI (134.22 mg, 0.7 mmol) y TEA (0.32 ml, 2.33 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (78.25 mg, 0.47 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime (150 mm x 30 mm x 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 46-76 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (56.1 mg, 0.15 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 8.01 (d, 1H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 5.56 (q, 1H), 3.14 - 2.99 (m, 4H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.19 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. C₁₈H₁₉ClNO₃S [M+H]⁺ 364.1, encontrada 364.0.

Ejemplo 87. Síntesis del Compuesto II-49

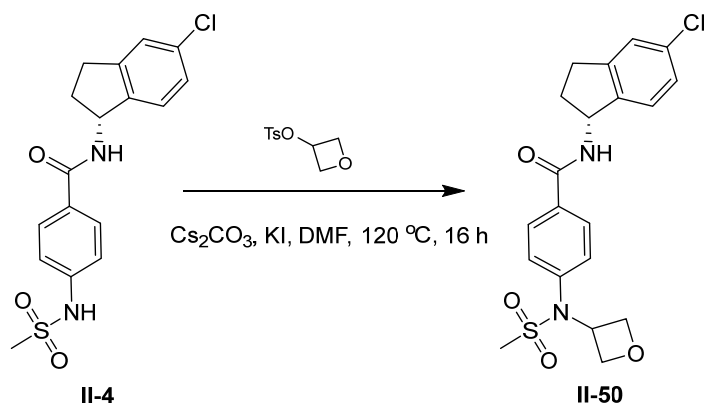


A una mezcla de *N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]-4-(metanosulfonamido)benzamida (100 mg, 0.27 mmol) y 2-cloro-*N,N*-dimetil-acetamida (166.6 mg, 1.37 mmol) y KI (13.65 mg, 0.08 mmol) en THF (10 ml) se añadió K₂CO₃ (113.64 mg, 0.82 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó en N₂ a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró hasta sequedad y se diluyó con H₂O (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Boston Prime (150 mm x 25 mm x 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 40-60 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (37.5 mg, 0.08 mmol, 30 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.85 (d, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 5.59 (q, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.95 - 2.80 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.15 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₂₁H₂₅ClN₃O₄S [M+H]⁺ 450.1, encontrada 450.1.

Ejemplo 88. Síntesis del Compuesto II-50



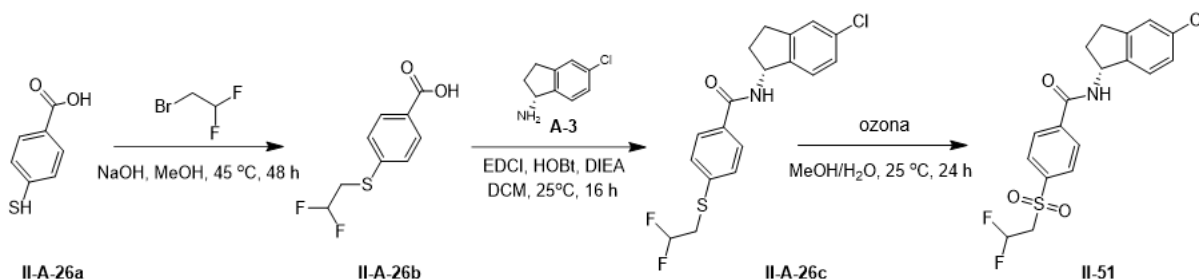
A una mezcla de *N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]-4-(metanosulfonamido)benzamida (180 mg, 0.49 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de oxetan-3-ilo (1.13 g, 4.93 mmol) y Cs₂CO₃ (642.94 mg, 1.97 mmol) en DMF (10 ml) se añadió KI (409.48 mg, 2.47 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó en N₂ a 120 °C durante 16 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se inactivó con NH₄Cl sat. (20 ml). La mezcla se

extraído con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Green ODS (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = agua (0.075 % de TFA) y B = CH₃CN; 42-62 % de B durante 9 minutos) para dar el producto que después se neutralizó con NaHCO₃ sat. (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto (19.8 mg, 0.05 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.94 - 7.79 (m, 2H), 7.40 - 7.25 (m, 5H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.57 (q, 1H), 5.27-5.13 (m, 1H), 4.61 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 1H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.62 - 2.49 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.15 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₂₀H₂₂ClN₂O₄S [M+H]⁺ 421.1, encontrada 421.2.

Ejemplo 89. Síntesis del Compuesto II-51



Síntesis de II-A-26b: Una mezcla de ácido 4-sulfanilbenzoico (500 mg, 3.24 mmol) y NaOH (389.13 mg, 9.73 mmol) en metanol (15 ml) se agitó a 45 °C durante 20 min. Después se añadió 2-bromo-1,1-difluoro-etano (940.07 mg, 6.49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 48 h. Después de enfriar hasta r. t., la mezcla se diluyó con H₂O (20 ml) y la mezcla se concentró para eliminar el MeOH. Después, la solución se acidificó hasta pH~3 con HCl 1 M. El sólido se recogió por filtración y la torta de filtración se secó en un horno para dar el producto (400 mg, 1.83 mmol).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 7.86 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 6.25 (tt, 1H), 3.64 (dt, 2H).

Síntesis de II-A-26c: Una mezcla de ácido 4-(2,2-difluoroetilsulfanil)benzoico (300 mg, 1.37 mmol), HOBt (371.54 mg, 2.75 mmol), EDCI (527.08 mg, 2.75 mmol), DIPEA (0.76 ml, 5.5 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (230.46 mg, 1.37 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 25 °C durante 16 horas. La reacción se concentró y se diluyó con H₂O (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (DCM) para dar el producto (300 mg, 0.8071 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 7.75 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.34 - 6.22 (m, 1H), 5.92 (tt, 1H), 5.67 (q, 1H), 3.34 (dt, 2H), 3.15 - 2.90 (m, 2H), 2.80 - 2.63 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H).

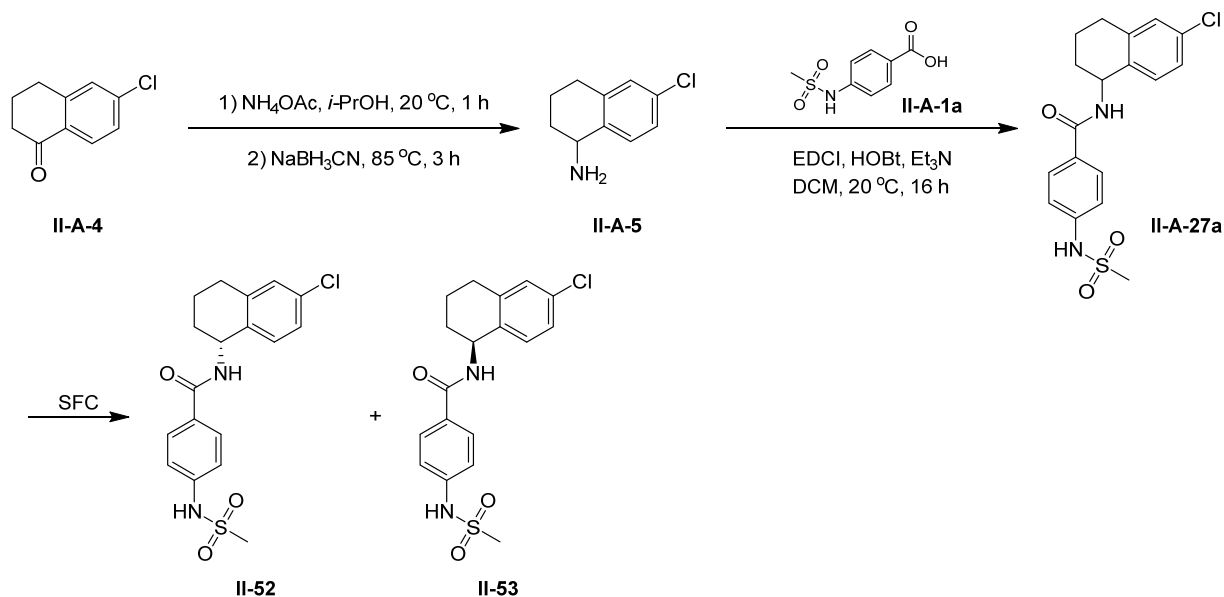
LCMS R_t = 1.25 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₇ClF₂NOS [M+H]⁺ 368.1, encontrada 367.9.

