

**HETEROARILAMINOSULFONAMIDAS DE 6 MIEMBROS PARA TRATAR**  
**ENFERMEDADES Y AFECCIONES MEDIADAS POR LA ACTIVIDAD DE CFTR**  
**DEFICIENTE**

**REFERENCIA CRUZA4DA A UNA SOLICITUD RELACIONADA**

- 5            Esta solicitud reivindica prioridad y el beneficio con respecto a la solicitud de patente provisional estadounidense N.º 62/934 287, presentada el 12 de noviembre de 2019, la cual se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia

**ANTECEDENTES**

- 10            La fibrosis quística (FQ), un trastorno autosómico recesivo, es causada por la deficiencia funcional del canal de cloruro de la membrana plasmática activado por AMPc, el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), que puede provocar daños en los pulmones, el páncreas y otros órganos. El gen que codifica CFTR ha sido identificado y secuenciado (ver Gregory, R.J. et ál. (1990) *Nature* 347:382-386; Rich, D.P. et ál. (1990) *Nature* 347:358-362; Riordan, J.R. et ál. (1989) *Science* 245:1066-1073). El CFTR, un miembro de la
- 15            superfamilia del casete de unión a ATP (ABC), está compuesto por dos dominios que abarcan seis membranas (MSD1 y MSD2), dos dominios de unión a nucleótidos (NBD1 y NBD2), una región reguladora (R) y cuatro bucles citosólicos (CL1-4). Normalmente, la proteína CFTR se encuentra principalmente en la membrana apical de las células epiteliales, donde funciona para conducir aniones, incluidos cloruro, bicarbonato y tiocianato, hacia el interior y el exterior de la
- 20            célula. El CFTR puede tener una función reguladora sobre otros canales de electrolitos,

incluido el canal de sodio epitelial ENaC.

En pacientes con fibrosis quística, la ausencia o disfunción de CFTR conduce a una disfunción de las glándulas exocrinas y una enfermedad multisistémica, caracterizada por insuficiencia pancreática y malabsorción, así como eliminación mucociliar anormal en el pulmón, mucostasis, infección e inflamación pulmonar crónica, disminución de la función pulmonar y, en última instancia, insuficiencia respiratoria.

Si bien se han identificado más de 1900 mutaciones en el gen del CFTR, se conoce de forma detallada cómo cada mutación del CFTR puede afectar la función del canal solo para un subconjunto. (Derichs, *European Respiratory Review*, 22:127, 58-65 (2013)). La mutación del CFTR más frecuente es la eliminación en marco de fenilalanina en el residuo 508 ( $\Delta F508$ ) en el primer dominio de unión a nucleótidos (NBD1). Más del 80 % de los pacientes con fibrosis quística tienen la eliminación en el residuo 508 en al menos un alelo del CFTR. La pérdida de esta fenilalanina clave hace que el dominio NBD1 de CFTR sea conformacionalmente inestable a temperatura fisiológica y compromete la integridad de la interfaz entre dominios entre NBD1 y el segundo dominio transmembrana de CFTR (ICL4). La mutación  $\Delta F508$  provoca la producción de proteína CFTR mal plegada que, en lugar de pasar a la membrana plasmática, se retiene en el retículo endoplásmico y es objeto de degradación por parte del sistema ubiquitina-proteosoma.

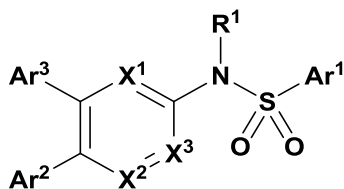
La pérdida de un canal de CFTR funcional en la membrana plasmática interrumpe la homeostasis iónica y la hidratación de la superficie de las vías respiratorias, lo que conduce a una función pulmonar reducida. La reducción del volumen del líquido periciliar y el aumento de

la viscosidad del moco impiden la eliminación mucociliar, lo que da como resultado una infección e inflamación crónicas. En el pulmón, la pérdida de la función de CFTR conduce a numerosos efectos fisiológicos aguas abajo de la alteración de la conductancia aniónica que dan como resultado la disfunción de órganos adicionales como el páncreas, el intestino y la vesícula biliar.

Guiados, en parte, por estudios de los aspectos mecánicos del mal plegamiento y la disfunción de CFTR, se han identificado moduladores de CFTR de molécula pequeña que pueden actuar como correctores o potenciadores de CFTR. A pesar de la identificación de compuestos que modulan el CFTR, no existe una cura para esta enfermedad mortal y se necesita la identificación de nuevos compuestos y nuevos métodos de terapia, así como nuevos métodos para tratar o disminuir la gravedad de la fibrosis quística y otras afecciones y enfermedades mediadas por CFTR. en un paciente

## COMPENDIO

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I):



(I)

en donde:

$X^1$  es CH o N;

$X^2$  es CH o N;

$X^3$  es CH o N; en donde al menos uno de  $X^1$ ,  $X^2$  o  $X^3$  es N;

5  $R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$Ar^1$  es arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^2$ ;

cada  $R^2$  es independientemente halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-NR^aR^b$  o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^5$ ;

$Ar^2$  es arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^3$ ;

10 cada  $R^3$  es independientemente halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^5$  o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^5$ ;

$Ar^3$  es arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^4$ ;

cada  $R^4$  es independientemente halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o haloalcoxi  $C_{1-6}$ .

$R^a$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

$R^b$  es H, alquilo  $C_{1-4}$ ,  $-SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  o heterociclilo de 3 a 8 miembros  
5 sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^5$ ;

cada  $R^5$  es independientemente hidroxilo,  $CO_2H$ , alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$   
o haloalcoxi  $C_{1-4}$ .

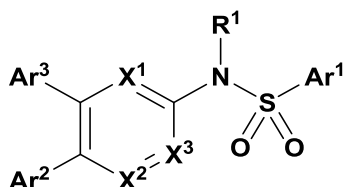
En el presente documento se describen métodos para tratar la actividad de CFTR  
deficiente, tratando así una enfermedad o afección mediada por una actividad de CFTR  
10 deficiente. Dichas enfermedades y afecciones incluyen, entre otras, fibrosis quística, ausencia  
bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), pancreatitis aguda, recurrente o  
crónica, esteatorrea pancreática, bronquiectasias diseminadas, asma, aspergilosis pulmonar  
alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinosinusitis crónica, poliposis  
nasal, ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de depósito  
15 lisosomal, quilomicronemia de tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias en el  
procesamiento de lípidos, angioedema hereditario de tipo 1, coagulación o fibrinólisis,  
hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica,  
neumonía congénita, infección por micobacterias no tuberculosas, estreñimiento, insuficiencia  
pancreática, enfermedad celíaca, atresia intestinal, enfisema hereditario y síndrome de  
20 Sjogren. En algunas modalidades, la enfermedad es fibrosis quística.

En determinadas modalidades, la presente invención proporciona una composición farmacéutica adecuada para su uso en un sujeto en el tratamiento o la prevención de enfermedades y afecciones asociadas con una actividad de CFTR deficiente, que comprende una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, un compuesto de la invención, tal como un compuesto de fórmula (I)), y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas modalidades, las preparaciones farmacéuticas pueden usarse para tratar o prevenir una afección o enfermedad como se describe en el presente documento.

En el presente documento se proporcionan terapias combinadas de compuestos de fórmula (I) con agentes activos de CFTR que pueden mejorar el beneficio terapéutico más allá de la capacidad de la terapia primaria sola.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I):



15 (I)

en donde:

$X^1$  es CH o N;

$X^2$  es CH o N;

$X^3$  es CH o N; en donde al menos uno de  $X^1$ ,  $X^2$  o  $X^3$  es N;

$R^1$  es hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;

5  $Ar^1$  es arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^2$ ;

cada  $R^2$  es independientemente halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ ,  $-NR^aR^b$  o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^5$ ;

$Ar^2$  es arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^3$ ;

10 cada  $R^3$  es independientemente halo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$  sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^5$  o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^5$ ;

$Ar^3$  es arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^4$ ;

cada  $R^4$  es independientemente halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$  o haloalcoxi

C<sub>1-6</sub>.

R<sup>a</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>b</sup> es H, alquilo C<sub>1-4</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R<sup>5</sup>;

- 5        cada R<sup>5</sup> es independientemente hidroxilo, CO<sub>2</sub>H, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub> o haloalcoxi C<sub>1-4</sub>.

En algunas modalidades, X<sup>1</sup> es N y X<sup>2</sup> y X<sup>3</sup> son CH. En algunas modalidades, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son N y X<sup>3</sup> es CH. En algunas modalidades, X<sup>1</sup> y X<sup>3</sup> son N y X<sup>2</sup> es CH.

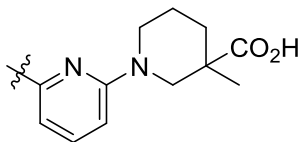
- 10        En algunas modalidades, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En algunas modalidades, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).

- 15        En algunas modalidades, Ar<sup>1</sup> es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 a 3 apariciones de R<sup>2</sup>. En algunas modalidades, Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 0 a 3 apariciones de R<sup>2</sup>. En algunas modalidades, Ar<sup>1</sup> es fenilo no sustituido. En algunas modalidades, Ar<sup>1</sup> es fenilo sustituido con 1 aparición de R<sup>2</sup>. En algunas modalidades, R<sup>2</sup> es -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>. En algunas modalidades, R<sup>a</sup> es hidrógeno y R<sup>b</sup> es hidrógeno. En algunas modalidades, R<sup>a</sup> es hidrógeno y R<sup>b</sup> es -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, -SO<sub>2</sub>-Me). En algunas modalidades, R<sup>a</sup> es hidrógeno y R<sup>b</sup> es heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de R<sup>5</sup>. En algunas modalidades, R<sup>a</sup> es

hidrógeno y  $R^b$  es ciclopropilo  $C_{3-8}$  sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^5$ . En algunas modalidades,  $R^a$  es hidrógeno y  $R^b$  es ciclobutilo sustituido con 2 apariciones de  $R^5$ . En algunas modalidades, una aparición de  $R^5$  es hidroxilo y la otra aparición de  $R^5$  es alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo, metilo).

- 5 En algunas modalidades,  $Ar^1$  es un heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^2$ . En algunas modalidades,  $Ar^1$  es un heteroarilo de 5 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^2$ . En algunas modalidades,  $Ar^1$  es pirazolilo sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^2$ . En algunas modalidades,  $Ar^1$  es 4-pirazolilo sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^2$ . En algunas modalidades,  $Ar^1$  es 4-pirazolilo sustituido con 2 apariciones de  $R^2$ . En algunas modalidades, ambos  $R^2$  son alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades,  $Ar^1$  es 1,3-dimetil-4-pirazolilo.
- 10

- En algunas modalidades,  $Ar^1$  es un heteroarilo de 6 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^2$ . En algunas modalidades,  $Ar^1$  es 2-piridinilo sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^2$ . En algunas modalidades,  $Ar^1$  es 2-piridinilo sustituido con 0 apariciones de  $R^2$ . En algunas modalidades,  $Ar^1$  es 2-piridinilo sustituido con 1 aparición de  $R^2$ . En algunas modalidades,  $R^2$  es halo (por ejemplo, cloro). En algunas modalidades,  $Ar^1$  es 3-cloro-2-piridinilo. En algunas modalidades,  $R^2$  es  $-NR^aR^b$ . En algunas modalidades,  $R^a$  es hidrógeno y  $R^b$  es hidrógeno. En algunas modalidades,  $Ar^1$  es 3-amino-2-piridinilo. En algunas modalidades,  $R^2$  es un heterociclilo de 3 a 8 miembros sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^5$ .
- 15
- 20 En algunas modalidades  $R^2$  es 1-piperidinilo sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^5$ . En algunas modalidades  $R^2$  es 1-piperidinilo sustituido con 2 apariciones de  $R^5$ . En algunas modalidades, una aparición de  $R^5$  es hidroxilo y la otra aparición de  $R^5$  es alquilo  $C_{1-4}$  (por ejemplo, metilo).

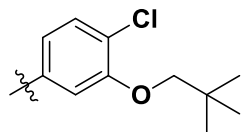


En algunas modalidades, Ar<sup>1</sup> es .

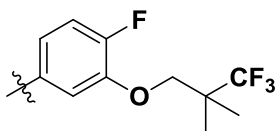
En algunas modalidades, Ar<sup>1</sup> es 3-piridinilo sustituido con 0 a 3 apariciones de R<sup>2</sup>. En algunas modalidades, Ar<sup>1</sup> es 3-piridinilo sustituido con 0 apariciones de R<sup>2</sup>.

En algunas modalidades, Ar<sup>2</sup> es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 a 3 apariciones de R<sup>3</sup>. En algunas modalidades, Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido con 0 a 3 apariciones de R<sup>3</sup>. En algunas modalidades, Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido con 0 apariciones de R<sup>3</sup>. En algunas modalidades, Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido con 1 aparición de R<sup>3</sup>. En algunas modalidades, R<sup>3</sup> está sustituido en la posición orto. En algunas modalidades, R<sup>3</sup> está sustituido en la posición meta. En algunas modalidades, R<sup>3</sup> está sustituido en la posición para. En algunas modalidades, R<sup>3</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, 2,2-dimetilpropoxi o 3,3-dimetilbutoxi). En algunas modalidades, R<sup>3</sup> es haloalcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi o 2,2-dimetil-3,3,3 -trifluoropropoxi). En algunas modalidades, R<sup>3</sup> es cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido con 0 a 3 apariciones de R<sup>5</sup>. En algunas modalidades R<sup>3</sup> es ciclopentilo sustituido con 0 a 3 apariciones de R<sup>5</sup>. En algunas modalidades R<sup>3</sup> es ciclopentilo sustituido con 1 aparición de R<sup>5</sup>. En algunas modalidades, R<sup>5</sup> es haloalcoxi C<sub>1-4</sub> (por ejemplo, trifluorometoxi).

En algunas modalidades, Ar<sup>2</sup> es fenilo sustituido con 2 apariciones de R<sup>3</sup>. En algunas modalidades, una aparición de R<sup>3</sup> es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y la otra aparición de R<sup>3</sup> es alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, 2,2-dimetilpropoxi). En algunas modalidades, Ar<sup>2</sup> es



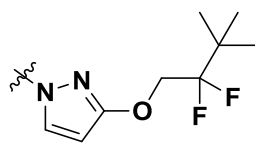
. En algunas modalidades, una aparición de  $R^3$  es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y la otra aparición de  $R^3$  es haloalcoxi  $C_{1-6}$  (por ejemplo, 2,2-dimetil-3,3,3-trifluoropropoxi).



En algunas modalidades,  $Ar^2$  es

En algunas modalidades,  $Ar^2$  es heteroarilo de 5 a 6 miembros (por ejemplo, 1-pirazolilo) sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^3$ . En algunas modalidades,  $Ar^2$  es 1-pirazolilo sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^3$ . En algunas modalidades,  $Ar^2$  es 1-pirazolilo sustituido con 1 aparición de  $R^3$ . En algunas modalidades,  $R^3$  es haloalcoxi  $C_{1-6}$  (por ejemplo, 2,2-difluoro-2,2-

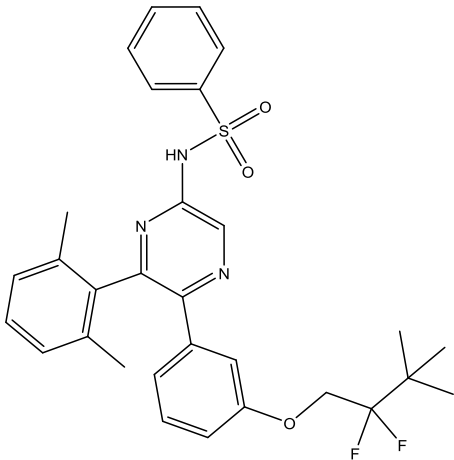
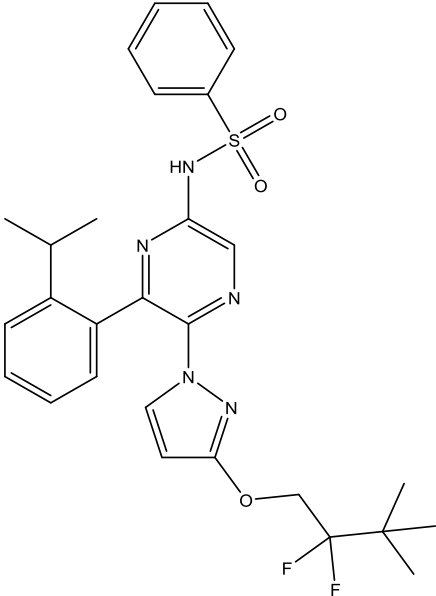
dimetilbutoxi). En algunas modalidades,  $Ar^2$  es

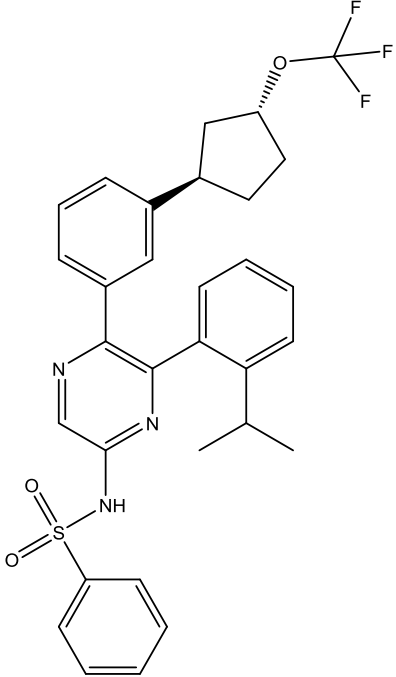
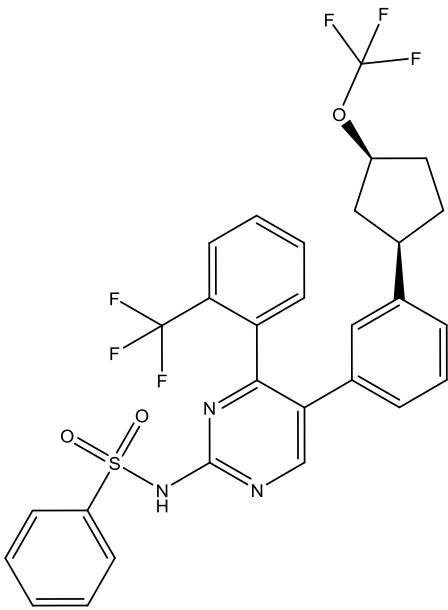
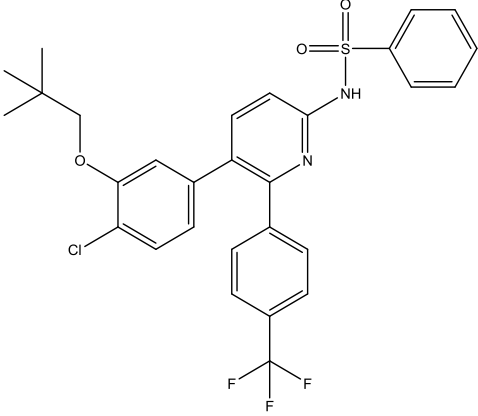
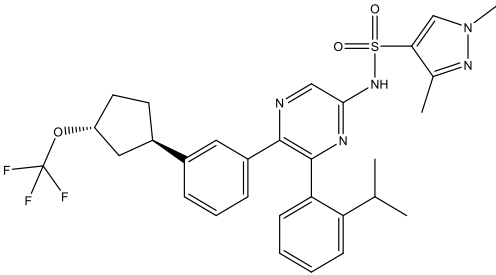