Síntesis del Compuesto II-51: A la solución de *N*-[(1*R*)-5-cloroindan-1-il]-4-(2,2-difluoroetilsulfanil)benzamida (80 mg, 0.22 mmol) en metanol (15 ml) y agua (10 ml) se añadió oxona (800.75 mg, 1.3 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 24 horas. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se lavó con H₂O (10 ml) y se trituyó en MeOH (5 ml) para dar el producto (30.7 mg, 0.07 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 8.08 - 7.96 (m, 4H), 7.55 - 7.45 (m 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.24 (tt, 1H), 5.58 (q, 1H), 3.90 (dt, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.22 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₇ClF₂NO₃S [M+H]⁺ 400.1, encontrada 400.0.

Ejemplo 90. Síntesis de los Compuestos II-52 y II-53



Síntesis de II-A-5: Una mezcla de 6-clorotetralin-1-ona (500 mg, 2.77 mmol) y NH_4OAc (2134.2 mg, 27.68 mmol) en *i*-PrOH (14 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después se añadió NaBH_3CN (608.81 mg, 9.69 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C. La mezcla se agitó a 85 °C durante 3 horas. Se añadió una solución de NaOH 5 N (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se redisolvió en DCM (30 ml) y se extrajo con HCl acuoso 1 N (30 ml x 2). Se añadió solución saturada de Na_2CO_3 (30 ml) para ajustar a pH 9 y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml x 2) y salmuera (30 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (270 mg, 1.49 mmol) como un aceite.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ_{H} = 7.35 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 2.85-2.63 (m, 2H), 2.06-1.87 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 2H).

Síntesis de II-A-27a: Una mezcla de ácido 4-(metanosulfonamido)benzoico (170.61 mg, 0.79 mmol) y HOBt (238.04 mg, 1.76 mmol) y Et_3N (0.37 ml, 2.64 mmol) y EDCI (253.26 mg, 1.32 mmol) y 6-clorotetralin-1-amina (160 mg, 0.88 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas en N_2 . La reacción se inactivó con NH_4Cl (20 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto (301 mg, 0.79 mmol) como un sólido.

LCMS R_t = 1.06 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{20}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$ 379.1, encontrada 379.0.

SFC analítica: (Chiralpak OJ-3 150 mm x 4.6 mm I.D, 3 μ m, Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (0.05 % de DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % de B durante 2.5 min, después 5 % de B durante 2.5 min. Régimen de flujo: 2.5 ml/min, temperatura de la columna: 35°C) mostró dos picos a R_t = 5.08 min y R_t = 5.67 min.

Síntesis de los Compuestos II-52 y II-53: *N*-(6-clorotetralin-1-il)-4-(metanosulfonamido)benzamida (300 mg, 0.79 mmol) se purificó por SFC [DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm I.D., 5 μ m); A = CO₂ y B = EtOH (0.1 % de NH₃H₂O); 38 °C; 60 ml/min; 35 % de B; 12 min de corrida; 9 inyecciones] para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como Compuesto **II-52** (95.6 mg, 0.25 mmol) (R_t del pico 1 = 5.08 min) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como compuesto **II-53** (62.12 mg, 0.16 mmol) (R_t del pico 2 = 5.67 min) como un sólido. La estereoquímica se asigna al azar.

Compuesto **II-52**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 10.08 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.32-7.11 (m, 5H), 5.28-5.10 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.04-1.87 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H).

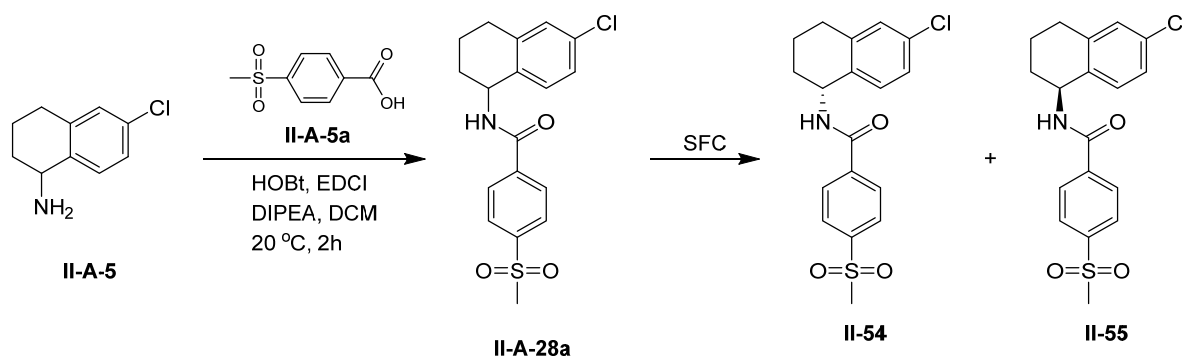
LCMS R_t = 1.09 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{20}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$ 379.1, encontrada 379.0.

Compuesto **II-53**

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ_H = 10.08 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.88 (d, 2H), 7.28-7.13 (m, 5H), 5.25-5.12 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 2H).

LCMS R_t = 1.07 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{20}ClN_2O_3S$ $[M+H]^+$ 379.1, encontrada 379.0.

Ejemplo 91. Síntesis de los Compuestos II-54 y II-55



A una mezcla de 6-clorotetralin-1-amina (110 mg, 0.61 mmol) y HOBt (163.65 mg, 1.21 mmol) y EDCI (174.12 mg, 0.91 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIPEA (0.32 ml, 1.82 mmol) y ácido 4-metilsulfonilbenzoico (145.48 mg, 0.73 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 M (20 ml) y agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró.

SFC analítica: (Chiralcel OJ-3 150 x 4.6 mm I.D., 3 µm, Fase móvil: A: CO₂, B: etanol (0.05 % de DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % de B durante 2.5 min, después 5 % de B durante 2.5 min. Régimen de flujo: 2.5 ml/min, temperatura de la columna: 35 °C) mostró dos picos a 1.84 min y 5.65 min.

El producto se purificó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AS (250 mm x 30 mm, 10 µm); A = CO₂ y B = MeOH (0.1 % de NH₃H₂O); 38 °C; 70 ml/min; 50 % de B; 13 min de corrida; 6 inyecciones) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como Compuesto **II-54** (38.1 mg, 103.2 µmol) (*R*_t del pico 1 = 1.84 min) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como Compuesto **II-55** (47.5 mg, 130.5 µmol) (*R*_t del pico 2 = 5.65 min) como un sólido. La estereoquímica se asigna al azar.

Compuesto **II-54**

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 8.05 - 8.00 (m, 2H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 6.37 (d, 1H), 5.43 - 5.34 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.91 - 2.76 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.84 (m, 3H).