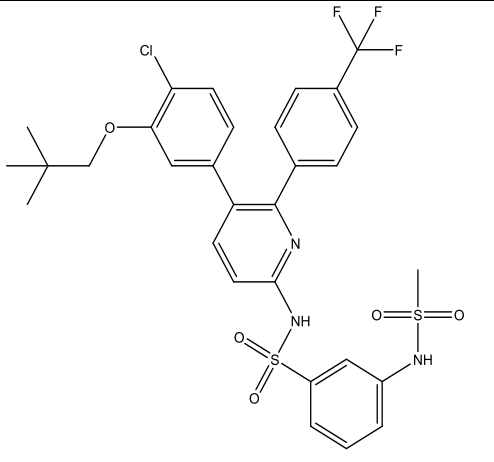
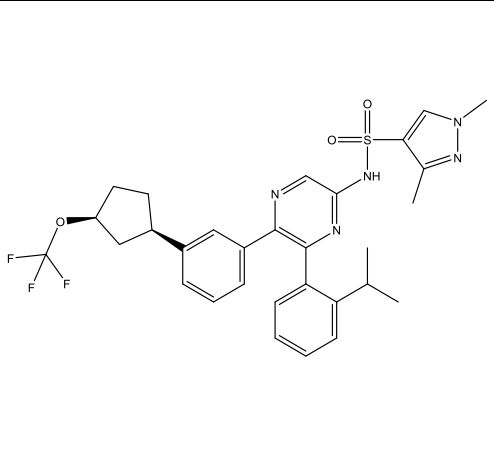
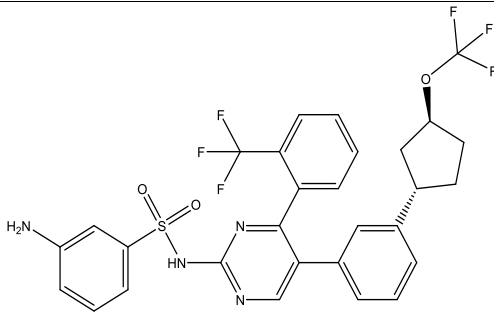
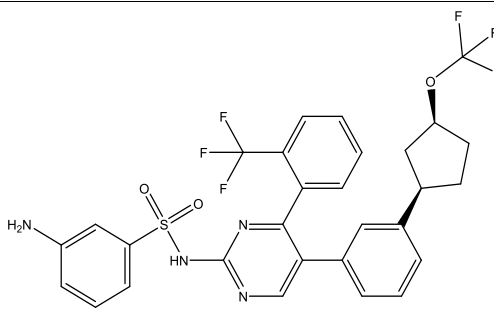
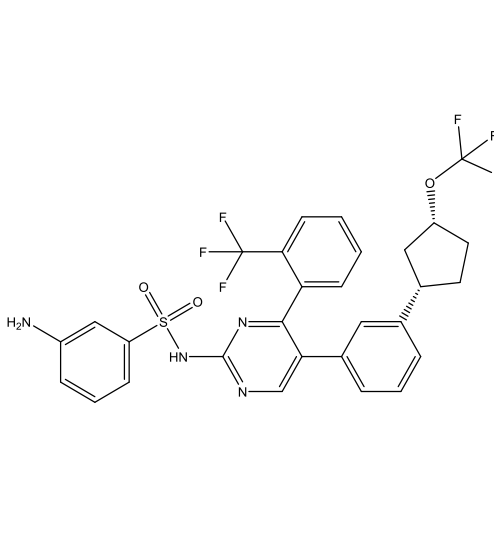
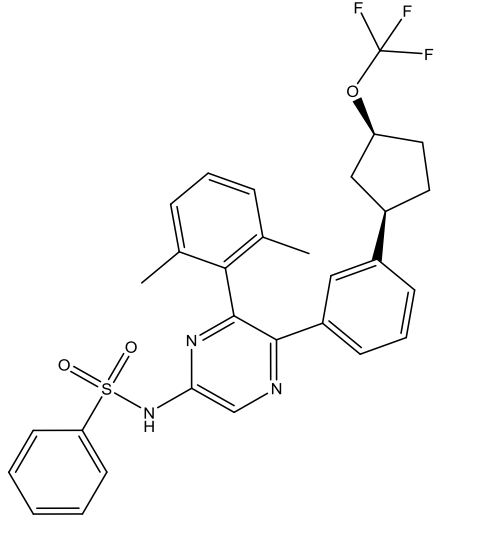
En algunas modalidades,  $Ar^3$  es arilo (por ejemplo, fenilo) sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^4$ . En algunas modalidades,  $Ar^3$  es fenilo sustituido con 0 a 3 apariciones de  $R^4$ . En algunas modalidades,  $Ar^3$  es fenilo sustituido con 0 apariciones de  $R^4$ . En algunas modalidades,  $Ar^3$  es fenilo sustituido con 1 aparición de  $R^4$ . En algunas modalidades,  $R^4$  está sustituido en la posición orto. En algunas modalidades,  $R^4$  está sustituido en la posición meta. En algunas modalidades,  $R^4$  está sustituido en la posición para. En algunas modalidades,  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, isopropilo o etilo). En algunas modalidades,  $R^4$  es haloalquilo  $C_{1-6}$  (por ejemplo, trifluorometilo).

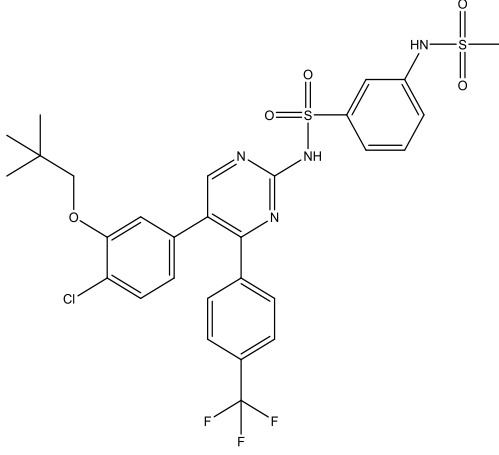
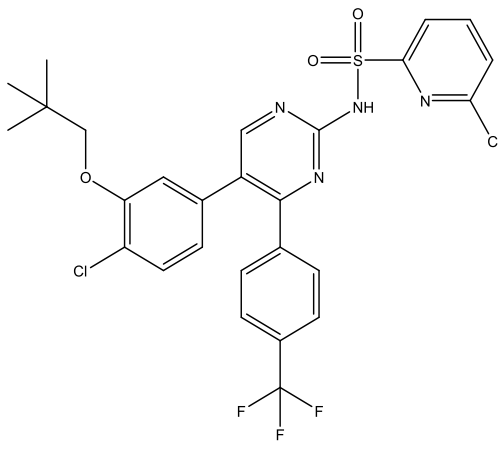
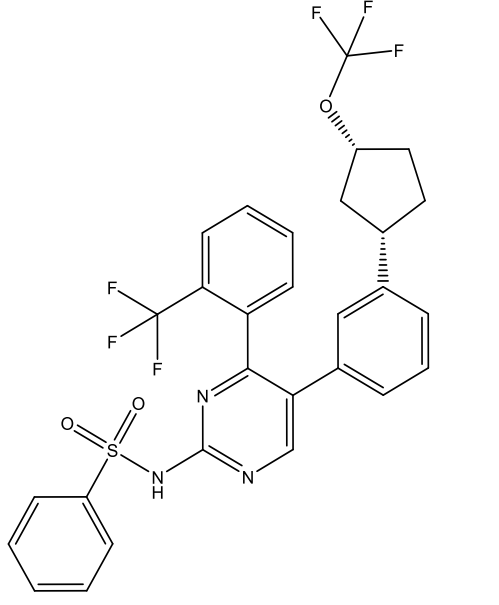
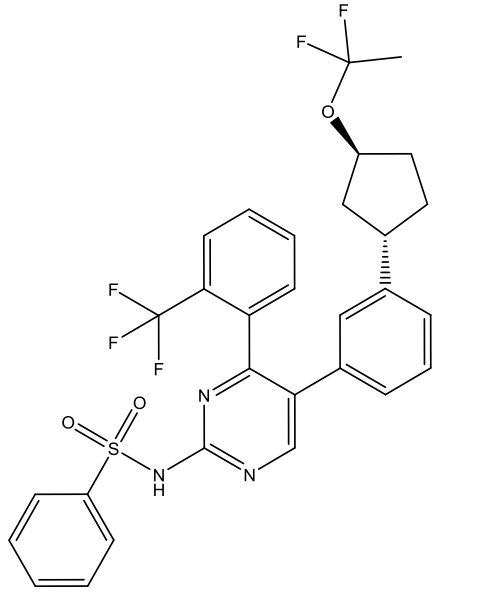
En algunas modalidades,  $\text{Ar}^3$  es fenilo sustituido con 2 apariciones de  $\text{R}^4$ . En algunas modalidades, una aparición de  $\text{R}^4$  es halo (por ejemplo, flúor o cloro) y la otra aparición de  $\text{R}^4$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (por ejemplo, isopropilo). En algunas modalidades,  $\text{Ar}^3$  es 2-isopropil-4-clorofenilo. En algunas modalidades, ambas apariciones de  $\text{R}^4$  son alquilo  $\text{C}_{1-6}$  (por ejemplo, metilo). En algunas modalidades,  $\text{Ar}^3$  es 2,6-dimetilfenilo.

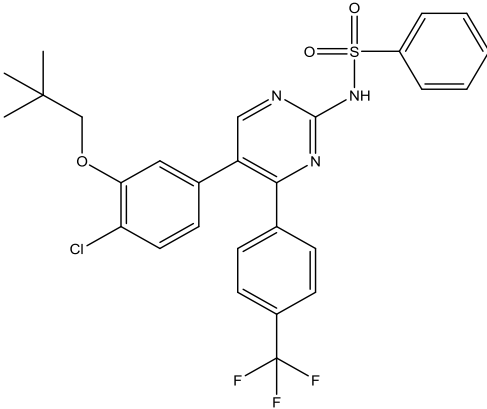
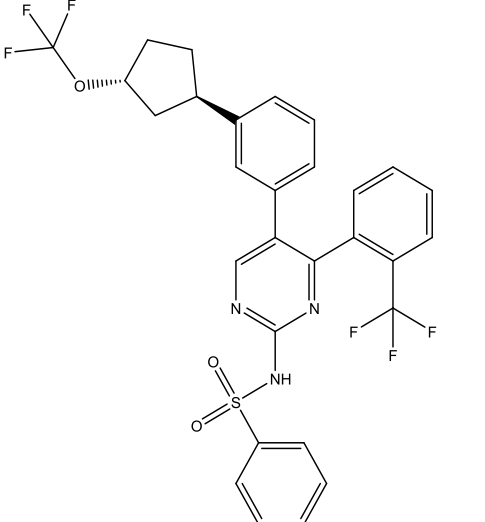
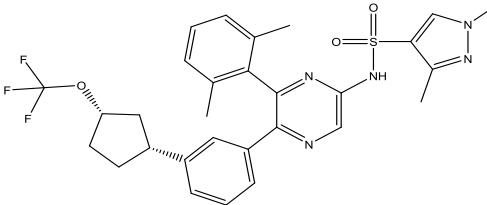
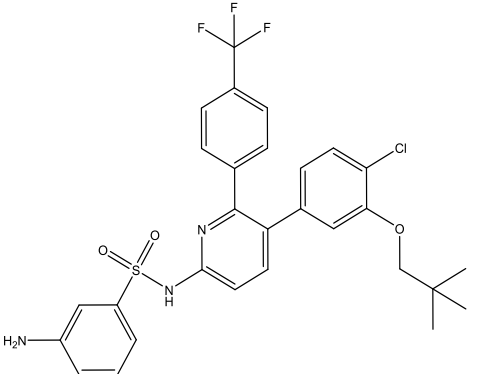
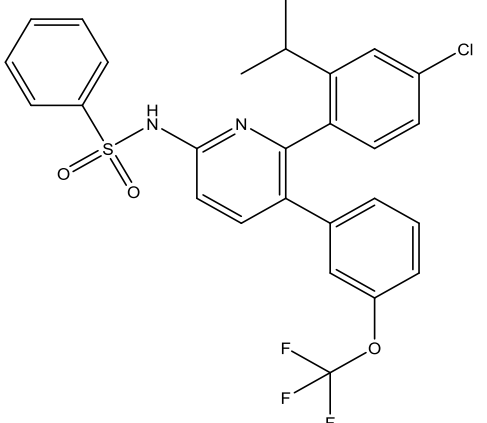
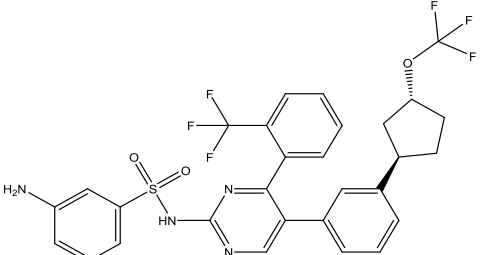
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto seleccionado de la siguiente tabla:

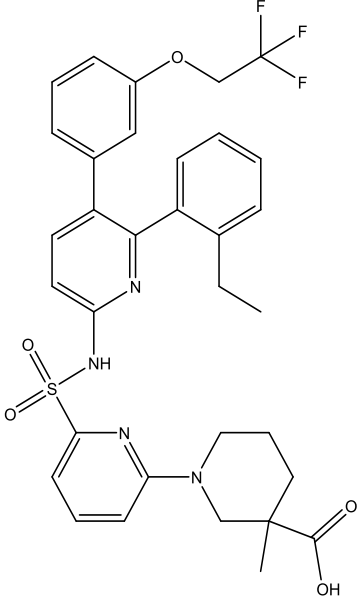
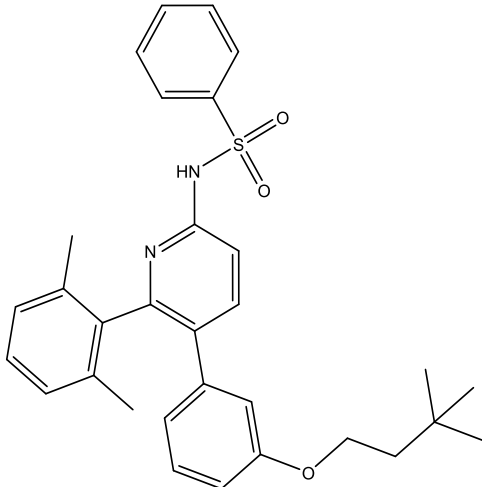
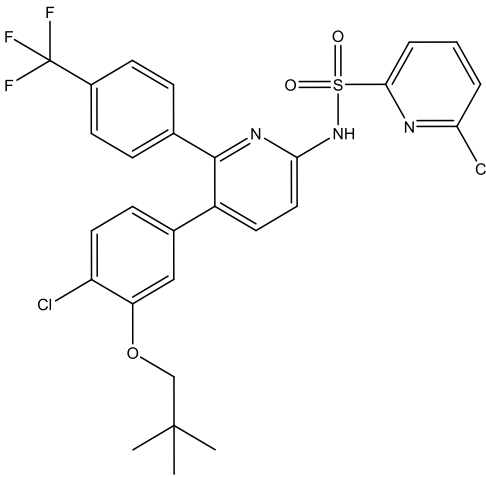
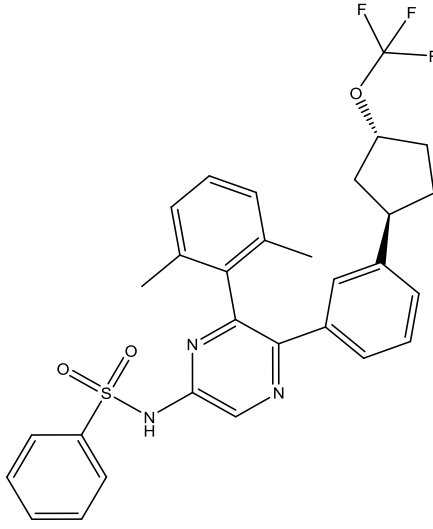
| N.º | Compuesto                                                                           | N.º | Compuesto                                                                           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 2   |  | 5   |  |

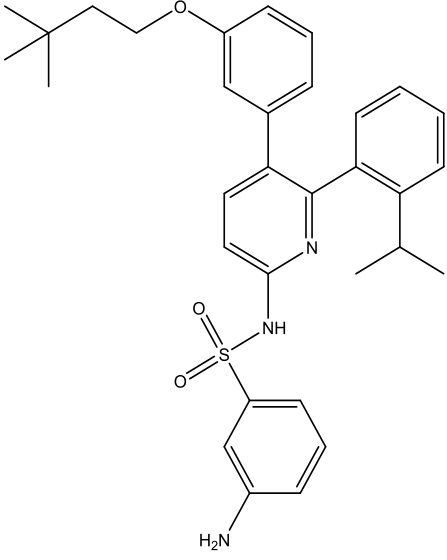
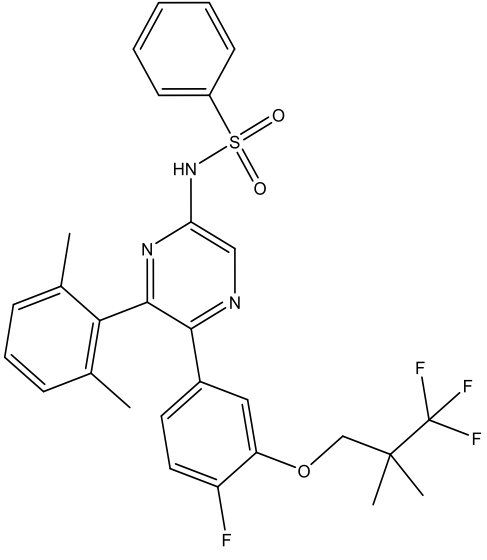
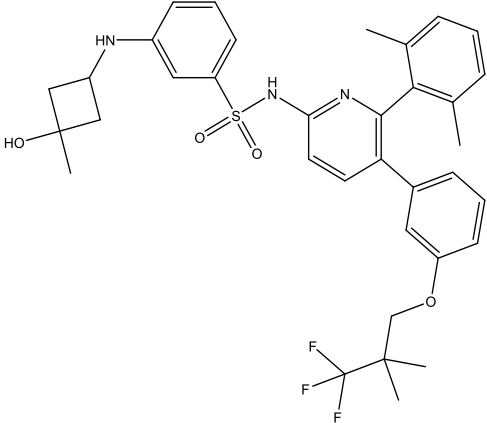
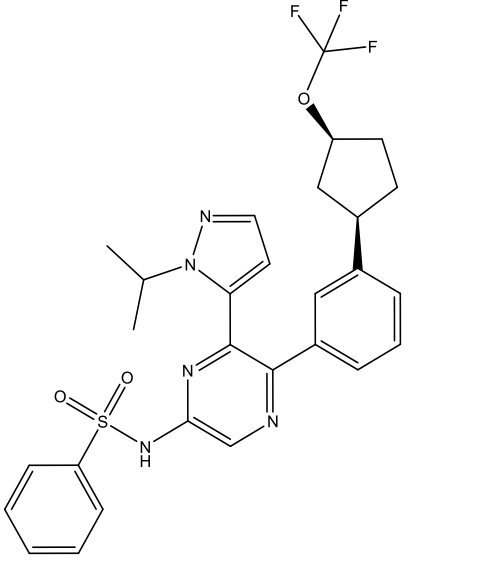
|           |                                                                                    |            |                                                                                      |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>9b</b> |   | <b>27b</b> |    |
| <b>14</b> |  | <b>8b</b>  |  |

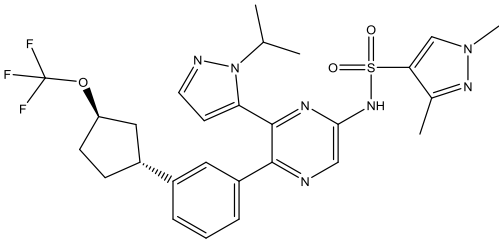
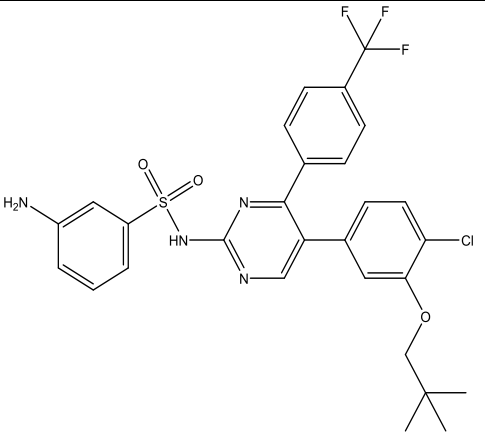
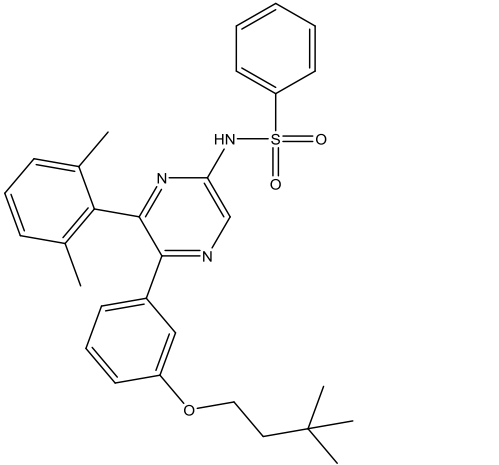
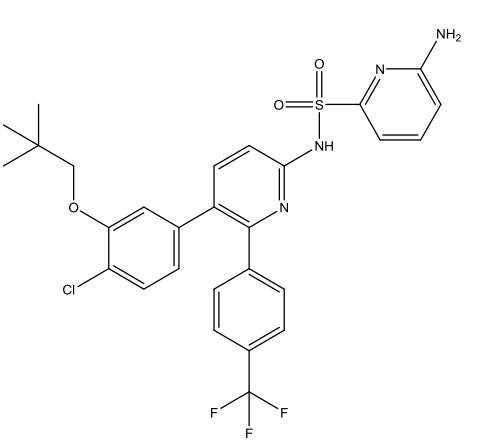
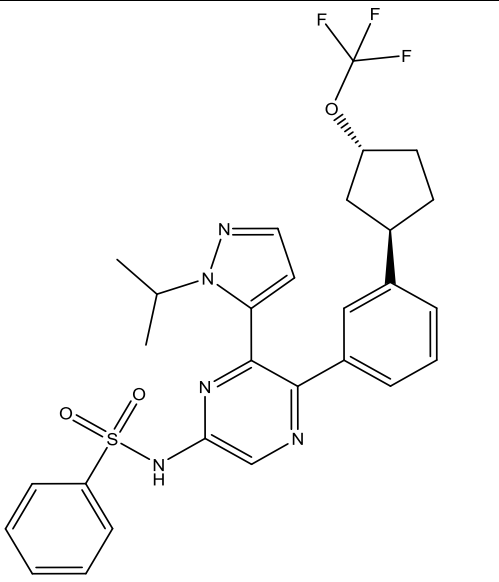
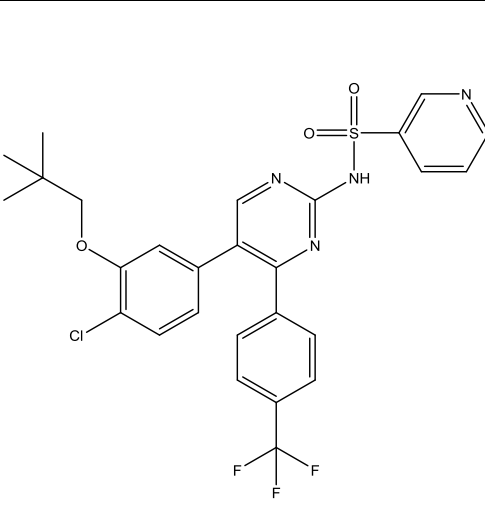
|     |                                                                                     |     |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 18  |    | 8a  |    |
| 29b |   | 30a |   |
| 29a |  | 6a  |  |

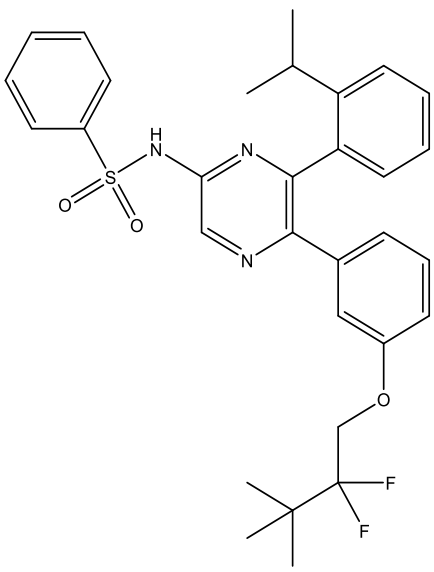
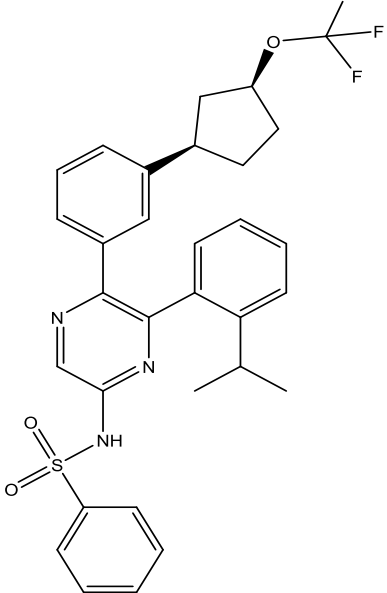
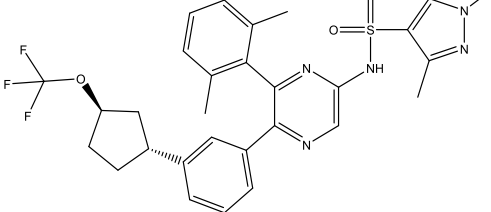
|     |                                                                                    |     |                                                                                     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 24  |   | 26  |   |
| 28a |  | 27a |  |

|    |                                                                                     |     |                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 22 |    | 28b |    |
| 7a |   | 17  |   |
| 19 |  | 30b |  |

|    |                                                                                    |    |                                                                                     |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 |   | 15 |   |
| 12 |  | 6b |  |

|    |                                                                                                                                                                                      |     |                                                                                                                                                                                              |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 |  <chem>CC(C)c1ccc(cc1)c2cc(ccc2NS(=O)(=O)c3ccc(N)cc3)C4=CC=C(C=C4)OCC(C)(C)C</chem>                 | 4   |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2nc3cc(ccc3N(S(=O)(=O)c4ccccc4))c2c5ccc(F)cc5OCC(C)(C)C</chem>                       |
| 20 |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2nc3cc(ccc3N(S(=O)(=O)Nc4ccc(NC5CCC5O)cc4)cc2)C4=CC=C(C=C4)OCC(C)(C)C</chem> | 10a |  <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2nc3cc(ccc3N(S(=O)(=O)Nc4ccc(NC5CCC5OC(F)(F)F)c4)cc2)C4=CC=C(C=C4)OCC(C)(C)C</chem> |

|     |                                                                                     |    |                                                                                      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 11  |    | 23 |    |
| 3   |   | 13 |   |
| 10b |  | 25 |  |

|    |                                                                                    |    |                                                                                    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1  |   | 9a |  |
| 7b |  |    |                                                                                    |

## Definiciones

Salvo que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se utilizan en la presente tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la presente invención. Las siguientes referencias proporcionan al experto una definición general de muchos de los términos usados en esta descripción: Singleton et ál., *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology* (2.<sup>a</sup> ed. 1994); *The Cambridge Dictionary of Science and Technology* (Walker ed., 1988); *The Glossary of Genetics*, 5.<sup>a</sup> Ed., R. Rieger et ál.

(eds.), Springer Verlag (1991); y Hale & Marham, *The Harper Collins Dictionary of Biology* (1991). Tal como se usan en este documento, los siguientes términos tienen los significados que se les atribuyen a continuación, a menos que se especifique lo contrario.

En esta descripción, «comprende», «que comprende», «que contiene» y «que tiene» y  
 5 similares pueden tener el significado que se les atribuye en la ley de patentes de EE. UU. y  
 pueden significar «incluye», «que incluye» y similares; «que consiste esencialmente en» o  
 «que consiste esencialmente» también tienen el significado que se les atribuye en la ley de  
 patentes de los EE. UU. y son términos abiertos, lo que permite la presencia de más de lo que  
 se menciona, siempre que las características básicas o novedosas de lo que se menciona no  
 10 cambien por la presencia de más de lo que se menciona, pero excluye modalidades de la  
 técnica anterior.

A menos que se indique específicamente o sea obvio por el contexto, como se usa en  
 este documento, se entiende que el término «o» es inclusivo. A menos que se indique  
 específicamente o sea obvio por el contexto, como se usa en este documento, los términos  
 15 «un», «una», «el» y «la» se entienden en singular o plural.

El término «acilo» se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo representado por la  
 fórmula general hidrocarbiloC(O)-, preferiblemente, alquiloC(O)-.

El término «acilamino» se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido  
 con un grupo acilo y se puede representar, por ejemplo, mediante la fórmula  
 20 hidrocarbiloC(O)NH-.

El término «aciloxi» es reconocido en la técnica y hace referencia a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)O-, preferentemente alquiloC(O)O-.

El término «alcoxi» se refiere a un grupo alquilo, preferiblemente un grupo alquilo inferior, al que está unido un oxígeno. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, 5 tert-butoxi y similares.

El término «alcoxialquilo» se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede estar representado por la fórmula general alquil-O-alquilo.

El término «alquenilo», como se usa en la presente, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un doble enlace y que se pretende que incluya tanto «alquenilos no 10 sustituidos» como «alquenilos sustituidos», el último de los cuales se refiere a restos alquenilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno. en uno o más carbonos del grupo alquenilo. Dichos sustituyentes pueden aparecer en uno o más carbonos que están incluidos o no en uno o más dobles enlaces. Además, dichos sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para los grupos alquilo, tal como se mencionan a continuación, excepto en los 15 casos en los que lo impida la estabilidad. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquenilo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

Un grupo «alquilo» o «alcano» es un hidrocarburo no aromático de cadena lineal o ramificada que se encuentra completamente saturado. Típicamente, un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada tiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10, más 20 preferiblemente de 1 a 6, a menos que se defina de otra manera. Los ejemplos de grupos

alquilo de cadena lineal y ramificada incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, hexilo, pentilo y octilo. Un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada también se denomina grupo «alquilo inferior».

Además, el término «alquilo» (o «alquilo inferior»), tal como se utiliza en la memoria  
5 descriptiva, los ejemplos y las reivindicaciones, pretende incluir tanto «alquilos no sustituidos»  
como «alquilos sustituidos», el último de los cuales se refiere a restos alquilo que tienen  
sustituyentes que reemplazan a un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal  
de hidrocarburo. Dichos sustituyentes, si no se especifica lo contrario, pueden incluir, por  
ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un  
10 formilo o un acilo), un tiocarbonilo (como un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato), un alcoxi,  
un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina,  
un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo,  
un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo o un resto aromático o  
heteroaromático. Los expertos en la técnica comprenderán que los restos sustituidos en la  
15 cadena de hidrocarburo pueden estar ellos mismos sustituidos, si corresponde. Por ejemplo,  
los sustituyentes de un alquilo sustituido pueden incluir formas sustituidas y no sustituidas de  
grupos amino, azido, imino, amido, fosforilo (incluidos fosfonato y fosfinato), sulfonilo (incluidos  
sulfato, sulfonamido, sulfamoilo y sulfonato) y sililo, así como éteres, alquiltios, carbonilos  
(incluidos cetonas, aldehídos, carboxilatos y ésteres), -CF<sub>3</sub>, -CN y similares. A continuación,  
20 se describen ejemplos de alquilos sustituidos. Los cicloalquilos pueden estar además  
sustituidos con alquilos, alquenos, alcoxis, alquiltios, aminoalquilos, alquilos sustituidos con  
carbonilo, -CF<sub>3</sub>, -CN y similares.

El término «C<sub>x-y</sub>» cuando se usa junto con un resto químico, como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, incluye grupos que contienen de x a y carbonos en la cadena. Por ejemplo, el término «alquilo C<sub>x-y</sub>» se refiere a grupos hidrocarburo saturados sustituidos o no sustituidos, incluidos grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada que  
 5 contienen de x a y carbonos en la cadena, incluidos grupos haloalquilo como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. Alquilo C<sub>0</sub> indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace si es interno. Los términos «alquenilo C<sub>2-y</sub>» y «alquinilo C<sub>2-y</sub>» se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o no sustituidos análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble  
 10 o triple, respectivamente.

El término «alquilamino», como se usa en la presente, se refiere a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

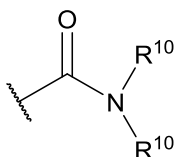
El término «alquiltio», como se usa en la presente, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede representarse por la fórmula general alquilS-.

15 El término «haloalquilo», como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno ha sido reemplazado por un halógeno, como flúor, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

20 El término «alquinilo», como se usa en la presente, se refiere a un grupo alifático que contiene al menos un triple enlace y que se pretende que incluya tanto «alquinilos no

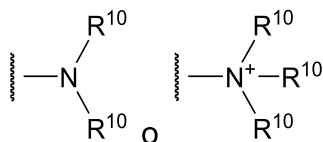
sustituidos» como «alquínulos sustituidos», el último de los cuales se refiere a restos alquínulo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos del grupo alquínulo. Dichos sustituyentes se pueden presentar en uno o más carbonos incluidos o no en uno o más de los enlaces triples. Asimismo, dichos sustituyentes incluyen todos aquellos contemplados para los grupos alquilo, tal como se mencionan a continuación, excepto en los casos en los que lo impida la estabilidad. Por ejemplo, se contempla la sustitución de grupos alquínulo por uno o más grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heterociclilo o heteroarilo.

El término «amida», como se usa en la presente, se refiere a un grupo



en donde cada  $R^{10}$  representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos  $R^{10}$  se toman en conjunto con el átomo de N al que están unidos para completar un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular.

Los términos «amina» y «amino» se reconocen en la técnica y se refieren tanto a aminas sustituidas como no sustituidas y sales de estas, por ejemplo, un resto que puede representarse por

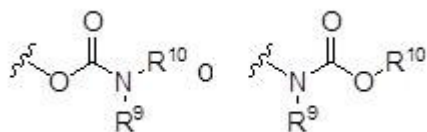


en donde cada  $\text{R}^{10}$  representa independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, o dos  $\text{R}^{10}$  se toman en conjunto con el átomo de N al que se encuentran unidos para formar un heterociclo con 4 a 8 átomos en la estructura anular. El término «aminoalquilo»,  
 5 tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

Tal como se utilizan en la presente, el término «aralquilo» hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

El término «arilo», como se usa en la presente, incluye grupos aromáticos de un solo anillo sustituidos o no sustituidos en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferiblemente,  
 10 el anillo es un anillo de 5 a 7 miembros, más preferiblemente, un anillo de 6 miembros. El término «arilo» también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, en donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos o heterociclilos. Los grupos  
 15 arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina y similares.

El término «carbamato» es reconocido en la técnica y se refiere a un grupo



en donde  $R^9$  y  $R^{10}$  representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo, como un grupo alquilo, o  $R^9$  y  $R^{10}$  se toman en conjunto con los átomos intermedios para completar un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular.

- 5 Los términos «carbociclo» y «carbocíclico», como se usan en la presente, se refieren a un anillo saturado o insaturado en el que cada átomo del anillo es carbono. El término carbociclo incluye tanto carbociclos aromáticos como carbociclos no aromáticos. Los carbociclos no aromáticos incluyen tanto anillos cicloalcano, en los que todos los átomos de carbono están saturados, como anillos cicloalqueno, que contienen al menos un doble enlace.

10

- El término «carbociclo» incluye anillos monocíclicos de 5 a 7 miembros y bicíclicos de 8 a 12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos se comparten entre los dos anillos. La expresión «carbociclo fusionado» se refiere a un carbociclo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado puede seleccionarse de entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. En un ejemplo de modalidad, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede fusionarse con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de
- 15

anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según lo permita la valencia, se incluye en la definición de carbocíclico. Los ejemplos de «carbociclos» incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Los ejemplos de carbociclos fusionados incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los «carbociclos» pueden estar sustituidos en cualquiera de una o más posiciones capaces de portar un átomo de hidrógeno.

Un grupo «cicloalquilo» es un hidrocarburo cíclico completamente saturado. Un «cicloalquilo» incluye anillos monocíclicos y bicíclicos. Típicamente, un grupo cicloalquilo monocíclico tiene de 3 a alrededor de 10 átomos de carbono, más típicamente, de 3 a 8 átomos de carbono, a menos que se defina de otra manera. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico se puede seleccionar de anillos saturados, insaturados y aromáticos. El cicloalquilo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos o tres o más átomos son compartidos entre los dos anillos. La expresión «cicloalquilo fusionado» se refiere a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro anillo. El segundo anillo de un cicloalquilo bicíclico fusionado puede seleccionarse de entre anillos saturados, insaturados y aromáticos.

Un grupo «cicloalquenilo» es un hidrocarburo cíclico que contiene uno o más enlaces dobles. El anillo cicloalquenilo puede tener de 3 a 10 átomos de carbono. Como tales, los grupos cicloalquenilo pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los anillos individuales de dichos grupos cicloalquenilo multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, por ejemplo, fusionados, puenteados, espiro, etc., además de la sustitución del enlace covalente. Los

ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, 1,3-ciclohexadienilo, 1,4-ciclohexadienilo y 1,5-ciclooctadienilo.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, norbornanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, octahidropentalenilo, espiro[4.5]decanilo,  
5 ciclopropilo y adamantilo.

El término «carbociclilalquilo», como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

El término «carbonato» se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo  $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$ , en el que  $\text{R}^{10}$  representa un grupo hidrocarbilo.

10 El término «carboxi», como se usa en la presente, se refiere a un grupo representado por la fórmula  $-\text{CO}_2\text{H}$ .

El término «éster», como se usa en la presente, se refiere a un grupo  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ , en el que  $\text{R}^{10}$  representa un grupo hidrocarbilo.

15 El término «éter», como se usa en la presente, se refiere a un grupo hidrocarbilo unido a través de un oxígeno a otro grupo hidrocarbilo. Por consiguiente, un sustituyente éter de un grupo hidrocarbilo puede ser hidrocarbilo-O-. Los éteres pueden ser simétricos o asimétricos. Los ejemplos de éteres incluyen, pero no se limitan a, heterociclo-O-heterociclo y aril-O-

heterociclo. Los éteres incluyen grupos «alcoxialquilo», que pueden estar representados por la fórmula general alquil-O-alquilo.

Los términos «halo» y «halógeno» tal como se utilizan en la presente significan halógeno e incluyen cloro, flúor, bromo y yodo.

- 5 Los términos «hetaralquilo» y «heteroaralquilo», como se usan en la presente, se refieren a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetarilo.

El término «heteroalquilo», como se usa en la presente, se refiere a una cadena saturada o insaturada de átomos de carbono y al menos un heteroátomo, en donde no hay dos heteroátomos adyacentes.

- 10 Los términos «heteroarilo» y «hetarilo» incluyen estructuras de anillo único aromático sustituido o no sustituido, preferiblemente anillos de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 9 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente uno o dos heteroátomos. Los términos «heteroarilo» y «hetarilo» también incluyen sistemas de anillos policíclicos que
- 15 tienen dos o más anillos cíclicos, en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos o heterociclilos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrolo, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares.

Los anillos individuales de dichos grupos heteroarilo multicíclicos pueden tener diferentes conectividades, por ejemplo, fusionados, etc., además de la sustitución del enlace covalente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, 1,3,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, cinolinilo, pteridinilo, purinilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo, benzo[b]tiofenilo, 5,6,7,8-tetrahidro -quinolin-3-ilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, bencisoxazolilo, bencimidazolilo, tianaftenilo, isotianaftenilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, indolilo, indolizinilo, indazolilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo, etc. Por lo general, el grupo heteroarilo se une a la estructura principal a través de un átomo de carbono.

El término «heteroátomo» tal como se usa en la presente significa un átomo de cualquier elemento diferente de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los términos «heterociclilo», «heterociclo» y «heterocíclico» hacen referencia a estructuras anulares aromáticas sustituidas o no sustituidas, preferiblemente, anillos de 3 a 10 miembros, más preferiblemente, anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras anulares incluyen al menos un heteroátomo, preferiblemente, de uno a cuatro heteroátomos, más preferiblemente, uno o dos heteroátomos. Los términos «heterociclilo» y «heterocíclico» también incluyen sistemas de anillos policíclicos con dos o más anillos cíclicos, en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, en donde al menos uno de los anillos

es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos o heterociclicos. Los grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas y similares.