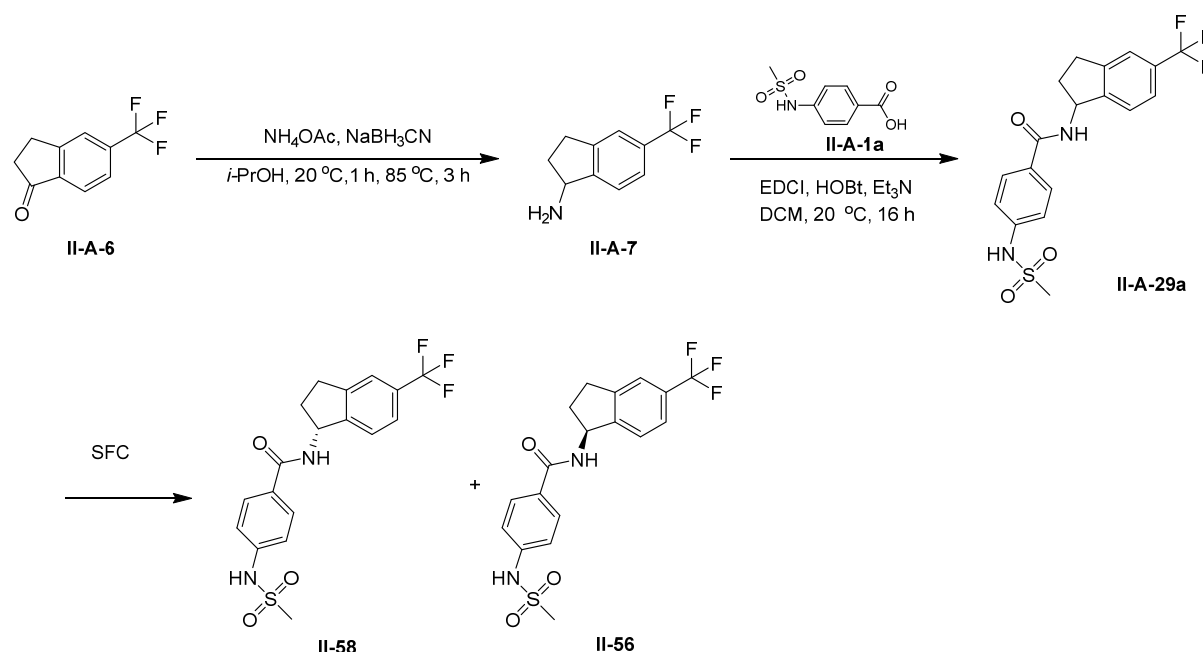
LCMS R_t = 1.20 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}ClNO_3S$ $[M+H]^+$ 364.1, encontrada 364.0.

Compuesto II-55

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ_H = 8.08 - 8.00 (m, 2H), 8.00 - 7.94 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 6.35 (d, 1H), 5.46 - 5.31 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.90 - 2.74 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.01 - 1.84 (m, 3H).

LCMS R_t = 1.19 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{19}ClNO_3S$ $[M+H]^+$ 364.1, encontrada 364.0.

Ejemplo 92. Síntesis de los Compuestos II-56 y II-58



Síntesis de II-A-7: Una mezcla de 5-(trifluorometil)indan-1-ona (400 mg, 2 mmol) y NH_4OAc (1.54 g, 19.98 mmol) en $i-PrOH$ (10 ml) se agitó a $20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora y después se añadió $NaBH_3CN$ (439.53 mg, 6.99 mmol). La mezcla se calentó hasta $85\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 3 horas. Se añadió $NaOH$ acuoso 5 N (150 ml) y la capa acuosa se extrajo con $EtOAc$ (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se redisolvió en DCM (100 ml) y se extrajo con HCl acuoso 1 N (100 ml x 2). Se añadió Na_2CO_3 saturado acuoso (100 ml) para ajustar a pH 9 y la capa acuosa se extrajo con $EtOAc$ (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró.

para dar el producto crudo (210 mg, 0.94 mmol) como un aceite, que se usó para la siguiente etapa directamente sin purificación adicional.

LCMS R_t = 0.74 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{10}H_{10}F_3N_2$ $[M-NH_3+H]^+$ 185.1, encontrada 184.8.

Síntesis de II-A-29a: Una mezcla de ácido 4-(metanosulfonamido)benzoico (192.56 mg, 0.89 mmol) y HOBt (268.66 mg, 1.99 mmol) y Et_3N (0.41 ml, 2.98 mmol) y EDCI (285.85 mg, 1.49 mmol) y 5-(trifluorometil)indan-1-amina (200 mg, 0.99 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas en N_2 . La reacción se inactivó con NH_4Cl (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se trituroó en DCM/n-hexano (2 ml/8 ml) para dar el producto (310 mg, 0.77 mmol, 78 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS R_t = 0.94 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{18}H_{18}F_3N_2O_3S$ $[M+H]^+$ 399.1, encontrada 398.9.

SFC analítica: (Chiralpak AD-3 150 x 4.6 mm I.D, 3 μm , Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (0.05 % de DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % de B durante 2.5 min, después 5 % de B durante 2.5 min. Régimen de flujo: 2.5 ml/min, temperatura de la columna: 35 °C) mostró dos picos a 4.16 min y 4.36 min.

Síntesis de los Compuestos II-58 y II-56: 4-(metanosulfonamido)-*N*-[5-(trifluorometil)indan-1-il]benzamida (310 mg, 0.77 mmol) se purificó por SFC (DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 mm x 30 mm I.D., 5 μm); A = CO_2 y B = EtOH (0.1 % de NH_3H_2O); 38 °C; 50 ml/min; 35 % de B; 8 min de corrida; 24 inyecciones) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como Compuesto II-58 (41.9 mg, 104.7 μmol) (R_t del pico 1 = 4.16 min) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como Compuesto II-56 (43.4 mg, 109.0 μmol) (R_t del pico 2 = 4.36 min) como un sólido. La estereoquímica se asigna al azar.

Compuesto **II-58**

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.91 - 7.73 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.18 (m, 3H), 5.65 (q, 1H), 3.16 - 3.05 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 4H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H).

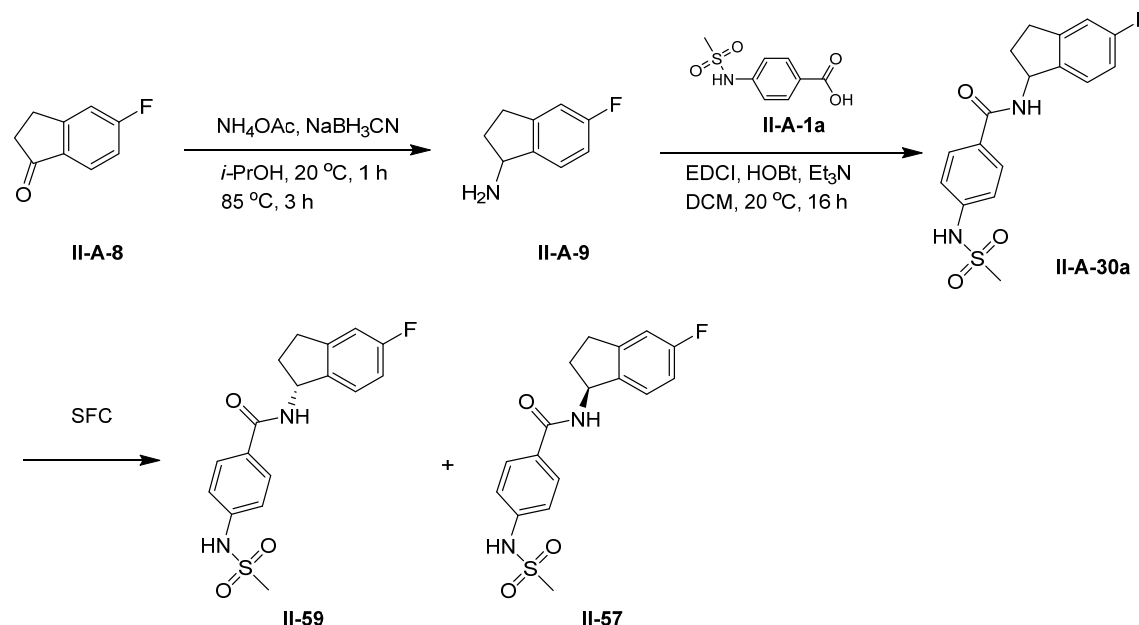
LCMS R_t = 1.18 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₈F₃N₂O₃S [M+H]⁺ 399.1, encontrada 399.0.

Compuesto **II-56**

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.89 - 7.64 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 3H), 5.65 (q, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.17 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₈H₁₈F₃N₂O₃S [M+H]⁺ 399.1, encontrada 399.0.

Ejemplo 93. Síntesis de los Compuestos II-57 y II-59



Síntesis de II-A-9: Una mezcla de 5-fluoroindan-1-ona (2 g, 13.32 mmol) y NH_4OAc (10.27 g, 133.2 mmol) en $i\text{-PrOH}$ (250 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora y después se añadió NaBH_3CN (2.93 g, 46.62 mmol). La mezcla se calentó hasta 85 °C y se agitó durante 3 horas. Se añadió NaOH acuoso 5 N (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (100 ml x 2),

se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se redisolvió en DCM (100 ml) y la capa orgánica se extrajo con HCl 1 M (100 ml x 2). Se añadió una solución saturada de Na₂CO₃ (100 ml) para ajustar a pH = 9 y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 2), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (900 mg, 4.99 mmol) como un aceite.

LCMS R_t = 0.27 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para C₉H₁₀FN₂ [M – NH₂]⁺ 135.1, encontrada 134.9.

Síntesis de II-A-30a: Una mezcla de ácido 4-(metanosulfonamido)benzoico (384.39 mg, 1.79 mmol) y HOBt (536.3 mg, 3.97 mmol) y Et₃N (0.82 ml, 5.95 mmol) y EDCI (570.61 mg, 2.98 mmol) y 5-fluoroindan-1-amina (300 mg, 1.98 mmol) en DCM (15 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas en N₂. La reacción se inactivó con NH₄Cl (30 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para dar el producto (350 mg, 1.0 mmol, 51 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS R_t = 1.08 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₈FN₂O₃S [M+H]⁺ 349.1, encontrada 348.9.

SFC analítica: (Chiralcel OJ-3 100 mm x 4.6 mm I.D, 3 µm, Fase móvil: A: CO₂ B: etanol (0.05 % de DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % de B durante 2.5 min, después 5 % de B durante 2.5 min. Régimen de flujo: 2.5 ml/min, temperatura de la columna: 35 °C) mostró dos picos a 3.32 min y 3.67 min.

Síntesis de II-A-9: N-[5-fluoroindan-1-il]-4-(metanosulfonamido)benzamida (200 mg, 0.57 mmol) se purificó por SFC (DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 mm x 30 mm I.D., 5 µm); A = CO₂ y B = EtOH (0.1 % de NH₃H₂O); 38 °C; 50 ml/min; 35 % de B; 9 min de corrida; 14 inyecciones) para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como Compuesto 59 (89.7 mg, 0.26 mmol) (R_t del pico 1 = 3.32 min) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como Compuesto 57 (81.4 mg, 0.23 mmol) (R_t del pico 2 = 3.67 min) como un sólido. La estereoquímica se asigna al azar.

Compuesto II-59

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.88 - 7.72 (m, 3H), 7.33 - 7.15 (m, 4H), 7.05 - 6.97 (m, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 1H), 5.55 (q, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 4H), 2.94 - 2.82 (m, 1H), 2.63 - 2.49 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H).

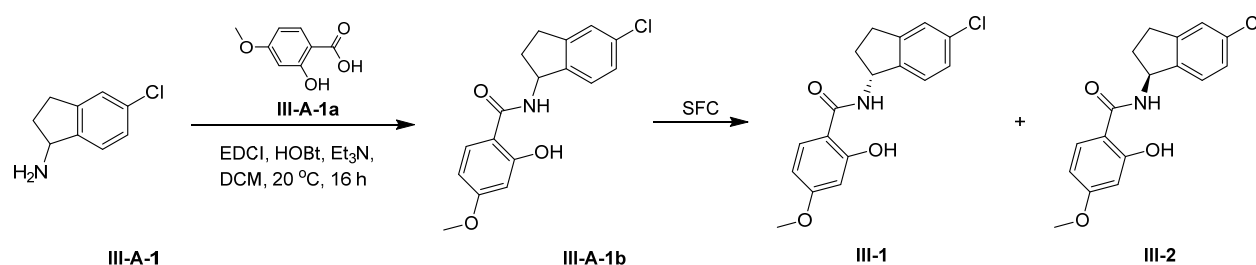
LCMS R_t = 1.09 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₈FN₂O₃S [M+H]⁺ 349.1, encontrada 348.9.

Compuesto II-57

¹H NMR (400 MHz, CD₃CN) δ_H = 7.86 - 7.77 (m, 3H), 7.32 - 7.17 (m, 4H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.97 - 6.88 (m, 1H), 5.55 (q, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.63 - 2.50 (m, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.08 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₈FN₂O₃S [M+H]⁺ 349.1, encontrada 348.9.

Ejemplo 94. Síntesis de los Compuestos III-1 y III-2



Síntesis de III-A-1b

Una mezcla de ácido 2-hidroxi-4-metoxi-benzoico (135.41 mg, 0.81 mmol), HOBT (241.82 mg, 1.79 mmol), EDCI (257.29 mg, 1.34 mmol), Et₃N (0.37 ml, 2.68 mmol) y 5-cloroindan-1-amina (150 mg, 0.89 mmol) en DCM (10 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas en N₂. La reacción se inactivó con NH₄Cl (15 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc en PE = 0 a 15 % a 25 % a 40 %) para dar el producto (101 mg, 0.32 mmol, 35 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS R_t = 0.89 min en cromatografía de 1.5 min, 5-95AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{17}ClNO_3$ $[M+H]^+$ 318.1, encontrada 317.9.

SFC analítica: (Chiralcel OJ-3 100 mm x 4.6 mm I.D, 3 μ m, Fase móvil: A: CO_2 B: etanol (0.05 % de DEA), Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 5 min y mantener 40 % durante 2.5 min, después 5 % de B durante 2.5 min. Régimen de flujo: 2.5 ml/min, temperatura de la columna: 35 °C) mostró dos picos a 1.97 min (50 %) y 7.57 min (50 %).

Síntesis de los Compuestos III-1 y III-2

N-(5-cloroindan-1-il)-2-hidroxi-4-metoxi-benzamida (100 mg, 0.31 mmol) se purificó por SFC [DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm x 30 mm, 10 μ m); A = CO_2 y B = EtOH (0.1 % de NH_3H_2O); 38 °C; 80 ml/min; 55 % de B; 11 min de corrida; 8 inyecciones] para dar el enantiómero 1, asignado aleatoriamente como Compuesto 1 (55.80 mg, 0.18 mmol) (R_t del pico 1 = 1.98 min) como un sólido y el enantiómero 2, asignado aleatoriamente como Compuesto 2 (70.50 mg, 0.22 mmol) (R_t del pico 2 = 7.56 min) como un sólido. La stereoquímica se asigna al azar.

Compuesto III-1

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ_H = 12.94 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41-7.25 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.48-6.38 (m, 2H), 5.59 (q, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 1H).

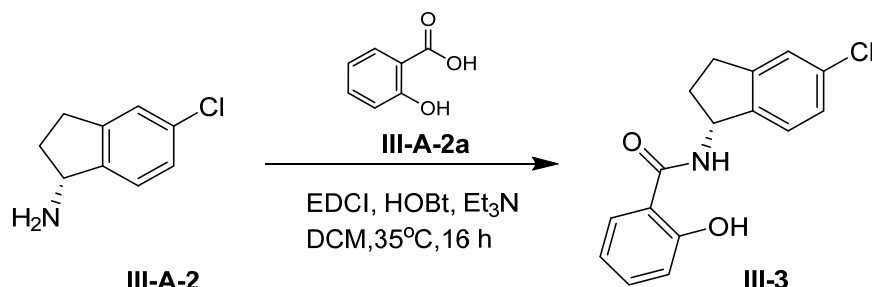
LCMS R_t = 1.21 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{17}ClNO_3$ $[M+H]^+$ 318.1, encontrada 317.9.

Compuesto III-2

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ_H = 12.94 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44-7.25 (m, 3H), 7.24-7.16 (m, 1H), 6.49-6.37 (m, 2H), 5.59 (q, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.21 min en cromatografía de 2 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{17}H_{17}ClNO_3$ $[M+H]^+$ 318.1, encontrada 317.9.