Los anillos individuales de dichos grupos heterocicloalquilo multicíclicos pueden tener  
 5 diferentes conectividades, por ejemplo, fusionados, puenteados, espiro, etc., además de la sustitución del enlace covalente. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, tiopiranilo, azindinilo, azetidinilo, oxiranilo, metilendioxilo, cromenilo, barbiturilo, isoxazolidinilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidinilo, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, piperidinilo,  
 10 tiomorfolinilo, 1,2-tetrahidrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrotiazin-3-ilo, tetrahidrotiadiazinilo, morfolinilo, 1,2-tetrahidrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahidrodiazin-1-ilo, tetrahidroazepinilo, piperazinilo, piperizin-2-onilo, piperizin-3-onilo, cromanilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 1,4-dioxanilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octanilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1] heptanilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octanilo,  
 15 octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazinilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-azaespiro[4.4]nonanilo, 7-oxa-1-aza-espiro[4.4]nonanilo, 7-azabicyclo[2.2.2]heptanilo, octahidro-1H-indolilo, etc. En general, el grupo heterocicloalquilo normalmente se une a la estructura principal mediante un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno.

El término «heterocicliclalquilo», como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo  
 20 sustituido con un grupo heterociclo.

El término «hidrocarbilo», como se usa en la presente, se refiere a un grupo que está

unido a través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S, y normalmente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y una cadena principal principalmente de carbono, pero puede incluir opcionalmente heteroátomos. Por lo tanto, los grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo y trifluorometilo se consideran hidrocarbilo para los fines de esta solicitud, pero  
5 sustituyentes como acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y etoxi (que está unido a través de oxígeno, no carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, entre otros, arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclilo, alquilo, alquenilo, alquinilo y combinaciones de estos.

El término «hidroxialquilo», como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo  
10 sustituido con un grupo hidroxilo.

El término «inferior» cuando se usa junto con un resto químico, como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, incluye grupos en los que hay diez o menos átomos distintos de hidrógeno en el sustituyente, preferiblemente seis o menos. Un «alquilo inferior», por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene diez o menos átomos de carbono,  
15 preferiblemente, seis o menos. En determinadas modalidades, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi definidos en la presente son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, tal como en las menciones de hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, no se cuentan los átomos dentro del grupo  
20 arilo cuando se cuentan los átomos de carbono en el sustituyente alquilo).

Los términos «policiclilo», «policiclo» y «policíclico» hacen referencia a dos o más

anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos o heterocicilos) donde dos o más átomos son comunes a dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son «anillos fusionados». Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o no sustituido. En determinadas modalidades, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo, preferentemente de 5 a 7.

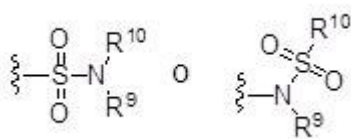
El término «sililo» se refiere a un resto de silicio con tres restos de hidrocarbilo unidos a él.

El término «sustituido» hace referencia a restos con sustituyentes que rempazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal. Se comprenderá que «sustitución» o «sustituido con» incluye la condición implícita de que esa sustitución coincide con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimenta espontáneamente una transformación tal como mediante reorganización, ciclación, eliminación, etc. Tal como se usa en la presente, se contempla que el término «sustituido» incluya todos los sustituyentes aceptables de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes aceptables incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes aceptables pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos adecuados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno o cualquier sustituyente aceptable de compuestos orgánicos descritos en la presente que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en la presente, por ejemplo, un halógeno, un hidroxilo, un

carbonilo (tal como carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcoxi, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralkilo o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica entenderán que los propios sustituyentes pueden sustituirse, si es apropiado. A menos que se indique específicamente como "sin sustituir", se entiende que las referencias a restos químicos en el presente documento incluyen variantes sustituidas. Por ejemplo, la referencia a un grupo o resto «arilo» incluye implícitamente tanto variantes sustituidas como no sustituidas.

10 El término «sulfato» se reconoce en la técnica y se refiere al grupo  $-\text{OSO}_3\text{H}$ , o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

El término «sulfonamida» se reconoce en la técnica y se refiere al grupo representado por las fórmulas generales



15 en donde  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  representan independientemente hidrógeno o hidrocarbilo, como alquilo, o  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  se toman en conjunto con los átomos intermedios para completar un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular.

El término «sulfóxido» se reconoce en la técnica y se refiere a un grupo  $-S(O)-R^{10}$ , en donde  $R^{10}$  representa un hidrocarbilo.

El término «sulfonato» se reconoce en la técnica y se refiere al grupo  $SO_3H$ , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

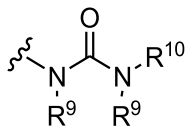
5 El término «sulfona» se reconoce en la técnica y se refiere al grupo  $-S(O)_2-R^{10}$ , en donde  $R^{10}$  representa un hidrocarbilo.

El término «tioalquilo», como se usa en la presente, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo tiol.

El término «tioéster», como se usa en la presente, se refiere a un grupo  $-C(O)SR^{10}$  o -  
 10  $SC(O)R^{10}$ , en donde  $R^{10}$  representa un hidrocarbilo.

El término «tioéter», tal como se usa en la presente, es equivalente a un éter, en donde el oxígeno se reemplaza con un azufre.

El término «urea» se reconoce en la técnica y se puede representar con la fórmula general



en donde  $R^9$  y  $R^{10}$  representan independientemente hidrógeno o hidrocarbilo, como alquilo, o cualquier aparición de  $R^9$  se toma en conjunto con  $R^{10}$  y los átomos intermedios para completar un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular.

- 5 La expresión «grupo protector» se refiere a un grupo de átomos que, cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o previenen la reactividad del grupo funcional. Normalmente, un grupo protector puede removerse de manera selectiva según se desee durante el transcurso de una síntesis. Pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3.<sup>a</sup> ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison et ál., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, vols. 1 a 8, 1971-1996, John Wiley & Sons, Nueva York. Los grupos protectores de nitrógeno representativos incluyen, entre otros, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxycarbonilo (CBZ), tert-butoxicarbonilo (Boc), trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (TES), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxycarbonilo, 9-  
10 fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), nitro-veratriloxy-carbonilo (NVOC) y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, de modo no taxativo, aquellos donde el grupo hidroxilo está acilado (esterificado) o alquilado, tal como éteres de bencilo y tritilo, así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirranilo, éteres de trialkylsililo (por ejemplo, grupos TMS o TIPS), éteres de glicol, tales como derivados de etilenglicol y propilenglicol y éteres de alilo.

La invención también incluye varios isómeros y mezclas de estos. Algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en varias formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren únicamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, más comúnmente, porque contienen un átomo de carbono asimétricamente sustituido que actúa como un centro quiral. «Enantiómero» significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, más comúnmente porque contienen dos o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos. «R» y «S» representan la configuración de los sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Cuando un centro quiral no se define como R o S, está presente un enantiómero puro o una mezcla de ambas configuraciones.

«Racemato» o «mezcla racémica» significa un compuesto de cantidades equimolares de dos enantiómeros, en donde tales mezclas no presentan actividad óptica; es decir, no rotan el plano de la luz polarizada. En determinadas modalidades, los compuestos de la invención pueden ser racémicos.

En determinadas modalidades, los compuestos de la invención pueden estar enriquecidos en un enantiómero. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener más de alrededor del 30 % de ee, alrededor del 40 % de ee, alrededor del 50 % de ee, alrededor del 60 % de ee, alrededor del 70 % de ee, alrededor del 80 % de ee, alrededor del 90 % de ee o incluso alrededor del 95% de ee o más. En ciertas modalidades, los compuestos de la invención pueden tener más de un estereocentro. En ciertas modalidades, los compuestos de

la invención pueden estar enriquecidos en uno o más diastereoisómeros. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener más de alrededor del 30 % de, alrededor del 40 % de, alrededor del 50 % de, alrededor del 60 % de, alrededor del 70 % de, alrededor del 80 % de, alrededor del 90 % de o incluso alrededor del 95 % de o más.

5           En ciertas modalidades, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un enantiómero de un compuesto (por ejemplo, de fórmula (I)). Una mezcla enantioméricamente enriquecida puede comprender, por ejemplo, al menos alrededor del 60 por ciento en moles de un enantiómero, o más preferiblemente al menos alrededor del 75, alrededor del 90, alrededor del 95 o incluso alrededor del 99 por ciento en  
10       moles. En ciertas modalidades, el compuesto enriquecido en un enantiómero está sustancialmente libre del otro enantiómero, en donde sustancialmente libre significa que la sustancia en cuestión constituye menos de alrededor del 10 %, o menos de alrededor del 5 %, o menos de alrededor del 4 %, o menos de alrededor del 3%, o menos de alrededor del 2%, o menos de alrededor del 1% en comparación con la cantidad del otro enantiómero, por ejemplo,  
15       en la composición o mezcla de compuestos. Por ejemplo, si una composición o mezcla de compuestos contiene alrededor de 98 gramos de un primer enantiómero y alrededor de 2 gramos de un segundo enantiómero, se diría que contiene alrededor de 98 por ciento en moles del primer enantiómero y solo alrededor de 2% del segundo enantiómero.

20           En ciertas modalidades, la preparación terapéutica puede enriquecerse para proporcionar predominantemente un diasterómero de un compuesto (por ejemplo, de fórmula (I)). Una mezcla diastereoméricamente enriquecida puede comprender, por ejemplo, al menos alrededor del 60 por ciento en moles de un diastereómero, o más preferiblemente al menos

alrededor del 75, alrededor del 90, alrededor del 95 o incluso alrededor del 99 por ciento en moles.

Los compuestos de la invención se pueden preparar como isómeros individuales mediante síntesis específica de isómeros o se pueden resolver a partir de una mezcla de isómeros. Las técnicas de resolución convencionales incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico utilizando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formar la sal de la forma ácida de cada isómero de un par isomérico usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formar un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico usando un ácido, amina o alcohol ópticamente puro (seguido de separación cromatográfica y eliminación del auxiliar quiral), o resolver una mezcla isomérica de un material de partida o un producto final usando varios métodos cromatográficos conocidos.

Cuando la estereoquímica de un compuesto divulgado se nombra o se representa por su estructura, el estereoisómero mencionado o representado tiene una pureza de al menos alrededor del 60 %, alrededor del 70 %, alrededor del 80 %, alrededor del 90 %, alrededor del 99 % o alrededor del 99,9 % en peso puro en relación con los otros estereoisómeros. Cuando se nombra o se representa un enantiómero individual por su estructura, el estereoisómero representado o mencionado tiene una pureza óptica de al menos alrededor del 60 %, alrededor del 70 %, alrededor del 80 %, alrededor del 90 %, alrededor del 99 % o alrededor del 99,9 % en peso. El porcentaje de pureza óptica en peso es la relación del peso del enantiómero que está presente dividido por el peso combinado del enantiómero que está presente y el peso de

su isómero óptico.

En la representación pictórica de los compuestos dada a través de esta solicitud, una línea ahusada gruesa (  ) indica un sustituyente que está por encima del plano del anillo al que pertenece el carbono asimétrico y una línea punteada (  ) indica un sustituyente que está por debajo del plano del anillo al que pertenece el carbono asimétrico.

Como se usa en la presente, un compuesto de la presente invención puede estar en forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, atropisómeros, tautómeros o mezclas de estos, por ejemplo, como isómeros geométricos (cis o trans) sustancialmente puros, diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de estos.

Una forma marcada con isótopos de un compuesto descrito tiene uno o más átomos del compuesto reemplazados por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o un número de masa diferente al que normalmente se presenta en mayor abundancia natural. Ejemplos de isótopos disponibles comercialmente y que pueden incorporarse a un compuesto divulgado por métodos conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo,  $2\text{H}$ ,  $3\text{H}$ ,  $13\text{C}$ ,  $14\text{C}$ ,  $15\text{N}$ ,  $18\text{O}$ ,  $17\text{O}$ ,  $31\text{P}$ ,  $32\text{P}$ ,  $35\text{S}$ ,  $18\text{F}$  y  $36\text{Cl}$ , respectivamente. Un compuesto marcado con un isótopo proporcionado en el presente documento se puede preparar normalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en el presente documento, al reemplazar un reactivo no marcado con un isótopo por un reactivo marcado con un isótopo.

La concentración de un isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede

definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. La expresión «factor de enriquecimiento isotópico», como se usa en este documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. Si un átomo de hidrógeno en un compuesto de esta invención se reemplaza con deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

Un compuesto marcado con isótopo como se proporciona en el presente documento se puede utilizar de varias formas beneficiosas. Los compuestos que tienen  $^{14}\text{C}$  incorporado son adecuados para ensayos de distribución en tejidos de sustrato o medicamento. El tritio ( $^3\text{H}$ ) y el carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ) son los isótopos preferidos debido a su sencilla preparación y excelente detectabilidad. Los isótopos más pesados, por ejemplo, el deuterio ( $^2\text{H}$ ), tienen ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica. El metabolismo se ve afectado por el efecto isotópico cinético primario, en el que el isótopo más pesado tiene una energía de estado fundamental más baja y provoca una reducción en la ruptura del enlace limitante de la velocidad. La ralentización del metabolismo puede conducir a un aumento de la semivida *in vivo*, una reducción de los requisitos de dosificación o una mejora del índice terapéutico.

Para una discusión más detallada, véase S. L. Harbeson y R. D. Tung, «Deuterium In Drug Discovery and Development», *Ann. Rep. Med. Chem.* 2011, 46, 403-417, Foster, A. B., «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», *Trends in Pharmacological Sciences*, 5: 524-527 (1984) y Foster, A. B., «Deuterium Isotope Effects in the Metabolism of  
5 Drugs and Xenobiotics: Implications for Drug Design», *Advances in Drug Research*, 14: 1-40 (1985).

La estabilidad metabólica puede verse afectada por el procesamiento del compuesto en diferentes órganos del cuerpo. Por ejemplo, los compuestos con perfiles farmacocinéticos deficientes son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas hepáticos  
10 *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez ayuda en el diseño racional de compuestos deuterados como se describe en este documento. Las mejoras se pueden medir en una serie de ensayos conocidos en la técnica, como aumentos en la semivida ( $t_{1/2}$ ) *in vivo*, concentración en el efecto terapéutico máximo ( $C_{max}$ ), área bajo la curva de respuesta a la  
15 dosis (AUC) y biodisponibilidad; y en términos de reducción de costos de materiales, dosis y eliminación.

Otro efecto de los compuestos deuterados puede ser la disminución o eliminación de metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión del enlace oxidativo carbono-hidrógeno (C-H), el análogo deuterado tendrá un tiempo  
20 de reacción más lento y enlentecerá la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de velocidad. Véase, por ejemplo, Hanzlik et ál., *J. Org. Chem.* 55, 3992-3997, 1990, Reider et ál., *J. Org. Chem.* 52, 3326-3334, 1987,

Foster, *Adv. Drug Res.* 14, 1-40, 1985, Gillette et ál, *Biochemistry* 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman et ál. *Carcinogenesis* 16(4), 683-688, 1993.

El término «sujeto» al que se contempla que la administración incluye, entre otros, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto  
5 pediátrico (por ejemplo, lactante, niño, adolescente) o sujeto adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) u otros primates (por ejemplo, macacos cangrejeros, macacos de la India); mamíferos, lo que incluye mamíferos comercialmente relevantes tales como ganado bovino, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos o perros; o aves, incluidas aves comercialmente relevantes como pollos, patos, gansos, codornices o pavos. Los sujetos  
10 preferidos son los seres humanos.

Tal como se usa en el presente documento, un agente terapéutico que «previene» un trastorno o afección se refiere a un compuesto que, en una muestra estadística, reduce la aparición del trastorno o afección en la muestra tratada en relación con una muestra de control no tratada, o retrasa el inicio o reduce la gravedad de uno o más síntomas del trastorno o  
15 afección en relación con la muestra de control no tratada.

El término «tratar» significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno descrito en este documento), disminuir la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad. El tratamiento incluye el tratamiento de un síntoma de una  
20 enfermedad, trastorno o afección. Sin estar ligado a ninguna teoría, en algunas modalidades, el tratamiento incluye aumentar la actividad deficiente de CFTR. Si se administra antes de la

manifestación clínica de la afección no deseada (por ejemplo, enfermedad u otro estado no deseado del sujeto), entonces el tratamiento es profiláctico (es decir, protege al sujeto contra el desarrollo de la afección no deseada), mientras que si se administra después de la manifestación de la afección no deseada, el tratamiento es terapéutico (es decir, está  
5 destinado a disminuir, mejorar o estabilizar la afección no deseada existente o los efectos secundarios de esta).

Como se usa en la presente, el término «profármaco» significa un derivado farmacológico de una molécula de fármaco original que requiere biotransformación, ya sea espontánea o enzimática, dentro del organismo para liberar el fármaco activo. Por ejemplo, los  
10 profármacos son variaciones o derivados de los compuestos de la invención que tienen grupos escindibles en ciertas afecciones metabólicas, que cuando se escinden, se convierten en los compuestos de la invención. Dichos profármacos son entonces farmacéuticamente activos *in vivo* cuando experimentan solvólisis en condiciones fisiológicas o experimentan degradación enzimática. Los compuestos de profármaco en el presente documento pueden denominarse  
15 simples, dobles, triples, etc., según el número de pasos de biotransformación necesarios para liberar el fármaco activo dentro del organismo y el número de funcionalidades presentes en una forma de tipo precursor. Las formas de profármaco a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo de los mamíferos (Véase, Bundgard, *Design of Prodrugs*, págs. 7-9, 21 -24, Elsevier, Ámsterdam 1985 y  
20 Silverman, *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, págs. 352-401, Academic Press, San Diego, CA, 1992). Los profármacos comúnmente conocidos en la técnica incluyen derivados ácidos conocidos, como, por ejemplo, ésteres preparados por reacción de los ácidos originales con un alcohol adecuado, amidas preparadas por reacción del compuesto ácido original con una amina, grupos básicos que reaccionan para formar un derivado de base

acilado, etc. Por supuesto, otros derivados de profármacos pueden combinarse con otras características descritas en este documento para mejorar la biodisponibilidad.

Como tal, los expertos en la técnica apreciarán que algunos de los compuestos descritos en la presente que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos que tienen un residuo de aminoácido o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos que se unen covalentemente a través de enlaces peptídicos a grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico libres de los compuestos descritos actualmente. Los residuos de aminoácidos incluyen los 20 aminoácidos naturales comúnmente designados por símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. Los profármacos también incluyen compuestos que tienen un resto carbonato, carbamato, amida o éster de alquilo unido covalentemente a cualquiera de los sustituyentes anteriores descritos en el presente documento.

Una «cantidad terapéuticamente eficaz», como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr un efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede referirse a una cantidad que es suficiente para mejorar al menos un signo o síntoma de fibrosis quística.

Una «respuesta» a un método de tratamiento puede incluir una disminución o mejora de los síntomas negativos, una disminución en la progresión de una enfermedad o síntomas de esta, un aumento en los síntomas beneficiosos o resultados clínicos, una disminución de

los efectos secundarios, estabilización de la enfermedad, remedio parcial o total de la enfermedad, entre otros.

Como se usa en el presente documento, «CFTR» significa regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística. Las mutaciones de pérdida de función de CFTR son una  
5 causa de fibrosis quística y conducen a la disfunción de las glándulas exocrinas y la eliminación mucociliar anormal. Las mutaciones en el gen o la proteína de CFTR pueden resultar en una actividad reducida de CFTR. La mutación más común es una mutación específica de la eliminación de tres nucleótidos del codón de fenilalanina en la posición 508 (alrededor del 70 % de los pacientes con fibrosis quística) denominada « $\Delta F508$ ». La mutación  $\Delta F508$  disminuye la  
10 estabilidad del dominio CFTR NBD1 y limita el ensamblaje entre dominios de CFTR. Un paciente puede ser homocigoto para  $\Delta F508$  o heterocigoto para  $\Delta F508$  ( $\Delta F508/\Delta F508$ ). Las mutaciones particulares dan como resultado un defecto de activación de CFTR, de modo que se reduce la probabilidad de que el canal iónico de CFTR alcance su conformación abierta. Dichas mutaciones incluyen, entre otras, G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G970R,  
15 G1244E, S1251N, S1255P y G1349D.

Como se usa en el presente documento, la expresión «modulador de CFTR» se refiere a un compuesto que aumenta la actividad de CFTR. En ciertos aspectos, un modulador de CFTR es un corrector de CFTR, un potenciador de CFTR o un compuesto de doble acción que tiene actividades de corrector y potenciador. Estos agentes de acción dual son útiles cuando  
20 las mutaciones dan como resultado la ausencia o una cantidad reducida de proteína CFTR sintetizada.

Como se usa en el presente documento, la expresión «corrector de CFTR» se refiere a un compuesto que aumenta la cantidad de proteína CFTR funcional en la superficie celular, lo que mejora el transporte de iones a través de CFTR. Los correctores de CFTR «rescatan» parcialmente el plegamiento incorrecto de la proteína CFTR, particularmente el plegamiento incorrecto que resulta de mutaciones de CFTR, lo que permite la maduración de la proteína CFTR y la expresión funcional en la superficie celular. Los correctores de CFTR pueden modificar el entorno de plegamiento de la célula de una manera que promueva el plegamiento de CFTR e incluyen compuestos que interactúan directamente con la proteína CFTR para modificar su plegamiento, maduración conformacional o estabilidad. Los ejemplos de correctores incluyen, entre otros, VX-809, VX-661, VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-121, compuestos descritos en US20190248809A1, VX-983, GLPG2222, GLPG2737, GLPG3221, GLPG2851, FDL169, FDL304, FDL2052160, FD2035659 y PTI-801.

Como se usa en el presente documento, la expresión «potenciador de CFTR» se refiere a un compuesto que aumenta la actividad del canal iónico de la proteína CFTR ubicada en la superficie celular, lo que da como resultado un transporte iónico mejorado. Los potenciadores de CFTR restauran la función defectuosa del canal que resulta de las mutaciones de CFTR o que de otro modo aumenta la actividad de CFTR en la superficie celular. Los ejemplos de potenciadores incluyen, entre otros, ivacaftor (VX770), ivacaftor deuterado (CPT 656, VX-561), PTI-808, QBW251, GLPG1837, GLPG2451, ABBV-3067, ABBV-974, ABBV-191, FDL176 y genisteína.

Tal como se usa en la presente, «afección o enfermedad de CFTR» hace referencia a una enfermedad o afección asociadas con la actividad de CFTR deficiente. Dichas

enfermedades y afecciones incluyen, entre otras, fibrosis quística, ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), pancreatitis aguda, recurrente o crónica, esteatorrea pancreática, bronquiectasias diseminadas, asma, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinosinusitis, poliposis nasal, ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de depósito lisosomal, quilomicronemia de tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias en el procesamiento de lípidos, angioedema hereditario de tipo 1, coagulación o fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, neumonía congénita, infección por micobacterias no tuberculosas, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfermedad celíaca, atresia intestinal, enfisema hereditario y síndrome de Sjogren.

#### Métodos de uso

En el presente documento se describen métodos para tratar la actividad de CFTR deficiente en una célula, lo que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En determinadas modalidades, el contacto con la célula se produce en un sujeto que lo necesita, tratando así una enfermedad o trastorno mediado por una actividad de CFTR deficiente.

Además, en el presente documento se describen métodos para tratar una enfermedad o un trastorno mediado por una actividad de CFTR deficiente que comprenden administrar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el sujeto es un mamífero y preferentemente es un ser humano. En algunas modalidades, la enfermedad está asociada con la regulación de los volúmenes de líquido a través de las membranas epiteliales, en particular una enfermedad obstructiva de las vías respiratorias como la FQ o la EPOC.

Dichas enfermedades y afecciones incluyen, entre otras, fibrosis quística, asma, EPOC inducida por humo, bronquitis crónica, rinosinusitis, estreñimiento, pancreatitis, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina causada por ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes (CBAVD), enfermedad pulmonar leve pancreatitis idiopática, aspergilosis  
5 broncopulmonar alérgica (ABPA), enfermedad hepática, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de coagulación-fibrinólisis, deficiencia de proteína C, enfermedad celíaca, poliposis nasal, neumonía congénita, malabsorción intestinal, esteatorrea pancreática, atresia intestinal, no infección micobacteriana tuberculosa, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, hipercolesterolemia familiar,  
10 quilomicronemia de tipo 1, abetalipoproteinemia, enfermedades de depósito lisosomal, enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía /hiperinsulemia, diabetes mellitus, Laron dwarfism, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG de tipo 1, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria,  
15 deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofisiaria, DI neprogénica, síndrome de Charcot-Marie Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, plasmia supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos poliglutamínicos, enfermedad de Huntington, ataxia espinocerebral de tipo I,  
20 atrofia muscular espinal y bulbar, palidoluysiano dentorrubal, distrofia miotónica, encefalopatías espongiiformes, enfermedad hereditaria de Creutzfeldt Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Strausler-Scheinker, EPOC, enfermedad del ojo seco, enfermedad de Sjogren, osteoporosis, osteopenia, curación y crecimiento óseo, reparación ósea, regeneración ósea, reducción de la reabsorción ósea, aumento del depósito óseo, síndrome  
25 de Gorham, canalopatías de cloruro, miotonía congénita, síndrome de Bartter de tipo III,

enfermedad de Dent, hiperekplexia, epilepsia, hiperekplexia, enfermedad de depósito lisosomal, síndrome de Angelman, discinesia ciliar primaria (DCP), DCP con *situs inversus*, DCP sin *situs inversus* y aplasia ciliar.

Dichas enfermedades y afecciones incluyen, entre otras, fibrosis quística, ausencia  
5 bilateral congénita de los conductos deferentes (CBAVD), pancreatitis aguda, recurrente o crónica, bronquiectasias diseminadas, asma, aspergilosis pulmonar alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), rinosinusitis crónica, ojo seco, deficiencia de proteína C, abetalipoproteinemia, enfermedad de depósito lisosomal, quilomicronemia tipo 1, enfermedad pulmonar leve, deficiencias en el procesamiento de lípidos, angioedema  
10 hereditario tipo 1, coagulación o fibrinólisis, hemocromatosis hereditaria, síndrome metabólico relacionado con CFTR, bronquitis crónica, estreñimiento, insuficiencia pancreática, enfisema hereditario y síndrome de Sjogren. En algunas modalidades, la enfermedad es fibrosis quística.

En el presente documento se proporcionan métodos para tratar la fibrosis quística, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto como se describe en el  
15 presente documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, en el presente documento se proporcionan métodos para disminuir la gravedad de la fibrosis quística, los que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto como se describe en el presente documento o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto corre el  
20 riesgo de desarrollar fibrosis quística y la administración se lleva a cabo antes de la aparición de los síntomas de fibrosis quística en el sujeto.

En el presente documento se proporcionan compuestos como los descritos en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por una actividad de CFTR deficiente. También se proporcionan en este documento usos de un

compuesto como se describe en este documento para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección mediada por una actividad de CFTR deficiente.

Los compuestos y métodos descritos en el presente documento se pueden usar para tratar sujetos que tienen una actividad de CFTR deficiente y albergan mutaciones de CFTR como  $\Delta F508$ . La mutación  $\Delta F508$  impide el plegamiento, la estabilidad, el tráfico y la función normales de CFTR al disminuir la estabilidad del dominio NBD1 de CFTR, la competencia del ensamblaje dominio-dominio de CFTR, o ambos. Debido a su impacto en la interfaz ICL4, un corrector de CFTR con un mecanismo dirigido por ICL4 puede ser efectivo en sujetos que albergan las siguientes mutaciones:  $\Delta F508$ -CFTR (>70 % de todos los pacientes con FQ presentan al menos una copia) y mutaciones que provocan inestabilidad de la interfaz ICL4, por ejemplo: G85E, H139R, H1054D, L1065P, L1077P, R1066C y otras mutaciones de CFTR en las que se ve comprometida la estabilidad de la interfaz ICL4.

En el presente documento se proporcionan kits para usar en la medición de la actividad de CFTR o un fragmento de este en una muestra biológica *in vitro* o *in vivo*. El kit puede contener: (i) un compuesto como se describe en el presente documento, o una composición farmacéutica que comprende el compuesto descrito, e (ii) instrucciones para: a) poner en contacto el compuesto o la composición con la muestra biológica; y b) medir la actividad de dicho CFTR o un fragmento de este. En algunas modalidades, la muestra biológica es material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos de este; sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas, otros fluidos corporales o extractos de estos. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

Tratamientos combinados

Como se usa en el presente documento, la expresión «terapia combinada» significa administrar a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) dos o más moduladores de CFTR, o un modulador de CFTR y un agente como antibióticos, inhibidores de ENaC, inhibidores de reductasa GSNO (S-nitrosotiol s-nitroglutanti3n) y un CRISPR C como terapia o sistema de  
5 correcci3n (como se describe en US 2007/0022507 y similares).

En ciertas modalidades, el m3todo para tratar o prevenir una enfermedad o afecci3n mediada por una actividad CFTR deficiente comprende administrar un compuesto como se describe en el presente junto con uno o m3s agentes terap3uticos. En algunas modalidades, se administra otro agente terap3utico. En otras modalidades, se administran al menos otros  
10 dos agentes terap3uticos.

Los agentes terap3uticos adicionales incluyen, por ejemplo, inhibidores de ENaC, agentes mucol3ticos, broncodilatadores, antibióticos, agentes antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, agentes moduladores de canales i3nicos, agentes terap3uticos usados en terapia g3nica, agentes que reducen el l3quido de la superficie de las v3as respiratorias o  
15 reducen el pH de la superficie de las v3as respiratorias, correctores de CFTR y potenciadores de CFTR u otros agentes que modulan la actividad de CFTR.

En algunas modalidades, al menos un agente terap3utico adicional se selecciona de uno o m3s moduladores de CFTR, uno o m3s correctores de CFTR y uno o m3s potenciadores de CFTR.

20 Los ejemplos no limitativos de moduladores, correctores y potenciadores CFTR

adicionales incluyen VX-770 (Ivacaftor), VX-809 (Lumacaftor, ácido 3-(6-(1-(2,2,5 difluorobenzo[d][1,3]dioxo1-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, VX-661 (Tezacaftor, 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxo1-5-il)-N-[1-[(2R)-2,3-dihidroxiopropil]-6-fluoro-2-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-1H-indol-5-il]-ciclopropanocarboxamida), VX-983, VX-152, VX-440, VX-445, VX-659, VX-371, VX-121, Orkambi, compuestos descritos en US20190248809A1, Ataluren (PTC 124) (ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]benzoico), PTI-130 (Proteostasis), PTI-801, PTI-808, PTI-428, N91115.74 (cavosonstat), QBW251 (Novartis), compuestos descritos en WO2011113894, compuestos N30 Pharmaceuticals (por ejemplo, WO 2014/186704), ivacaftor deuterado (por ejemplo, CTP-656 o VX-561), GLPG2222, GLPG3221, GLPG2451, GLPG3067, GLPG2851, GLPG2737, GLPG1837 (N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida), GLPG2665 (Galapagos), ABBV-191 (Abbvie), ABBV-974, FDL 169 (Flatley Discovery lab), FDL 176, FDL438, FDL304, FD2052160, FD1881042, FD2027304, FD2035659, FD2033129, FD1860293, CFFT-Pot01, CFFT-Pot-02, P-1037, glicerol, fenilbutirato y similares.

Los ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios son N6022 (ácido 3-(5-(4-(1H-imidazol-1-il)-10 fenil)-1-(4-carbamoyl-2-metilfenil)-1H-pirrol-2-il)propanoico), ibuprofeno, lenabasum (anabasum), acebilustato (CTX-4430), LAU-7b, POL6014, ácido docosahexaenoico, antitripsina alfa-1, sildenafil. Los agentes terapéuticos adicionales también incluyen, entre otros, un agente mucolítico, un modificador de la reología del moco (como solución salina hipertónica, terapia basada en manitol y oligosacáridos), un broncodilatador, un agente antiinfeccioso (como tazobactam, piperacilina, rifampicina, meropenem, ceftazidima, aztreonam, tobramicina, fosfomicina, azitromicina, vancomicina, galio y colistina), un agente antiinfeccioso, un agente antiinflamatorio, un modulador de CFTR distinto de un

compuesto de la presente invención y un agente nutricional. Los agentes terapéuticos adicionales pueden incluir tratamientos para afecciones comórbidas de fibrosis quística, tales como insuficiencia pancreática exocrina que puede tratarse con pancrelipasa o liprotamasa.

Los ejemplos de potenciadores de CFTR incluyen, entre otros, Ivacaftor (VX-770), CTP-  
5 656, NVS-QBW251, PTI-808, ABBV-3067, ABBV-974, ABBV-191, FDL176, FD1860293, GLPG2451, GLPG1837 y N-(3-carbamoyl-5,5,7,7-tetrametil-5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-il)-1H-pirazol-5-carboxamida. También se describen ejemplos de potenciadores en las publicaciones: WO2005120497, WO2008147952, WO2009076593, WO2010048573, WO2006002421, WO2008147952, WO2011072241, WO2011113894, WO2013038373,  
10 WO2013038378, WO2013038381, WO2013038386, WO2013038390, WO2014180562, WO2015018823 y en las patentes estadounidenses con los números de serie 14/271 080, 14/451 619 y 15/164 317.

Los ejemplos no limitantes de correctores incluyen Lumacaftor (VX-809), 1-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)-N-{1-[(2R)-2,3-dihidroxipropil]-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-  
15 1H-indol-5-il}ciclopropano carboxamida (VX-661), VX-983, GLPG2222, GLPG2665, GLPG2737, GLPG3221, GLPG2851, VX-152, VX-440, VX-121, VX-445, VX-659, compuestos descritos en US20190248809A1, PTI-801, FDL169, FDL304, FD2052160 y FD2035659. También se describen ejemplos de correctores en el documento US20160095858A1 y las solicitudes estadounidenses con los números de serie 14/925 649 y 14/926 727.

20 En ciertas modalidades, el agente terapéutico adicional es un amplificador de CFTR. Los amplificadores de CFTR mejoran el efecto de los moduladores de CFTR conocidos, como

los potenciadores y los correctores. Los ejemplos de amplificadores de CFTR incluyen PTI130 y PTI-428. También se describen ejemplos de amplificadores en las publicaciones: WO2015138909 y WO2015138934.

En ciertas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que reduce la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC), ya sea directamente bloqueando el canal o indirectamente mediante la modulación de proteasas que conducen a un aumento en la actividad de ENaC (por ejemplo, serina proteasas, proteasas activadoras de canales). Los ejemplos de tales agentes incluyen camostat (un inhibidor de la proteasa similar a la tripsina), QAU145, 552-02, GS-9411, INO-4995, ETD001, Aerolytic, amilorida, AZD5634 y VX-371. Se pueden encontrar agentes adicionales que reducen la actividad del bloqueador del canal de sodio epitelial (ENaC), por ejemplo, en la publicación PCT N.º WO2009074575 y WO2013043720, y la patente estadounidense N.º 8 999 976.

En una modalidad, el inhibidor de ENaC es VX-371. En una modalidad, el inhibidor de ENaC es SPX-101 (S18).

En ciertas modalidades, el agente terapéutico adicional es un agente que modula la actividad del canal TMEM16A Cl<sup>-</sup> no CFTR. Los ejemplos no limitantes de dichos agentes incluyen activadores TMEM16A, denufosol, melitina, cinamaldehído, 3,4,5-trimetoxi-N-(2-metoxietil)-N-(4-fenil-2-tiazolil)benzamida, INO-4995, CLCA1, ETX001, ETD002 y fosfatidilinositol diC8-PIP2 e inhibidores de TMEM16A, 10bm, arctigenina, deshidroandrografolida, Ani9, niclosamida y benzbromarona.

En determinadas modalidades, la combinación de un compuesto de fórmula (I) con un segundo agente terapéutico puede tener un efecto sinérgico en el tratamiento del cáncer y otras enfermedades o trastornos mediados por adenosina. En otras modalidades, la combinación puede tener un efecto aditivo.

## 5 Composiciones farmacéuticas

Es posible utilizar las composiciones y métodos de la presente invención para tratar a un sujeto que lo necesite. En ciertas modalidades, el sujeto es un mamífero tal como un ser humano o un mamífero no humano. Cuando se administra a un sujeto, como un ser humano, la composición o el compuesto se administra preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende, por ejemplo, un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En la técnica se conocen los portadores farmacéuticamente aceptables e incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas, tales como agua o solución salina fisiológicamente amortiguada u otros solventes o vehículos, tales como glicoles, glicerol, aceites, tales como aceite de oliva o ésteres orgánicos inyectables. En una modalidad preferida, cuando dichas composiciones farmacéuticas son para administración humana, particularmente para vías de administración invasivas (es decir, vías, como inyección o implantación, que eluden el transporte o la difusión a través de una barrera epitelial), la solución acuosa está libre de pirógenos. o sustancialmente libre de pirógenos. Los excipientes se pueden elegir, por ejemplo, para efectuar la liberación retardada de un agente o para dirigirse selectivamente a una o más células, tejidos u órganos. La composición farmacéutica puede estar en forma de unidades de dosificación, como comprimidos, cápsulas (incluyendo cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), gránulos, polvos, soluciones, jarabes, supositorios, inyecciones,

lioofilizada para reconstitución o similares. La composición también puede estar presente en un sistema de administración transdérmica, por ejemplo, un parche para la piel. La composición también puede estar presente en una solución adecuada para administración tópica, como un colirio.

5           Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede contener agentes fisiológicamente aceptables que actúen, por ejemplo, para estabilizar, aumentar la solubilidad o aumentar la absorción de un compuesto tal como un compuesto de la invención. Dichos agentes fisiológicamente aceptables incluyen, por ejemplo, carbohidratos, como glucosa, sacarosa o dextranos, antioxidantes, como ácido ascórbico o glutatión, agentes quelantes, proteínas de bajo peso molecular u otros estabilizantes o excipientes. La elección de un excipiente  
10           farmacéuticamente aceptable, incluso de una sustancia fisiológicamente aceptable, depende, por ejemplo, de la vía de administración de la composición. La preparación o composición farmacéutica puede ser un sistema de suministro de fármacos autoemulsionante o un sistema de suministro de fármacos automicroemulsionante. La composición farmacéutica (preparación)  
15           también puede ser un liposoma u otra matriz polimérica, que puede tener incorporado, por ejemplo, un compuesto de la invención. Los liposomas, por ejemplo, que comprenden fosfolípidos u otros lípidos son portadores no tóxicos, fisiológicamente aceptables y metabolizables relativamente simples de fabricar y administrar.

          Tal como se utiliza en la presente, la expresión «farmacéuticamente aceptable» hace  
20           referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones o formas de dosificación que, según el criterio médico, son adecuados para su uso en contacto con tejidos de un sujeto sin provocar una toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación,

con una relación beneficio/riesgo correspondiente razonable.

La frase «vehículo farmacéuticamente aceptable», como se usa en el presente documento, significa un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. Cada vehículo debe ser «aceptable» en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el sujeto. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua sin pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones amortiguadas con fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Una composición farmacéutica (preparación) se puede administrar a un sujeto por cualquiera de varias vías de administración que incluyen, por ejemplo, por vía oral (por ejemplo, empapados como en soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, comprimidos, cápsulas (incluidas cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), bolos, polvos, gránulos,

pastas para aplicar en la lengua); absorción a través de la mucosa oral (por ejemplo, sublingualmente); por vía anal, rectal o vaginal (por ejemplo, como un pesario, crema o espuma); por vía parenteral (incluyendo por vía intramuscular, intravenosa, subcutánea o intratecal como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril); nasalmente; por vía  
5 intraperitoneal; subcutáneamente; por vía transdérmica (por ejemplo, como un parche aplicado a la piel); y tópicamente (por ejemplo, como crema, ungüento o aerosol aplicado a la piel, o como gotas para los ojos). El compuesto también puede formularse para la inhalación. En ciertas modalidades, un compuesto puede simplemente disolverse o suspenderse en agua estéril. Los detalles de las vías de administración apropiadas y las composiciones adecuadas  
10 para estas se pueden encontrar, por ejemplo, en las patentes estadounidenses. números 6 110 973, 5 763 493, 5 731 000, 5 541 231, 5 427 798, 5 358 970 y 4 172 896, así como en las patentes allí citadas.

Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica farmacéutica.  
15 La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un materiales portador para producir una forma farmacéutica individual dependerá del sujeto tratado y el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Por lo general, del cien por ciento, esta cantidad  
20 oscilará de alrededor del 1 por ciento a alrededor del noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente de alrededor del 5 por ciento a alrededor del 70 por ciento, más preferiblemente de alrededor del 10 por ciento a alrededor del 30 por ciento.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen el paso de asociar un compuesto activo, tal como un compuesto de la invención, con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan al asociar de forma uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con portadores  
5 líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas (incluyendo cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (utilizando una base saborizada, generalmente  
10 sacarosa y acacia o tragacanto), líofilo, polvos, gránulos, o como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) o como enjuagues bucales y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como  
15 ingrediente activo. Las composiciones o compuestos también pueden administrarse como bolo, electuario o pasta.