Ejemplo 95. Síntesis del Compuesto III-3

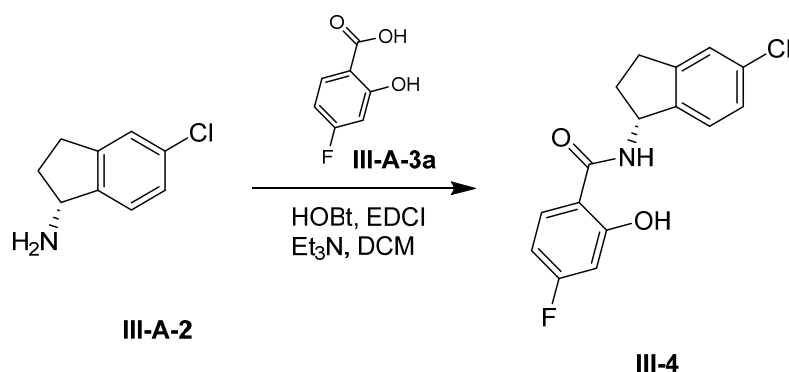


A una mezcla de ácido 2-hidroxibenzoico (63.44 mg, 0.46 mmol) y HOBt (112.85 mg, 0.84 mmol) y Et_3N (0.29 ml, 2.09 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml) se añadió EDCI (160.09 mg, 0.84 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (70 mg, 0.42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con solución de NH_4Cl (5 ml) y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (5 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 ml), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Xtimate C18 (150 mm x 25 mm, 5 μm) A = H_2O (10 mM NH_4HCO_3) y B = CH_3CN ; 56 - 76 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (29.1 mg, 0.10 mmol, 24 % de rendimiento) como un sólido.

^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ_H = 12.66 - 12.46 (m, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 5.61 (q, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.36 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para $C_{16}H_{15}ClNO_2$ $[M+H]^+$ 288.1, encontrada 287.9.

Ejemplo 96. Síntesis del Compuesto III-4

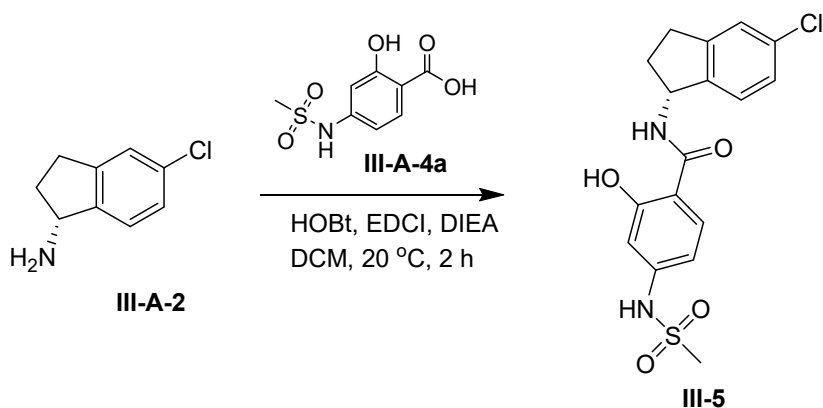


Una mezcla de ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico (93.12 mg, 0.60 mmol) y HOBT (161.21 mg, 1.19 mmol) y EDCI (171.53 mg, 0.89 mmol) y TEA (301.81 mg, 2.98 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (100 mg, 0.60 mmol) en DCM (20 ml) se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Prime C18 (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = H₂O (0.05 % de NH₄OH) y B = CH₃CN; 55-85 % de B durante 8 minutos) para dar el producto impuro. El producto impuro se purificó por **HPLC** preparativa (Boston Green ODS (150 mm x 30 mm, 5 µm) A = H₂O (0.1 % de TFA) y B = CH₃CN; 65-95 % de B durante 9 minutos) para dar el producto (12.1 mg, 0.04 mmol, 7 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 12.66 (d, 1H), 7.34 - 7.20 (m, 4H), 6.71 (dd, 1H), 6.62-6.54 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H)

LCMS R_t = 1.36 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₆H₁₄ClFNO₂ [M+H]⁺ 306.1, encontrada 305.9.

Ejemplo 97. Síntesis del Compuesto III-5

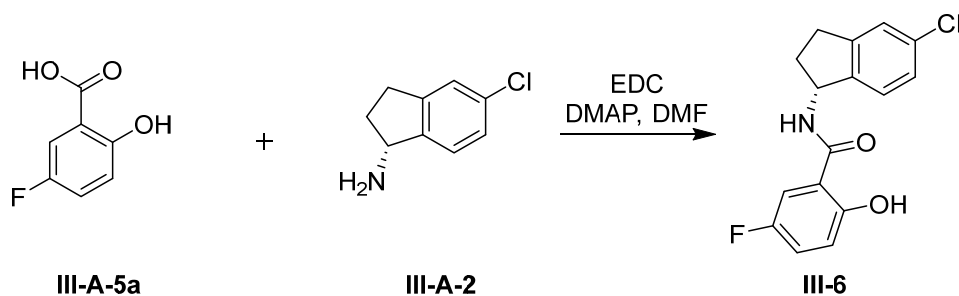


A una mezcla de DIPEA (0.5 ml, 2.84 mmol), ácido 2-hidroxi-4-(metanosulfonamido)benzoico (218.98 mg, 0.95 mmol) y HOBT (255.94 mg, 1.89 mmol) en DCM (3 ml) se añadió EDCI (272.32 mg, 1.42 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (158.76 mg, 0.95 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con HCl 1 M (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). La fase orgánica combinada se lavó con HCl 1 M (20 ml), agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por **HPLC** preparativa (Waters Xbridge (150 mm x 25 mm, 5 µm), A = H₂O (10 mM NH₄HCO₃) y B = CH₃CN; 38-58 % de B durante 8 minutos) para dar el producto (23.0 mg, 6 % de rendimiento) como un sólido.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ_H = 12.63 (s, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.55 (br s, 1H), 6.30 (d, 1H), 5.64 (q, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H).

LCMS R_t = 1.22 min en cromatografía de 2.0 min, 10-80AB, MS ESI calc. para C₁₇H₁₈ClN₂O₄S [M+H]⁺381.1, encontrada 380.9.

Ejemplo 98. Síntesis del Compuesto III-6

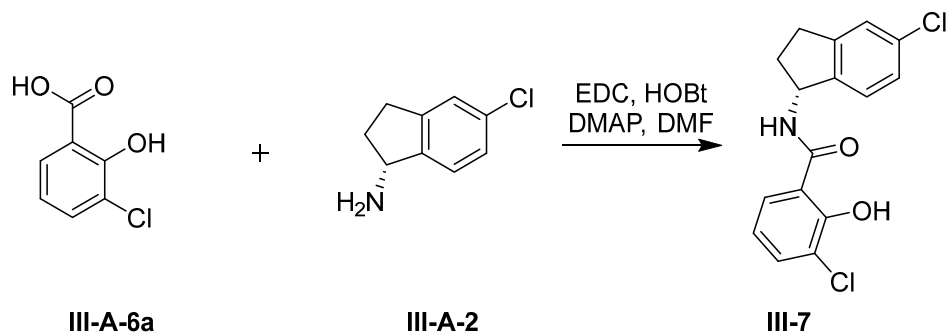


A una solución agitada de ácido 5-fluoro-2-hidroxibenzoico (100.0 mg, 0.64 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió EDC (184 mg, 0.96 mmol) seguido de DMAP (156 mg, 1.28 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (88 mg, 0.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 10 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-6** (10 mg, 0.03 mmol, 6 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 306.0 (M+H), R_t 2.69 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 µm. Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.33 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.79-7.76 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.95-6.92 (m, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.07-1.97 (m, 1H).