Para preparar formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas (incluidas cápsulas para espolvorear y cápsulas de gelatina), comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos  
20 farmacéuticamente aceptables, como el citrato de sodio o fosfato dicálcico, o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa,

alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o goma arábica; (3) humectantes, como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución, como parafina; (6) aceleradores de absorción, como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de estos; (10) agentes formadores de complejos, tales como ciclodextrinas modificadas y no modificadas; y (11) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas (incluidas las cápsulas para espolvorear y las cápsulas de gelatina), comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. También pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Se puede producir un comprimido mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones

farmacéuticas, como grageas, cápsulas (incluidas las cápsulas para espolvorear y las cápsulas de gelatina), píldoras y gránulos, se pueden marcar o preparar opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden, opcionalmente, contener agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que libere únicamente el o los ingredientes activos o, preferentemente, en una parte determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de embebido que se pueden usar incluyen ceras y sustancias poliméricas. Los ingredientes activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Las formas de dosificación líquidas útiles para la administración oral incluyen emulsiones farmacéuticamente aceptables, liófilos para reconstitución, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, ciclodextrinas y sus derivados, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y

sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de estos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

Las suspensiones, además del o los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, ésteres de sorbitán y sorbitol de polioxietileno, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de estos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para administración rectal, vaginal o uretral pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos activos con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirá en el recto o en la cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas para la administración en la boca pueden presentarse como un enjuague bucal o un aerosol oral, o un ungüento oral.

De manera alternativa o adicional, las composiciones pueden formularse para el

suministro a través de un catéter, estent, cable u otro dispositivo intraluminal. La administración a través de dichos dispositivos puede ser especialmente útil para la administración en la vejiga, uretra, uréter, recto o intestino.

5 Las formulaciones adecuadas para administración vaginal incluyen formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen dichos portadores que se consideran adecuados en la técnica.

10 Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, amortiguador o propelente que se pueda requerir.

15 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de estos.

20 Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de un compuesto activo, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada de un compuesto de la presente invención al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden elaborar al disolver o dispersar el compuesto activo en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de ese flujo puede controlarse al proporcionar una membrana de control de la velocidad o al dispersar el compuesto en un gel o una matriz de carácter polimérico.

Las formulaciones oftálmicas, los ungüentos para los ojos, los polvos, las soluciones y similares también se contemplan dentro del alcance de esta invención. Las formulaciones oftálmicas de ejemplo se describen en las publicaciones estadounidenses n.º 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 y 2005/004074 y la patente estadounidense n.º 6 583 124, cuyos contenidos se incorporan a la presente mediante esta referencia. Si se desea, las formulaciones oftálmicas líquidas pueden tener propiedades similares a las de los fluidos lagrimales, humor acuoso o humor vítreo o son compatibles con dichos fluidos. Una vía de administración preferida es la administración local (por ejemplo, administración tópica, tales como gotas para los ojos, o administración mediante un implante).

Las frases «administración parenteral» y «administrado parenteralmente» como se usan en la presente significan modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, generalmente por inyección, e incluyen, de modo no taxativo, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos activos en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, lo que puede contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de estos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, como el oleato de etilo. Es posible mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, al mantener el tamaño de partícula necesario en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse incluyendo varios agentes antibacterianos y antifúngicos tales como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares a las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes que retrasen la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es conveniente enlentecer la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. De manera alternativa, la absorción retardada de una forma de fármaco mediante administración parenteral se logra al disolver o suspender el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se pueden realizar formando matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. Es posible controlar la velocidad de liberación del fármaco en función de la relación del fármaco con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósito inyectables también se preparan al atrapar el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Para usar en los métodos de esta invención, los compuestos activos pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica que contenga, por ejemplo, 0,1 a 99,5 % (más preferiblemente, 0,5 a 90 %) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los métodos de introducción también pueden proporcionarse mediante dispositivos recargables o biodegradables. En los últimos años se han desarrollado y evaluado *in vivo* varios dispositivos poliméricos de liberación lenta para la administración controlada de

fármacos, lo cual incluye biofarmacéuticos proteicos. Se puede usar una variedad de polímeros biocompatibles (incluidos los hidrogeles), incluidos los polímeros biodegradables y no degradables, para formar un implante para la liberación sostenida de un compuesto en un sitio objetivo particular.

- 5            Los niveles de dosificación reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración en particular, sin ser tóxico para el paciente.

- 10           El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto o la combinación de compuestos particular empleada o el éster, sal o amida de estos, la vía de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción de los compuestos particulares empleados, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos o materiales utilizados en combinación con los compuestos particulares empleados, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historia clínica previa del paciente  
15           que se trata y factores similares conocidos en la técnica médica.

- 20           Un médico o veterinario con experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar las dosis del compuesto o la composición farmacéutica en niveles inferiores a los necesarios para lograr el efecto terapéutico deseado, y aumentar gradualmente la dosificación hasta lograr el efecto deseado. Una «cantidad con eficacia terapéutica» hace referencia a la concentración de un compuesto

que es suficiente para provocar el efecto terapéutico deseado. Generalmente se entiende que la cantidad eficaz del compuesto variará según el peso, el sexo, la edad y el historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad eficaz pueden incluir, entre otros, la gravedad del estado del sujeto, el trastorno que se está tratando, la estabilidad del compuesto y, si se desea, otro tipo de agente terapéutico que se administre con el compuesto de la invención. Se puede administrar una dosis total mayor mediante administraciones múltiples del agente. Los expertos en la técnica conocen los métodos para determinar la eficacia y la dosificación (Isselbacher et ál. (1996) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 13.<sup>a</sup> ed., 1814-1882, que se incorpora a la presente mediante referencia).

10           En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto activo usado en las composiciones y métodos de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis efectiva dependerá por lo general de los factores descritos anteriormente.

15           Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo se puede administrar como una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados a lo largo del día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria. En ciertas modalidades de la presente invención, el compuesto activo se puede administrar dos o tres veces al día. En modalidades preferidas, el compuesto activo se administrará una vez al día.

20           En ciertas modalidades, la dosificación sigue un diseño 3+3. El diseño tradicional 3+3 no requiere el modelado de la curva de dosis y toxicidad más allá de la suposición clásica para fármacos citotóxicos de que la toxicidad aumenta con la dosis. Este diseño basado en reglas

procede con cohortes de tres pacientes: la primera cohorte se trata con una dosis inicial que se considera segura según la extrapolación de los datos toxicológicos de los animales y las cohortes siguientes se tratan con niveles de dosis crecientes que se han fijado de antemano. En algunas modalidades, las tres dosis de un compuesto de fórmula (I) oscilan de alrededor de 100 mg a alrededor de 1000 mg por vía oral, como alrededor de 200 mg a alrededor de 800 mg, como alrededor de 400 mg a alrededor de 700 mg, como alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg, tal como alrededor de 500 mg a alrededor de 1000 mg, y además tal como alrededor de 500 mg a alrededor de 600 mg. La dosificación puede ser tres veces al día cuando se toma sin alimentos, o dos veces al día cuando se toma con alimentos. En ciertas modalidades, las tres dosis de un compuesto de fórmula (I) oscilan de alrededor de 400 mg a alrededor de 800 mg, como de alrededor de 400 mg a alrededor de 700 mg, como alrededor de 500 mg a alrededor de 800 mg, y además como de alrededor de 500 mg a alrededor de 600 mg dos veces al día. En ciertas modalidades preferidas, se administra una dosis mayor de alrededor de 600 mg dos veces al día.

Si ninguno de los tres pacientes en una cohorte experimenta una toxicidad limitante de la dosis, otros tres pacientes serán tratados con el siguiente nivel de dosis más alto. Sin embargo, si uno de los primeros tres pacientes experimenta una toxicidad limitante de la dosis, tres pacientes más serán tratados con el mismo nivel de dosis. El aumento de la dosis continúa hasta que al menos dos pacientes de una cohorte de tres a seis pacientes experimenten toxicidades limitantes de la dosis (es decir,  $\geq$  alrededor del 33 % de los pacientes con una toxicidad limitante de la dosis a ese nivel de dosis). La dosis recomendada para los ensayos de fase II se define convencionalmente como el nivel de dosis justo por debajo de este nivel de dosis tóxica.

En determinadas modalidades, el programa de dosificación puede ser de alrededor de 40 mg/m<sup>2</sup> a alrededor de 100 mg/m<sup>2</sup>, como de alrededor de 50 mg/m<sup>2</sup> a alrededor de 80 mg/m<sup>2</sup>, y además de alrededor de 70 mg/m<sup>2</sup> a alrededor de 90 mg/m<sup>2</sup> por vía IV durante 3 semanas de un ciclo de 4 semanas.

5            En determinadas modalidades, los compuestos de la invención pueden usarse solos o administrados conjuntamente con otro tipo de agente terapéutico. Tal como se utiliza en la presente, la expresión “administración conjunta” hace referencia a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes, de manera que el segundo compuesto se administra mientras que el compuesto terapéutico administrado previamente  
10 sigue teniendo efecto en el cuerpo (por ejemplo, los dos compuestos son eficaces de forma simultánea en el sujeto, lo que puede incluir los efectos sinérgicos de ambos compuestos). Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse en la misma formulación o en una formulación separada, ya sea de manera simultánea o en secuencia. En determinadas modalidades, los compuestos terapéuticos diferentes pueden administrarse en  
15 intervalos de una hora, 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, 72 horas o una semana entre sí. Por lo tanto, un sujeto que recibe ese tratamiento puede beneficiarse de un efecto combinado de compuestos terapéuticos diferentes.

En ciertas modalidades, la administración conjunta de los compuestos de la invención con uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, uno o más agentes  
20 quimioterapéuticos adicionales) proporciona una eficacia mejorada en relación con cada administración individual del compuesto de la invención (por ejemplo, compuesto de fórmula I o Ia) o uno o más agentes terapéuticos adicionales. En ciertas de dichas modalidades, la

administración conjunta proporciona un efecto aditivo, en donde un efecto aditivo se refiere a la suma de cada uno de los efectos de la administración individual del compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales.

5 Esta invención incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención en las composiciones y métodos de la presente invención. Una sal de un compuesto de esta invención se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, como un grupo funcional carboxilo. Según otra modalidad, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

10 Una «sal farmacéuticamente aceptable» significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención. Un «contraión farmacéuticamente aceptable» es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un receptor.

15 Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 20 bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos inorgánicos y

orgánicos relacionados. Por lo tanto, dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenfosfato, dihidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\beta$ -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una modalidad, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, y especialmente las formadas con ácidos orgánicos como el ácido maleico.

En ciertas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, de modo no taxativo, sales de alquilo, dialquilo, trialquilo o tetraalquilamonio. En ciertas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, de modo no taxativo, L-arginina, benentamina, benzatina, betaína, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, litio, L-lisina, magnesio, 4-(2-hidroxietil)morfolina, piperazina, potasio, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, sodio, trietanolamina, trometamina y sales de zinc. En ciertas modalidades, las sales contempladas de la invención incluyen, de modo no taxativo, sales de Na, Ca, K, Mg, Zn u otras sales metálicas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables también pueden existir

como varios solvatos, como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida y similares. También se pueden preparar mezclas de esos solvatos. La fuente de esos solvatos puede provenir del solvente de cristalización, inherente en el solvente de preparación o cristalización, o adventicio con respecto a ese solvente.

5 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1)  
10 antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido  
15 fosfórico y similares.

Aunque ahora se describirán modalidades específicas de la presente divulgación con referencia a las preparaciones y los esquemas, debe entenderse que tales modalidades son solo a modo de ejemplo y meramente ilustrativas de un pequeño número de las muchas posibles modalidades específicas que pueden representar aplicaciones. de los principios de la  
20 presente divulgación. Varios cambios y modificaciones serán evidentes para los expertos en la técnica dado el beneficio de la presente divulgación y se considera que están dentro del espíritu

y alcance de la presente divulgación como se define adicionalmente en las reivindicaciones adjuntas.

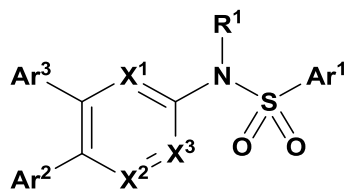
5 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que entienden comúnmente los expertos en la técnica a la que pertenece esta descripción. Aunque pueden usarse otros compuestos o métodos en la práctica o el ensayo, ahora se describen ciertos métodos preferidos en el contexto de las siguientes preparaciones y esquemas.

10 Se usaron varios protocolos de síntesis para producir los compuestos descritos en este documento. Estos protocolos de síntesis (véanse los esquemas a continuación) tienen intersecciones comunes y se pueden usar alternativamente para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento.

## **EJEMPLOS**

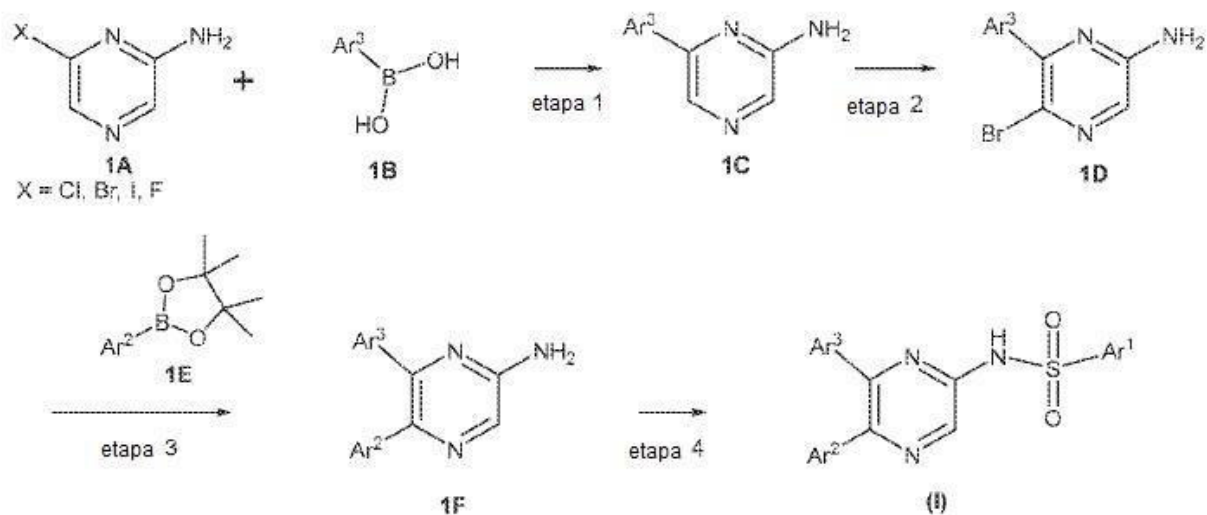
### **ESQUEMAS GENERALES**

15 El compuesto de fórmula (I) se puede sintetizar según uno de los esquemas 1-3 en función de la naturaleza de  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$ , los sustituyentes y la disponibilidad de los materiales de partida.



(I)

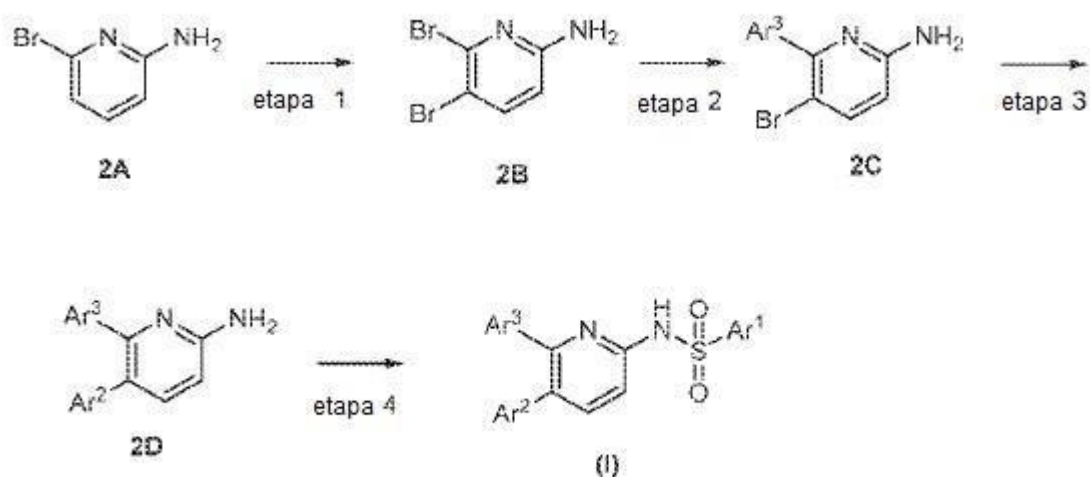
### Esquema 1



- 5 El esquema 1 ilustra la síntesis del compuesto de fórmula (I). En la etapa 1, se condensa 6-halógeno-pirazina-2-amina **1A** con ácido arilborónico **1B**, con los sustituyentes apropiados unidos, para producir 6-arilpirazina-2-amina **1C** en las condiciones estándar de acoplamiento de Suzuki conocidas por la técnica en el campo. La bromación en la etapa 2 pasa selectivamente a la posición 5 en las condiciones dadas (ver ejemplos). El segundo

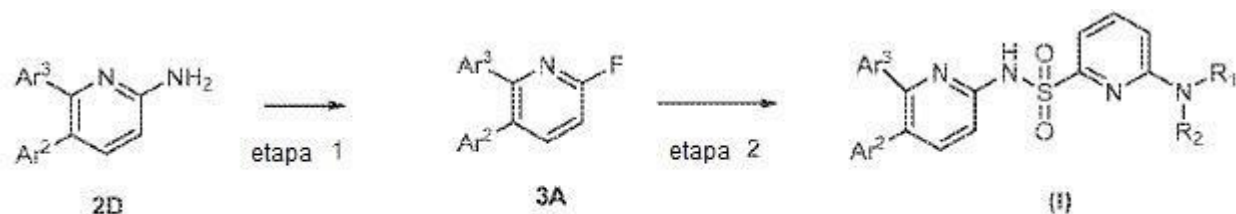
acoplamiento de Suzuki (etapa 3) de **1D** con el ácido arilborónico correctamente sustituido **1E** para producir **1F**. La formación de sulfonamida (etapa 4) se llevó a cabo luego con cloruro de arilsulfonilo catalizado con una base, tal como trietilamina, para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

## 5 Esquema 2



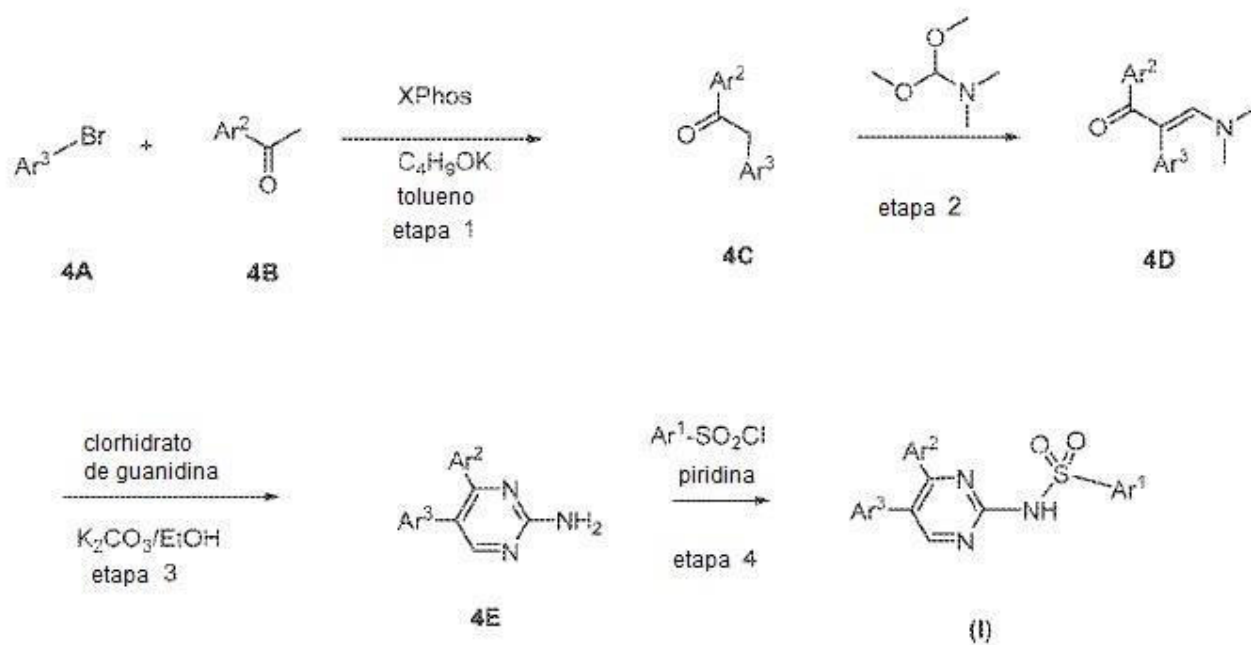
El Esquema 2 ilustra la síntesis de los compuestos de fórmula (I) donde  $\text{X}^1$  es nitrógeno,  $\text{X}^2$  y  $\text{X}^3$  son carbono. El material de partida **2A** se broma para obtener **2B** (Etapa 1). En la etapa 2, el 6-bromo se reemplaza selectivamente por arilo  $\text{Ar}^3$  a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki o un protocolo similar para obtener **2C**. El segundo arilo se instala (etapa 3) a continuación, de nuevo a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki o similar para producir **2D**. El compuesto final de fórmula (I) se puede sintetizar mediante la formación de sulfonamida (etapa 4).

### Esquema 3



Alternativamente, el grupo amino en **2D** se puede convertir en fluoruro **3A** mediante el tratamiento con  $NaNO_2$  en HF (etapa 1). El átomo de fluoruro puede servir como grupo saliente para lograr la reacción de sustitución nucleófila para proporcionar el compuesto de fórmula (I).

### Esquema 4



En esta secuencia sintética, el bromuro de arilo **4A** se acopla con la arilmetilcetona **4B** en

condiciones catalíticas a temperatura elevada para obtener **4C**. La cetona **4C** se condensa con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina para formar **4D**. El intermedio **4D** se cicla con clorhidrato de guanidina catalizado por una base, tal como carbonato de potasio en un disolvente protónico, tal como etanol, con calentamiento para producir **4E**. Las condiciones estándar de  
5 formación de arilsulfonamida dan el compuesto esperado de Fórmula (I).

## MÉTODOS ANALÍTICOS

Los espectros de RMN <sup>1</sup>H se corren a 400 MHz en un espectrómetro Gemini 400 o Varian Mercury 400 con una sonda ASW de 5 mm y, por lo general, se registran a temperatura ambiente en un disolvente deuterado, tal como D<sub>2</sub>O, DMSO-D<sub>6</sub> o CDCl<sub>3</sub>, a menos que se  
10 indique de otra manera. Los valores de desplazamiento químico (δ) se indican en partes por millón (ppm) con referencia al tetrametilsilano (TMS) como el estándar interno.

Se realizaron experimentos de cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masas (LCMS) para determinar los tiempos de retención (RT) y los iones de masa asociados usando uno de los siguientes métodos.

15 Los espectros de masas (MS) se registraron usando un espectrómetro de masas Micromass. En general, el método utilizado fue la ionización por electropulverización positiva, barriendo la masa m/z de 100 a 1000. La cromatografía líquida se realizó en una bomba y degasificador binario Hewlett Packard serie 1100; los detectores auxiliares utilizados fueron: detector UV Hewlett Packard serie 1100, longitud de onda = 220 nm y temperatura del detector de  
20 dispersión de luz evaporativa (ELS) Sedere SEDEX 75 = 46 °C, presión de N<sub>2</sub> = 4 bar.

LCT: Grad. (AcN+TFA al 0,05 %):(H<sub>2</sub>O+TFA al 0,05 %) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3 min). Columna: YMC Jsphere 33x2 4 µM, 1 ml/min

MUX: Columna: YMC Jsphere 33x2, 1 ml/min

5 Grad (AcN+TFA al 0,05 %):(H<sub>2</sub>O+TFA al 0,05 %) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min).

LCT2: YMC Jsphere 33x2 4 µM, (AcN+TFA al 0,05 %):(H<sub>2</sub>O+TFA al 0,05 %) = 5:95 (0 min) a 95:5 (3,4 min) a 95:5 (4,4 min).

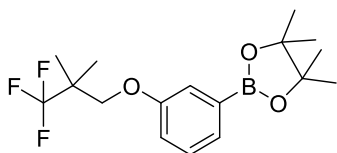
QU: YMC Jsphere 33x2 1ml/min, (AcN+ácido fórmico al 0,08 %):(H<sub>2</sub>O+ácido fórmico al 0,1 %) = 5:95 (0 min) a 95:5 (2,5 min) a 95:5 (3,0 min).

## 10 SÍNTESIS DE LOS INTERMEDIOS

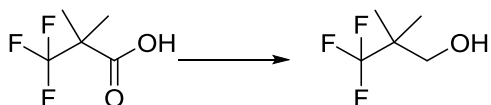
Esta sección ilustra la síntesis de ejemplos de intermedios comunes usados en la preparación de los ejemplos de compuestos. Los procedimientos que se muestran en la presente son meramente ilustrativos y no limitan ni restringen los métodos que se pueden usar para la síntesis de los ejemplos.

### 15 Intermedio A.

**4,4,5,5-Tetrametil-2-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano**

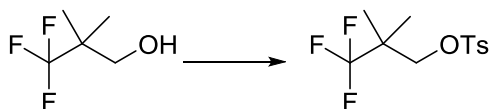


Etapa 1.



- 5 La solución de **ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico** (10,0 g, 64,1 mmol) en Et<sub>2</sub>O (150 ml) se enfrió a 0 °C. Se agregó LiAlH<sub>4</sub> (4,87 g, 128 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se completó la reacción, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O (5 ml), NaOH (15 %, 5 ml) y H<sub>2</sub>O (15 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para producir **3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol** (8,4 g, 92,3%) como un aceite amarillo.
- 10

Etapa 2.



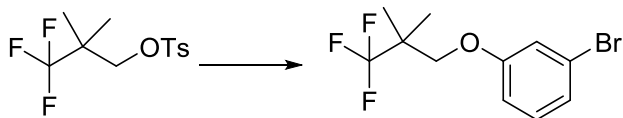
A una solución de **3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropan-1-ol** (8,4 g, 59,1 mmol) en Et<sub>2</sub>O (100 ml) se le agregó NaOH (4,73 g, 118 mmol), seguido de cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (12,4 g, 65,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se separaron las dos capas y la capa orgánica se lavó con agua (120 mL×3), NaHCO<sub>3</sub> (50mL).

- 5 Concentrado al vacío y purificado mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando PE:EA (5:1) como eluyente para producir **4-metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo** (12,6 g, R: 71,9 %) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,130 min. MS (ESI)  $m/z$  297 [M + H]<sup>+</sup>.

Etapa 3.

10

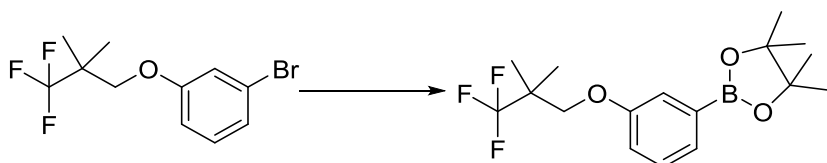


A una solución de **4-metilbencenosulfonato de 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropilo** (6,0 g, 20,2 mmol) en DMSO (60 ml) se le agregó 3-bromofenol (3,50 g, 20,2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (19,8 g, 60,7 mmol). La mezcla se calentó con agitación a 130 °C durante la noche. Cuando se completó la reacción, la mezcla se diluyó con EA (100 ml), se lavó con H<sub>2</sub>O (100 ml x 3). La mezcla se

15 concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando PE como eluyente para producir **1-bromo-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)benceno** (4,20 g, 69,8%) como un aceite amarillo.

LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,337 min. MS (ESI)  $m/z$ : No se observó  $m/z$ .

Etapa 4.



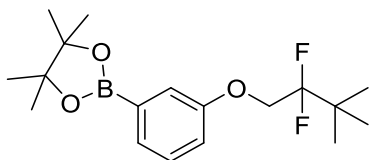
La mezcla de reacción de **1-bromo-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)benceno** (4 g, 13,5 mmol), bis(pinacolato)diboro (5,13 g, 20,2 mmol),  $\text{CH}_3\text{COOK}$  (3,30 g, 33,7 mmol),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (985 mg, 1,35 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se calentó a 80 °C en argón durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por SGC (PE: EA= 10: 1) para producir **4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi) fenil)-1,3,2-dioxaborolano**

(2,93 g, rendimiento: 63,2 %) como un aceite amarillo.

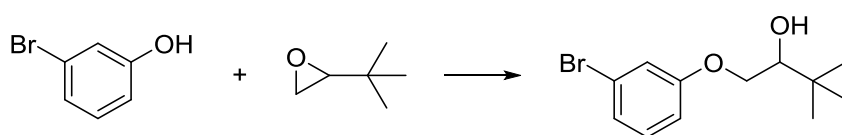
10 LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,539 min. MS (ESI)  $m/z$  345  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Intermedio B.**

**2-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano**



Etapa 1.

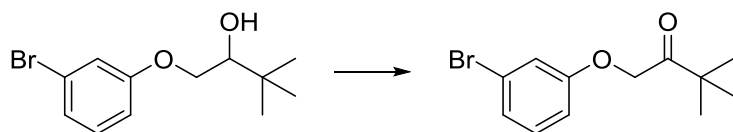


Ala solución de **3-bromofenol** (1,9 g, 11,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le agregó  
 5 **2-(tert-butil)oxirano** (1,65 g, 16,5 mmol) y carbonato de cesio (7,16 g, 22,0 mmol) a  
 temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche a 80 °C. La mezcla se  
 enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (150 ml), se extrajo con acetato de etilo (40  
 ml x3), se lavó con salmuera (60 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se  
 concentró a presión reducida, el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice  
 10 (acetato de etilo al 9 % en éter de petróleo) para producir **1-(3-bromofenoxi)-3,3-**  
**dimetilbutan-2-ol** como un aceite incoloro (2,46 g, 82 % de rendimiento).

LCMS: tiempo de retención de LC 2,24 min. MS (ESI)  $m/z$  275  $[M + H]^+$ .

$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7,17-7,06 (m, 3 H), 6,87-6,84 (m, 1 H), 4,10-4,07 (m, 1 H),  
 3,85 (t,  $J$  = 9,2 Hz, 1 H) 3,69-3,66 (m, 1 H), 2,36 (d,  $J$  = 3,2 Hz, 1 H), 1,01 (s, 9 H).

## Etapa 2.

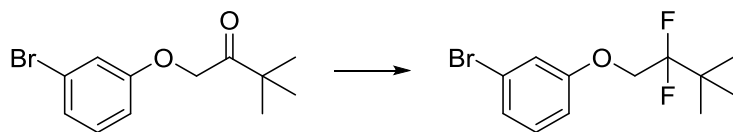


Se agregó acetato de (1,1-diacetoxi-3-oxo-1λ5,2-benziodoxol-1-il) (5,73 g, 13,5 mmol) a la solución de **1-(3-bromofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ol** (2,46 g, 9,01 mmol) en diclorometano  
 5 (30 ml) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 10 % en éter de petróleo) para producir **1-(3-bromofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona** como un aceite incoloro (2,18 g, 89% de rendimiento).

LCMS: tiempo de retención de LC 2,18 min. MS (ESI)  $m/z$  273  $[M + H]^+$ .

10  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7,16-7,10 (m, 2 H), 7,02 (s, 1 H), 6,81 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 1,25 (s, 9 H).

## Etapa 3.

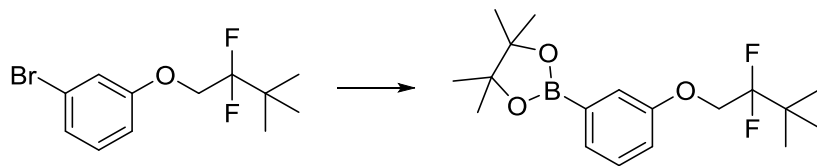


Se agregó gota a gota N-etil-N-(trifluoro- $\lambda$ 4-sulfanil)etanamina (5,18 g, 32,2 mmol) a la solución de **1-(3-bromofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona** (2,18 g, 8,04 mmol) en diclorometano anhidro (20 mL) a 0 °C en atmósfera de argón, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 65 h. Se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y, después de que cesó el desprendimiento de CO<sub>2</sub>, se extrajo con diclorometano (3x30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (éter de petróleo) para producir **1-bromo-3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)benceno** como un aceite incoloro (1,56 g, 66% de rendimiento).

10 LCMS: tiempo de retención de LC 2,35 min. MS (ESI) sin observación de m/z.

<sup>1</sup>HNMR (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  7,18-7,10 (m, 3 H), 6,88 (m, 1 H), 4,23 (t, *J* = 13,2 Hz, 2 H), 1,14 (s, 9 H).

Etapas 4.



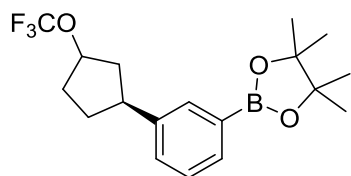
15 La mezcla de **1-bromo-3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)benceno** (1,56 g, 5,32 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5, 5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2,03 g,

7,99 mmol), acetato de potasio (1,56 g, 15,96 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (389 mg, 0,532 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (20,0 ml) se agitó a 90 °C en atmósfera de argón durante la noche. El sólido se filtró, se diluyó con agua (120 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo) para producir **2-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano** como un aceite incoloro (1,343 g, 74 % de rendimiento).

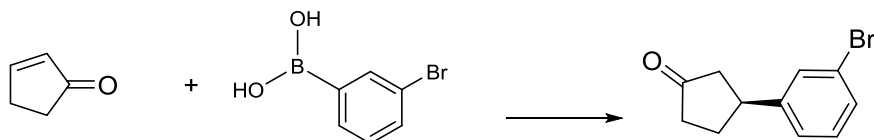
LCMS: tiempo de retención de LC 2,42 min. MS (ESI)  $m/z$  340  $[M + H]^+$ .

## 10 Intermedio C.

### 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



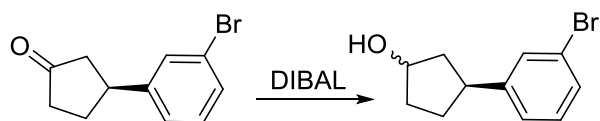
Etapa 1.



A una mezcla de 6,84 g (34,2 mmol) de **ácido (3-bromofenil)borónico**, 188,6 mg (0,74 mmol) de acetilacetatonabis(etilen)rodio (I) y 455 mg (0,74 mmol) de s-BINAP en 40 ml de dioxano y 4 ml de H<sub>2</sub>O en nitrógeno se le agregaron 2,0 g (24,4 mmol) de **ciclopent-2-en-1-ona**. Después de calentar a reflujo durante 5,0 h, la reacción se concentró. El residuo se repartió entre 100 ml de EtOAc y 100 ml de NaHCO<sub>3</sub> 1N. Después de separar las fases, la capa orgánica se lavó con 100 ml de salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE/EA = 5/1) para proporcionar 4,7 g de **(S)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona** como un sólido amarillo claro.

10 LCMS: tiempo de retención de LC 2,14 min. MS (ESI)  $m/z$  241[M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2.

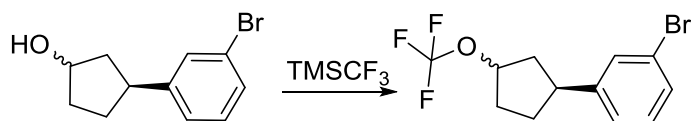


Una solución de **(S)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona** (4,58 g, 19,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40,0 ml) se enfrió a -78 °C y se agregó DIBAL (1 M en tolueno) (76,7 ml) a la misma temperatura en atmósfera de argón. Luego, la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego

se agregó solución saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio y sodio (80 ml) y se agitó durante otra hora, y la mezcla se filtró a través de un tapón de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto bruto que se purificó mediante una columna de fase inversa ultrarrápida para producir **(3S)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ol** (3,25 g, rendimiento: 70,4 %) como un aceite incoloro.

LCMS: tiempo de retención de LC 2,05 min. MS (ESI)  $m/z$  225  $[M-H_2O]^+$ .

Etapa 3.

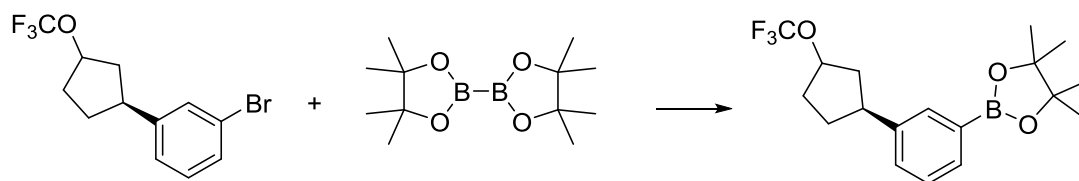


A un matraz se le agregó AgOTf (3,20 g, 12,4 mmol), Select-F® (2,20 g, 6,22 mmol), KF (964 mg, 16,6 mmol) y se purgó **(3S)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ol** (1,0 g, 4,15 mmol) con argón, luego se agregó EtOAc (20 ml), seguido de TMSCF<sub>3</sub> (1,77 g, 12,4 mmol), 2-fluoropiridina (1,21 g, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche en argón. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (PE al 100 %) para proporcionar **1-bromo-3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno** (402 mg, Rendimiento: 31,4 %) como un aceite incoloro.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  7,36 (dd,  $J$  = 16,2, 9,0 Hz, 2H), 7,16 (dd,  $J$  = 15,8, 6,8 Hz,

2H), 4,85 (d,  $J = 28,0$  Hz, 1H), 3,39 – 2,95 (m, 1H), 2,61 – 2,21 (m, 2H), 2,16 – 1,59 (m, 5H).

Etapa 4.

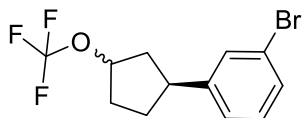


A la mezcla de reacción de **1-bromo-3-[(1S)-3-(trifluorometoxi) ciclopentil]benceno** (1,0 g, 3,23 mmol) en dioxano (20 ml) se le agregó **2,4,4,5,5-pentametil- 1,3,2-dioxaborolano** (1,38 g, 4,85 mmol), KOAc (793 mg, 8,09 mmol), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (70,9 mg, 9,70 x 10<sup>-5</sup> mol) y se agitó a 90 °C durante la noche en argón. La mezcla se concentró y se extrajo con EA (10 mL x 3), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), la fase orgánica se concentró y se purificó por SGC (PE: EA=10:1) para proporcionar **4,4,5,5-tetrametil-2-[3-[(1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil]fenil]-1,3,2-dioxaborolano** (720 mg, R: 62,5 %) como un aceite ligero.

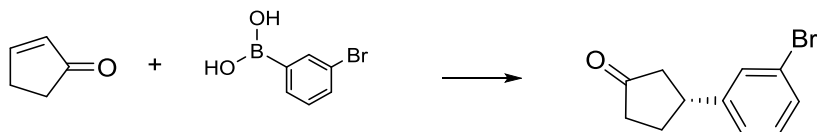
LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,41, MS (ESI):  $m/z$  357 [M+H]<sup>+</sup>.

**Intermedio D.**

**1-Bromo-3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno**



## Etapa 1.



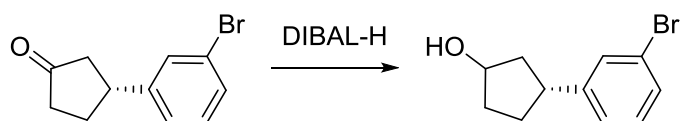
Se agregó **ciclopent-2-en-1-ona** (1,0 g, 12,2 mmol) a la mezcla de ácido (3-bromofenil)borónico (2,94 g, 14,6 mmol), acetilacetatonobis(etileno)rodio(I) (189 mg, 0,731 mmol) y (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (758 mg, 1,22 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2,0 mL) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó a 105 °C durante 5,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna ultrarrápida (éter de petróleo : acetato de etilo = 5 : 1) para proporcionar **(R)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona** como un aceite amarillo claro (2,551 g, 88 % de rendimiento).