Ejemplo 99. Síntesis del Compuesto **III-7**

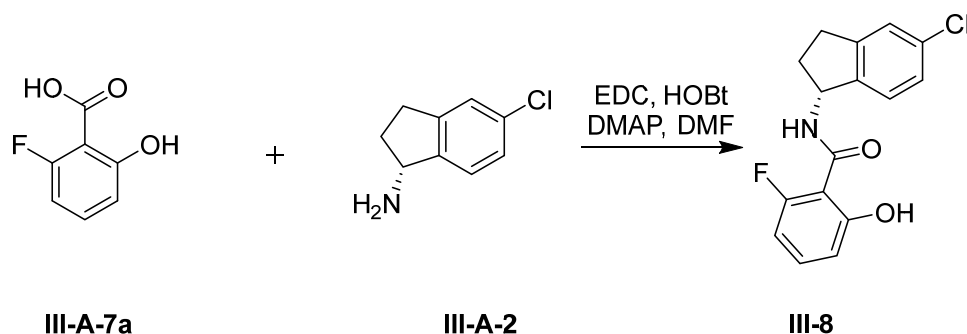


A una solución agitada de ácido 3-cloro-2-hidroxibenzoico (**III-A-6a**, 102 mg, 0.59 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió EDC (170 mg, 0.89 mmol) seguido de HOBT (16 mg, 0.12 mmol), DMAP (108 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 100 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 7 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-7** (40 mg, 0.13 mmol, 21 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 322.0 (M+H), R_t 2.83 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 μ m. Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 13.68 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.91 (t, 1H), 5.60-5.55 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H).

Ejemplo 100. Síntesis del Compuesto III-8

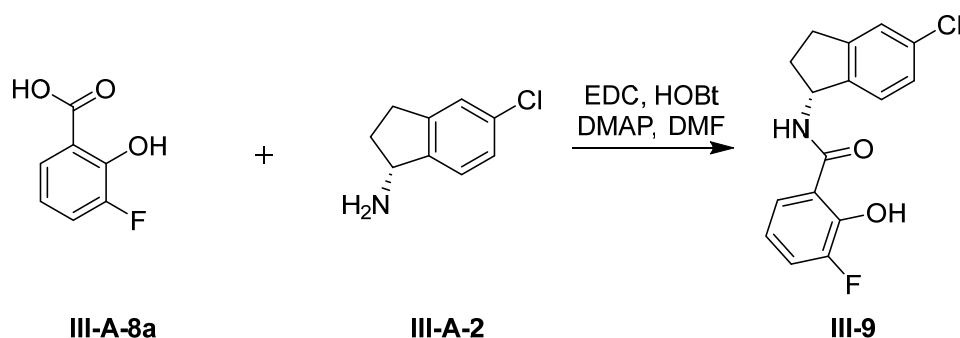


A una solución agitada de ácido 2-fluoro-6-hidroxibenzoico (**III-A-7a**, 92 mg, 0.59 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió EDC (170 mg, 0.89 mmol) seguido de HOBT (16 mg, 0.12 mmol), DMAP (108 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 100 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 5 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-8** (62 mg, 0.19 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 306.0 (M+H), R_t 2.87 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 10.65 (brs, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.32-7.22 (m, 4H), 6.73-6.65 (m, 2H), 5.50-5.44 (m, 1H), 2.98-2.80 (m, 2H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H).

Ejemplo 101. Síntesis del Compuesto III-9

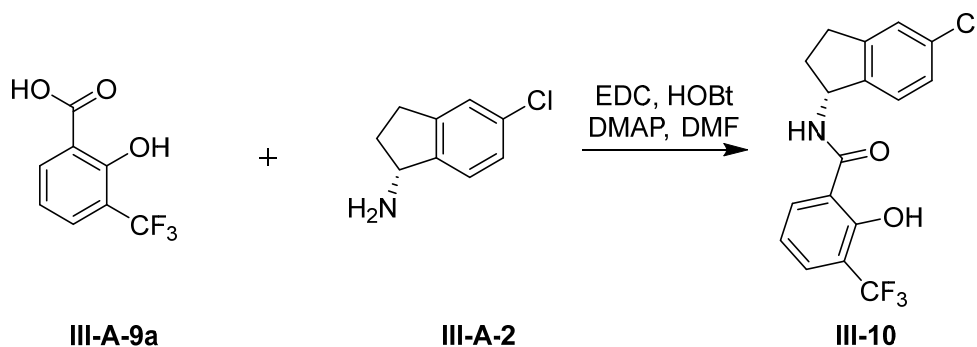


A una solución agitada de ácido 3-fluoro-2-hidroxibenzoico (**III-A-8a**, 92 mg, 0.59 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió EDC (170 mg, 0.89 mmol) seguido de HOBT (16 mg, 0.12 mmol), DMAP (108 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 100 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 18 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-9** (23 mg, 0.07 mmol, 12 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 304.0 (MH), *R*_t 2.65 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 μm; Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.94 (brs, 1H), 9.30 (brs, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 5.59-5.53 (m, 1H), 3.03-2.99 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 1H).

Ejemplo 102. Síntesis del Compuesto III-10

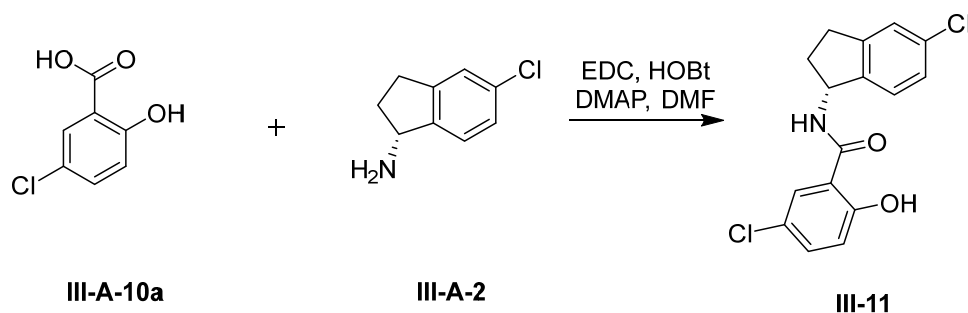


A una solución agitada de ácido 2-hidroxi-3-(trifluorometil)benzoico (**III-A-9a**, 126 mg, 0.59 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió EDC (170 mg, 0.89 mmol) seguido de HOBT (16 mg, 0.12 mmol), DMAP (108 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 100 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 8 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-10** (21 mg, 0.05 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 356.0 (M+H), R_t 2.87 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 14.10 (s, 1H), 9.47 (brs, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H).

Ejemplo 103. Síntesis del Compuesto III-11



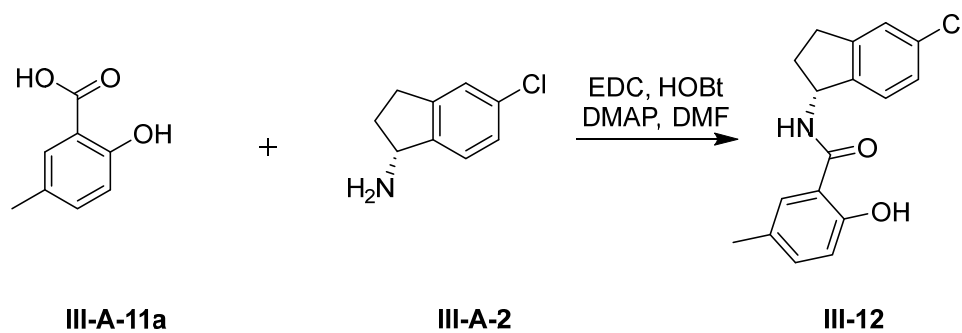
A una solución agitada de ácido 5-cloro-2-hidroxibenzoico (**III-A-10a**, 102 mg, 0.59 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió EDC (170 mg, 0.89 mmol) seguido de HOBT (16 mg, 0.12 mmol), DMAP (108 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 100 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de

sílice con 5 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-11** (46 mg, 0.14 mmol, 23 % de rendimiento).

LCMS: 322.1 (M+H), R_t 2.86 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 12.59 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.47-7.44 (dd, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.56-5.50 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H).

Ejemplo 104. Síntesis del Compuesto **III-12**

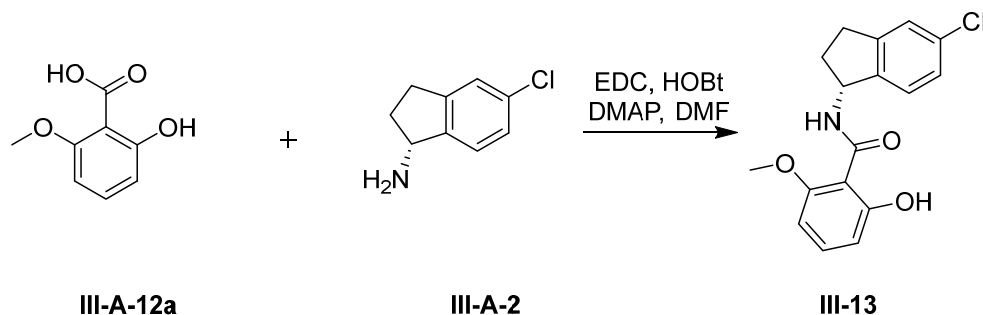


A una solución agitada de ácido 2-hidroxi-5-metil-benzoico (**III-A-11a**, 90 mg, 0.59 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió EDC (170 mg, 0.89 mmol) seguido de HOBT (16 mg, 0.12 mmol), DMAP (108 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 100 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 20 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-12** (108 mg, 0.34 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 302.1 (M+H), R_t 2.75 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.32 (s, 1H), 9.00 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27-7.21 (m, 3H), 6.81 (d, 1H), 5.57-5.52 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H).

Ejemplo 105. Síntesis del Compuesto III-13

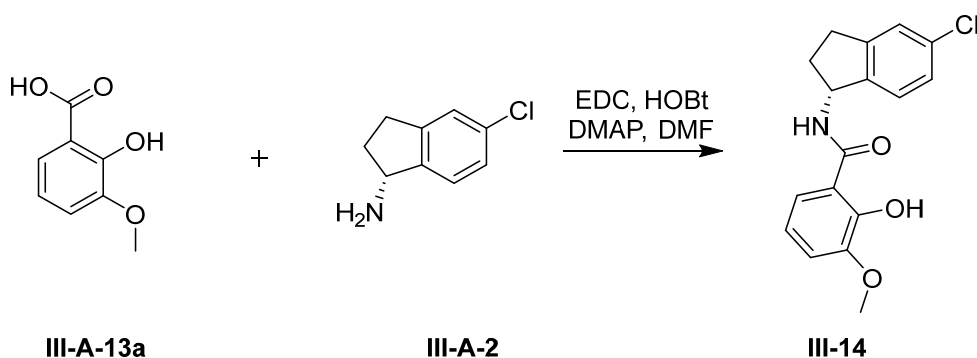


A una solución agitada de ácido 2-hidroxi-6-metoxibenzoico (**III-A-12a**, 100 mg, 0.59 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió EDC (170 mg, 0.89 mmol) seguido de HOBT (16 mg, 0.12 mmol), DMAP (108 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 100 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 15 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-13** (121 mg, 0.37 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 318.0 (M+H), R_t 2.90 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 μm; Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.79 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 4H), 6.57-6.52 (m, 2H), 5.54-5.48 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H).

Ejemplo 106. Síntesis del Compuesto III-14

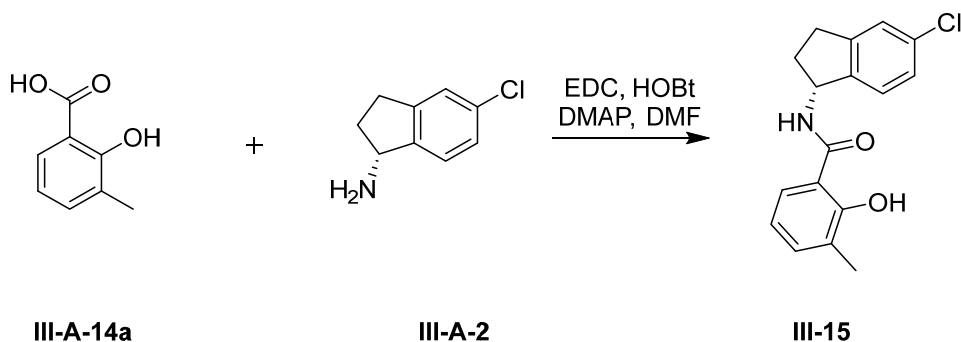


A una solución agitada de ácido 2-hidroxi-3-metoxibenzoico (**III-A-13a**, 100 mg, 0.59 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió EDC (170 mg, 0.89 mmol) seguido de HOBT (16 mg, 0.12 mmol), DMAP (108 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 100 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 15 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-14** (122 mg, 0.36 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 318.1 (M+H), R_t 2.51 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 12.69 (brs, 1H), 9.05 (d, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.81 (t, 1H), 5.59-5.53 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H).

Ejemplo 107. Síntesis del Compuesto III-15

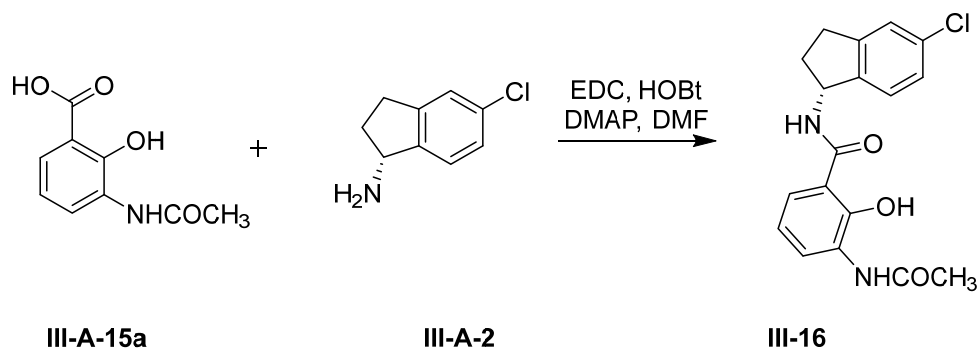


A una solución agitada de ácido 2-hidroxi-3-metil-benzoico (**III-A-14a**, 100 mg, 0.66 mmol) en DMF (3.0 ml) se añadió EDC (188 mg, 0.99 mmol) seguido de HOBt (17 mg, 0.13 mmol), DMAP (120 mg, 0.99 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 110 mg, 0.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 18 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-15** (108 mg, 0.34 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 302.2 (M+H), R_t 2.88 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 µm; Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 13.19 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.25-7.24 (m, 2H), 6.79-6.75 (m, 1H), 5.60-5.54 (m, 1H), 3.06-2.99 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.11-2.06 (m, 1H).

Ejemplo 108. Síntesis del Compuesto **III-16**



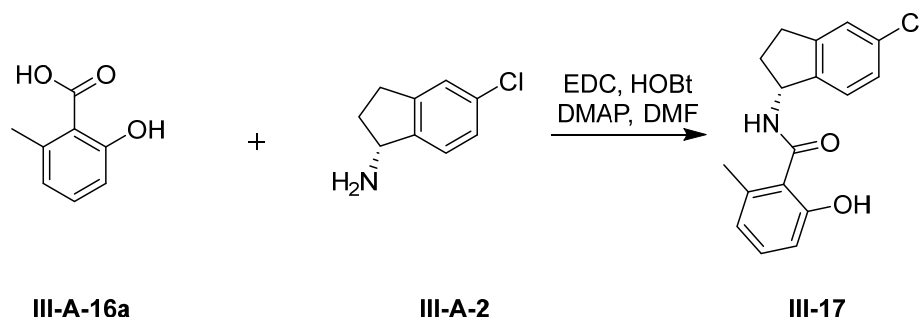
A una solución agitada de ácido 3-acetamido-2-hidroxibenzoico (**III-A-15a**, 115 mg, 0.59 mmol) en DMF (3.0 ml) se añadió EDC (170 mg, 0.89 mmol) seguido de HOBt (16 mg, 0.12 mmol), DMAP (108 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 120 mg, 0.72 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de

sílice con 60 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-16** (28 mg, 0.07 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 345.1 (M+H), R_t 2.35 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6): δ 13.56 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.83 (t, 1H), 5.61-5.55 (m, 1H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 4H).

Ejemplo 109. Síntesis del Compuesto **III-17**



A una solución agitada de ácido 2-hidroxi-6-metil-benzoico (**III-A-16a**, 90 mg, 0.59 mmol) en DMF (2.0 ml) se añadió EDC (170 mg, 0.89 mmol) seguido de HOBT (16 mg, 0.12 mmol), DMAP (108 mg, 0.89 mmol) y (1*R*)-5-cloroindan-1-amina (**III-A-2**, 100 mg, 0.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se trató con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con 5 % de EtOAc/PE para brindar el Compuesto **III-17** (24 mg, 0.08 mmol, 13 % de rendimiento) como un sólido.

LCMS: 302.1 (M+H), R_t 2.17 min. Columna: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 μ m; Fase móvil: A: 0.1 % de HCOOH en agua, B: ACN; Régimen de flujo: 1.5 ml/min

¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 9.47 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.25-7.23 (m, 1H), 7.03 (t, 1H), 6.67-6.61 (m, 2H), 5.48-5.42 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.96-1.91 (m, 1H).

Ejemplo 110. Eficacia de compuestos ilustrativos en la inhibición de KCNT1

KCNT1-WT-Basal - Ensayo de fijación de membrana

La inhibición de KCNT1 (KNa1.1, Slack) se evaluó mediante el uso de una línea celular inducible por tetraciclina (HEK-TREX). Las corrientes se registraron mediante el uso del sistema de fijación de membrana automatizado SyncroPatch 384PE. La generación de pulsos y la recopilación de datos se realizaron con PatchController384 V1.3.0 y DataController384 V1.2.1 (Nanion Technologies). La resistencia de acceso y la capacitancia aparente de la membrana se calcularon mediante el uso de protocolos integrados. La corriente se registró en modo de parche perforado (escina 10 μM) de una población de células. Las células se desprendieron, se trituraron y se resuspendieron a 800 000 células/ml. Se permitió que las células se recuperaran en el hotel de células antes de la experimentación. Las corrientes se registraron a temperatura ambiente. La solución externa contenía lo siguiente (en mM): NaCl 105, NMDG 40, KCl 4, MgCl₂ 1, CaCl₂ 5 y HEPES 10 (pH = 7.4, osmolaridad ~300 mOsm). La solución extracelular se usó como la solución de lavado, referencia y suministro de compuesto. La solución interna contenía lo siguiente (en mM): NaCl 70, KF 70, KCl 10, EGTA 5, HEPES 5 y Escina 0.01 (pH = 7.2, osmolaridad ~295 mOsm). La escina se prepara en una solución madre de 5 mM en agua, se divide en alícuotas y se almacena a -20 °C. La placa de compuestos se creó a una concentración 2x en la solución extracelular. El compuesto se diluyó a 1:2 cuando se añadió al pocillo de registro. La cantidad de DMSO en la solución extracelular se mantuvo constante al nivel usado para la concentración más alta evaluada. Se usó un potencial de retención de -80 mV con una etapa de 100 ms a 0 mV. La corriente media se midió durante la etapa a 0 mV. Se usó Bepridil 100 μM para inhibir completamente la corriente de KCNT1 para permitir la sustracción fuera de línea de la corriente no KCNT1. Se calculó la corriente media promedio de 3 barridos y se calculó el % de inhibición de cada compuesto. El % de inhibición en función de la concentración de compuesto se ajustó con una ecuación de Hill para obtener los parámetros IC₅₀, pendiente, mín y máx. Si la inhibición de KCNT1 fue inferior al 50 % a la

concentración más alta evaluada o si no se pudo calcular una IC_{50} , entonces se informó un por ciento de inhibición en lugar de la IC_{50} .

Los resultados de este ensayo se resumen en la Tabla 1 a continuación. En esta tabla, "A" indica IC_{50} menor o igual a 1 μM ; "B" indica inhibición de entre 1 μM a 20 μM ; y "C" indica inhibición mayor o igual a 20 μM .

Tabla 1.

Compuesto	KCNT1 WB IC₅₀ (μM)
I-1	B
I-2	B
I-3	B
I-4	A
I-5	B
I-6	A
I-7	C
I-8	B
I-9	B
I-10	B
I-11	C
I-12	C
I-13	C
I-14	C
I-15	A
I-16	A
I-17	A
I-18	A
I-19	A
I-20	A
I-21	A
I-22	A
I-23	B
I-24	A
I-25	C
I-26	A
I-27	A
I-28	A
I-29	A

I-30	C
I-31	A
I-32	A
I-33	C
I-34	A
I-35	A
I-36	A
I-37	A
I-38	B
I-39	A
I-40	A
I-41	A
I-42	A
I-43	A
I-44	A
I-45	A
I-46	A
I-47	A
II-1	C
II-2	A
II-3	C
II-4	A
II-5	C
II-6	B
II-7	C
II-8	B
II-9	B
II-10	A
II-11	B
II-12	C
II-13	A
II-14	A
II-15	B

II-16	C
II-17	C
II-18	C
II-19	B
II-20	B
II-21	B
II-22	A
II-23	B
II-24	B
II-25	A
II-26	B
II-27	A
II-28	A
II-29	C
II-30	A
II-31	C
II-32	A
II-33	C
II-34	B
II-35	A
II-36	B
II-37	B
II-38	A
II-39	A
II-40	B
II-41	C
II-42	A
II-43	B
II-44	B
II-45	B
II-46	C
II-47	B
II-48	B

II-49	B
II-50	B
II-51	B
II-52	C
II-53	A
II-54	C
II-55	B
II-56	A
II-57	B
II-58	C
II-59	C
III-1	C
III-2	A
III-3	A
III-4	A
III-5	A
III-6	A
III-7	A
III-8	B
III-9	A
III-10	A
III-11	A
III-12	A
III-13	B
III-14	A
III-15	A
III-16	A
III-17	C

Equivalentes y alcance

En las reivindicaciones, los artículos tales como "un", "una" y "el/la" pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente de cualquier otra manera a partir del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes, se emplean, o son relevantes de cualquier otra manera en un producto o proceso determinado a menos que se indique lo contrario o resulte evidente de cualquier otra manera a partir del contexto. La invención incluye modalidades en las que exactamente un miembro del grupo está presente, se emplea, o es relevante de cualquier otra manera en un determinado producto o proceso. La invención incluye modalidades en las que más de uno, o todos los miembros del grupo están presentes en, se emplean en, o son relevantes de cualquier otra manera en un determinado producto o proceso.

Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otra reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otra reivindicación que dependa de la misma reivindicación base. Cuando los elementos se presentan como listas, por ejemplo, en formato de grupo Markush, debe entenderse que cada subgrupo de los elementos también se describe, y cualquier elemento(s) puede(n) eliminarse del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando la invención, o aspectos de la invención, se denomina(n) como que comprende(n) elementos y/o características particulares, ciertas modalidades de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, tales elementos y/o características. Por motivos de simplicidad, esas modalidades no se han expuesto específicamente *en haec verba* en la presente descripción. También cabe señalar que los términos "que comprende" y "que contiene" están destinados a ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se proporcionan intervalos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique de otra forma o sea evidente de cualquier otra manera a partir del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor o subintervalo específico dentro de los intervalos indicados en

diferentes modalidades de la invención, hasta la décima unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera.

Esta solicitud se refiere a varias patentes emitidas, solicitudes de patentes publicadas, artículos de revistas y otras publicaciones, todas las cuales se incorporan en la presente descripción como referencia. En el caso de cualquier conflicto entre cualquiera de las referencias incorporadas y la presente descripción, la descripción deberá primar. Además, cualquier modalidad particular de la presente invención que se encuentre dentro del estado de la técnica puede excluirse explícitamente de una cualquiera o más de las reivindicaciones. Debido a que se considera que tales modalidades son conocidas por un experto en la técnica, pueden excluirse incluso si la exclusión no se expone explícitamente en la presente descripción. Cualquier modalidad particular de la invención puede excluirse de cualquier reivindicación, por cualquier motivo, relacionado o no con la existencia del estado de la técnica.

Los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar mediante el uso de no más que la experimentación habitual, muchos equivalentes de las modalidades específicas descritas en la presente descripción. El alcance de las presentes modalidades descritas en la presente descripción no pretende limitarse a la Descripción anterior, sino que más bien se expone en las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse varios cambios y modificaciones a esta descripción sin apartarse del espíritu o alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.