LCMS: tiempo de retención de LC 2,00 min. MS (ESI)  $m/z$  239  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7,40-7,37 (m, 2 H), 7,23-7,17 (m, 2 H), 3,43-3,35 (m, 1 H),

2,70-2,63 (m, 1 H), 2,51-2,41 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,02-1,92 (m, 1H).

Etapa 2.



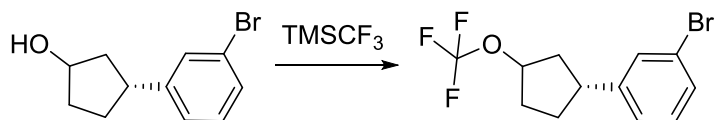
Se agregó hidruro de diisobutilaluminio (6,3 ml, solución en tolueno 1 M, 6,3 mmol) a la solución  
 5 de **(R)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ona** (1,0 g, 4,18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro  
 (10,0 ml) a -78 °C en atmósfera de argón, la mezcla de reacción resultante se agitó a la misma  
 temperatura durante 2,0 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de metanol (5,0 ml)  
 gota a gota a -78 °C, luego la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agregó una  
 solución acuosa saturada de tetrahidrato de tartrato de sodio y potasio (50 ml). La mezcla  
 10 resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se extrajo con acetato de etilo  
 (3x30 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en  
 sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida, el residuo se purificó  
 mediante una columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo) para  
 proporcionar **(3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ol** como un aceite incoloro (798 mg, 79 %  
 15 de rendimiento).

LCMS: tiempo de retención de LC 1,97 min. MS (ESI)  $m/z$  223  $[M - H_2O]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7,44-7,37 (m, 1 H), 7,33-7,30 (m, 1 H), 7,23-7,14 (m, 2 H),

4,55-4,43 (m, 1 H), 3,41-2,97 (m, 1 H), 2,49-2,07 (m, 2 H), 1,95-1,79 (m, 2 H), 1,74-1,58 (m, 2 H).

Etapa 3.



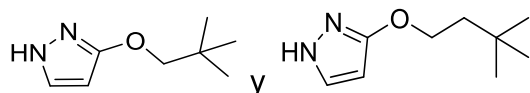
- 5 Se agregó (trifluorometil)trimetilsilano (1,41 g, 9,93 mmol) a la mezcla de **(3R)-3-(3-bromofenil)ciclopentan-1-ol** (798 mg, 3,31 mmol), trifluorometanosulfonato de plata (2,55 g, 9,93 mmol), bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (1,758 g, 4,97 mmol) y fluoruro de potasio (0,768 g, 13,24 mmol) en acetato de etilo (15,0 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente, seguido de 2-fluoropiridina (0,963 g, 9,93
- 10 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 94 horas. El filtrado se filtró a través de una almohadilla de celite, se concentró y se purificó en columna de gel de sílice (éter de petróleo al 100 %) para proporcionar **1-bromo-3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno** como un aceite incoloro (468 mg, 46% de rendimiento).

LCMS: tiempo de retención de LC 2,74 min. MS (ESI) no observada.

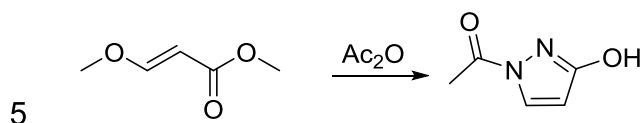
- 15 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,40-7,33 (m, 2 H), 7,19-7,13 (m, 2 H), 4,90-4,79 (m, 1 H), 3,37-2,98 (m, 1 H), 2,59-2,32 (m, 1 H), 2,29-1,63 (m, 5 H).

## Intermedios E y F.

### 3-(Neopentiloxi)-1H-pirazol y 3-(3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol



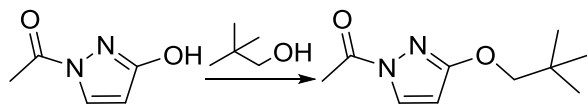
#### Etapa 1.



A una solución agitada de **(E)-3-metoxiacrilato de metilo** (6,0 g, 51,72 mmol) en MeOH (50 ml) se le agregó hidrato de hidracina (30 ml) a temperatura ambiente, la solución de la mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente. El residuo (3,69 g, 43,93 mmol) se disolvió en piridina (30 ml) y se agregó lentamente Ac<sub>2</sub>O (4,7 g, 46,12 mmol) a 95 °C. Luego, la solución de la mezcla se agitó a 95 °C durante 2 horas. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se agregó Et<sub>2</sub>O (60 mL) al residuo. La suspensión se agitó durante la noche a temperatura ambiente, luego el sólido se filtró y se enjuagó con Et<sub>2</sub>O (30 ml) para proporcionar **1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etano-1-ona** (4,32 g, 78%) como un sólido amarillo claro.

15 Pureza LCMS: 93 %; MS (ESI) *m/z* 127 [M + H]<sup>+</sup>.

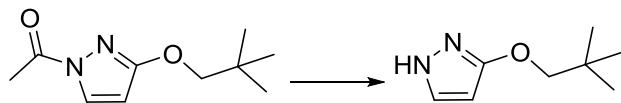
## Etapa 2a.



A una solución agitada de **1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etano-1-ona** (4,32 g, 34,29 mmol), 2,2-dimetilpropan-1-ol (3,0 g, 34,29 mmol) y PPh<sub>3</sub> (9,88 g, 37,72 mmol) en THF (100 ml) se le  
 5 agregó DIAD (7,62 g, 37,72 mmol) a temperatura ambiente, la solución de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3), se lavó con salmuera (20 ml x2), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EA/PE = 1/10) para proporcionar **1-(3-(neopentiloxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona** (3,3 g, 49 %) como un sólido  
 10 amarillo claro.

Pureza LCMS: 91%; MS (ESI) *m/z* 197 [M + H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3a.

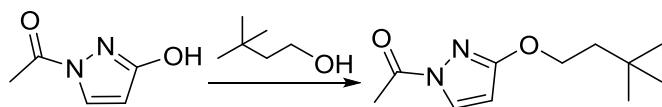


A una solución agitada de **1-(3-(neopentiloxi)-1H-pirazol-1-il)etano-1-ona** (3,3 g, 16,84 mmol)  
 15 en MeOH/H<sub>2</sub>O (30 mL/ 3 mL) se le agregó NaOH (673 mg, 16,84 mmol) a temperatura

ambiente, la solución de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EA (20 ml x 3), se lavó con salmuera (20 ml x2), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EA/PE = 1/5) para proporcionar **3-(neopentiloxi)-1H-pirazol** (2 g, 80 %) como un aceite amarillo.

Pureza LCMS: 87 %; MS (ESI)  $m/z$  155 [M + H]<sup>+</sup>.

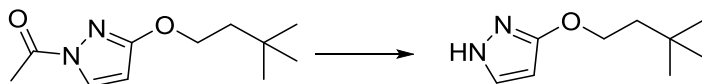
Etapa 2b.



A una solución agitada de **1-(3-hidroxi-1H-pirazol-1-il)etano-1-ona** (3,8 g, 30,16 mmol), 2,2-dimetilpropan-1-ol (3,69 g, 36,19 mmol) y PPh<sub>3</sub> (11,85 g, 45,24 mmol) en THF (200 mL) se le agregó DIAD (9,14 g, 45,24 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3), se lavó con salmuera (20 ml x2), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar **1-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il)etan-1-ona** (8,8 g, bruto) como un sólido amarillo, que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

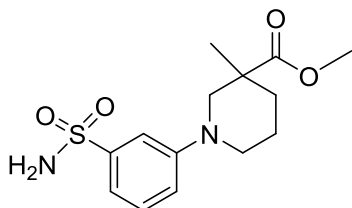
Pureza LCMS: 73%; MS (ESI)  $m/z$  211 [M + H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3b.

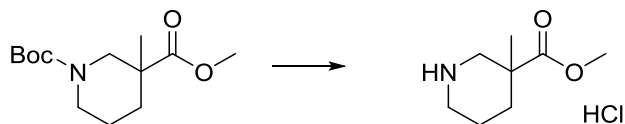


A una solución agitada de **1-(3-(3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il)etano-1-ona** (8,8 g, 41,9 mmol) en MeOH/H<sub>2</sub>O (100 mL/10 mL) se le agregó NaOH (1,68 g, 41,9 mmol) a temperatura ambiente, la solución de la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EA (30 ml x 3), se lavó con salmuera (30 ml x2), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (EA/PE = 1/4) para proporcionar **3-(3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol** (2,6 g, 51 % para dos etapas) como un aceite amarillo.

10 Pureza LCMS: 92%; MS (ESI)  $m/z$  169 [M + H]<sup>+</sup>.

**Intermedio G.****3-metil-1-(3-sulfamoilfenil)piperidina-3-carboxilato de metilo**

## Etapa 1.

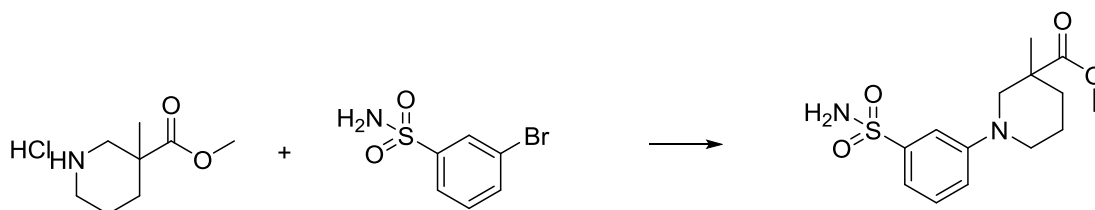


A una solución de **3-metilpiperidina-1,3-dicarboxilato de 1-(tert-butil) 3-metilo** (2,00 g, 0,00777 mol) en dioxano (10,0 ml) se le agregó HCl en dioxano (4,00 M, 11,2 ml, 0,0447 mol).

- 5 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La TLC (PE/EA = 8/1) mostró que el material de partida se consumió, la mezcla se evaporó hasta sequedad para proporcionar **clorhidrato de 3-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo** (0,140 g, 0,00775 mol, rendimiento: 99,7 %) como un sólido blanco.

## Etapa 2.

10



A una solución de **clorhidrato de 3-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo** (0,500 g, 0,00258 mol) en DMSO (8,00 ml) se le agregó 3-bromobencenosulfonamida (0,508 g, 0,00215 mol),  $K_2CO_3$  (0,714 g, 0,00516 mol), CuI (30,0 %, 0,328 g, 0,000516 mol), L-prolina (0,0892 g, 0,000775 mol), luego la mezcla se desgasificó y se purgó con  $N_2$  3 veces, la mezcla se agitó a

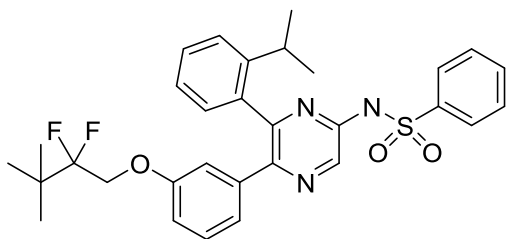
90 °C durante 16 horas. LCMS mostró que se detectó el MS deseado, se agregó H<sub>2</sub>O (16 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para producir **3-metil-1-(3-sulfamoilfenil)piperidin-3-carboxilato de metilo** (0,100 g, 0,000320 mol, rendimiento: 12,4 %) como un sólido amarillo.

LCMS: tiempo de retención de LC 1,82 min. MS (ESI) *mz* 313 [M + H]<sup>+</sup>

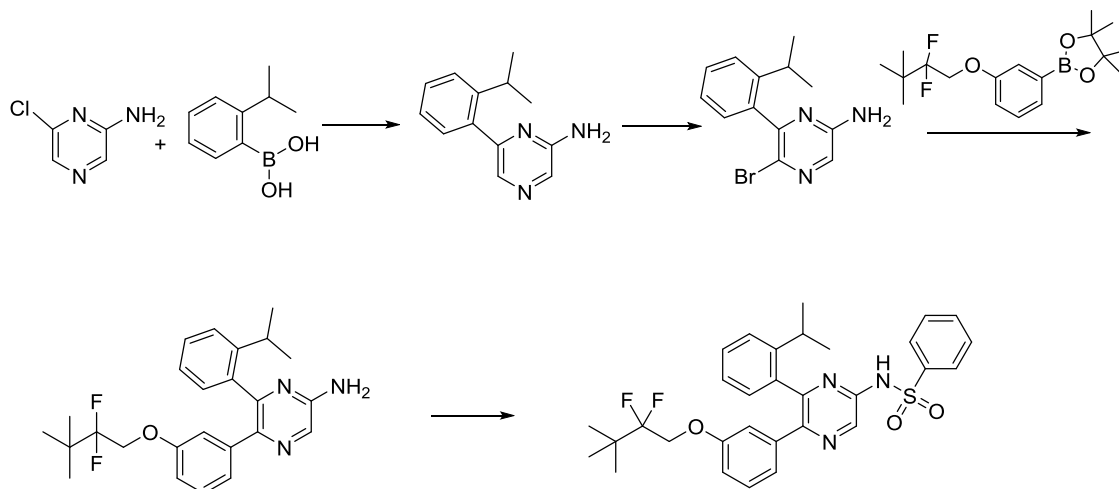
## EJEMPLOS

### Ejemplo 1:

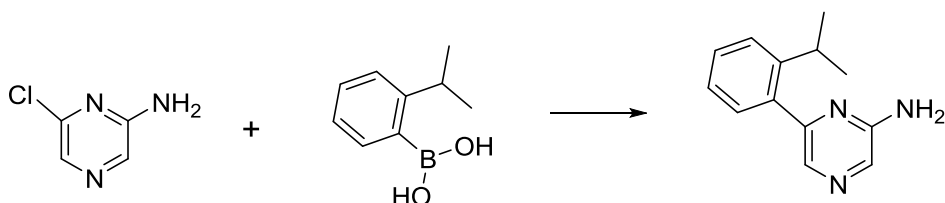
**N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida**



Esquema de la síntesis:



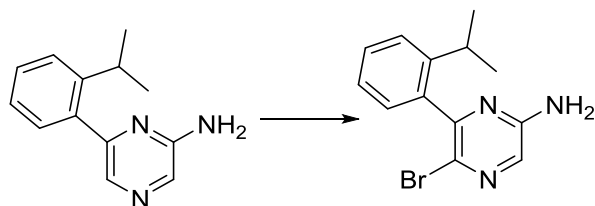
## Etapa 1.



A una solución de **6-cloropirazin-2-amina** (1,3 g, 10 mmol) en DMF/H<sub>2</sub>O (v/v= 6/1) (35 mL) se le agregó ácido (2-isopropilfenil)borónico (1,97 g, 12 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,81 g, 30,1 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (734 mg, 1,0 mmol). La reacción se llevó a cabo en un horno de microondas puesto a 120 °C durante 3 horas. La solución de reacción se filtró y se diluyó con EA (100 mL), se lavó con agua (100 mL x3) y se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el producto bruto que se purificó por SGC (PE: EA=2: 1) para producir **6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-amina** (1,81 g, R: 84,6 %) como un sólido amarillo.

LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 1,888 min, MS (ESI): *m/z* 214 [M+H]<sup>+</sup>.

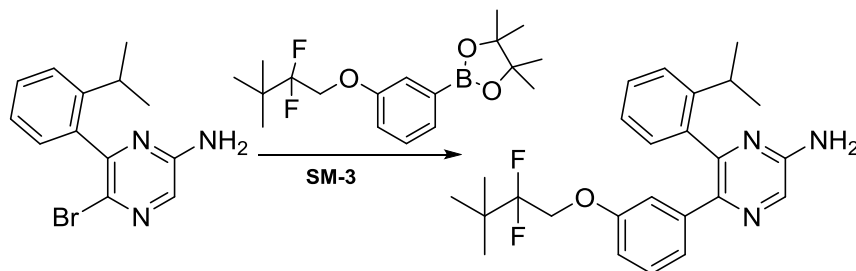
## Etapa 2.



A una solución de **6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-amina** (1 g, 4,69 mmol) en una mezcla de DMSO (60 mL) y agua (1,5 mL) enfriada a 0 °C, se le agregó NBS (835 mg, 4,69 mmol). La  
 5 mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua (50 mL x3). Los componentes orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de fase inversa (MeCN/H<sub>2</sub>O = 0-70 %) para proporcionar **5-bromo-6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-amina** (990 mg, rendimiento: 59,3 %) como un sólido amarillo.

10 LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,032, MS (ESI):  $m/z$  294 [M+H]<sup>+</sup>.

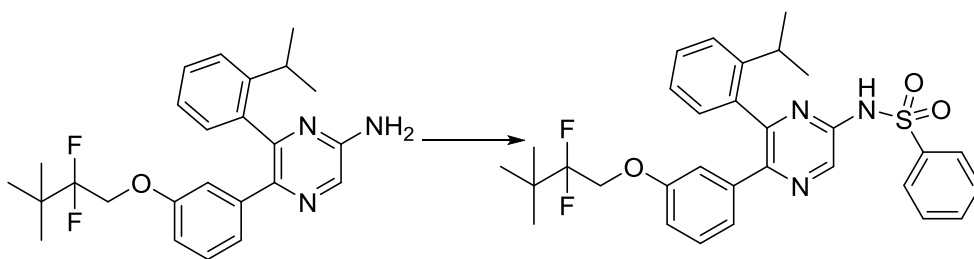
## Etapa 3.



A una solución de **5-bromo-6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-amina** (250 mg, 0,856 mmol) en tolueno/EtOH/H<sub>2</sub>O (v/v/v= 4/2/1) (7 ml), se agregaron **2-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano** (349 mg, 1,03 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (272 mg, 2,57 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (cat.). La mezcla resultante se hizo reaccionar en una atmósfera de argón a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml x3). Los componentes orgánicos se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante SGC (PE: EA= 3:1) para proporcionar **5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-amina** (180 mg, rendimiento: 49,4 %) como un sólido amarillo.

10 LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,546 min., MS (ESI): *m/z* 426 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 4.



La mezcla de reacción de **5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-amina** (80 mg, 0,188 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (99,6 mg, 0,564 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml x3). La solución orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para producir el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa

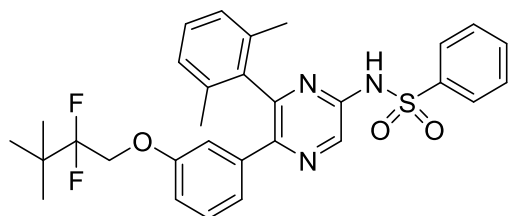
para proporcionar **N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida** (71,8 mg, rendimiento: 67,5%) como un sólido blanco.

LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,588, MS (ESI):  $m/z$  566  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,82 (s, 1H), 7,98 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 7,63 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 1H),  
 5 7,53 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,39 – 7,3 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,10 – 7,06 (m, 2H), 6,87- 6,77 (m, 2H), 3,88 (t,  $J$  = 13,2 Hz, 1H), 2,52 – 2,44 (m, 1H), 1,09 (s, 9H), 0,93 – 0,67 (m, 6H).

## Ejemplo 2.

10 **N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2,6-dimetilfenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida**



El **Ejemplo 2** se sintetizó esencialmente con el mismo protocolo que el **Ejemplo 1** a partir de 6-cloropirazin-2-amina acoplada con ácido (2,6-dimetilfenil)borónico, bromación, seguido de condensación con 2-(3-(2,2-difluoro -3,3-dimetilbutoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

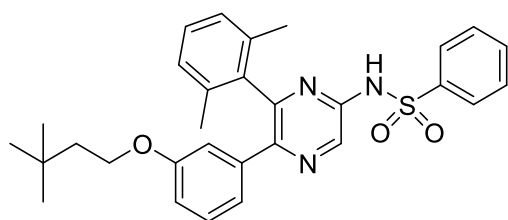
dioxaborolano, y finalmente la formación de sulfonamida de manera similar para producir **N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2,6-dimetilfenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida (Ejemplo 2)**.

LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,301, MS (ESI):  $m/z$  552  $[M+H]^+$ .

- 5 RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 2H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,46 (t,  $J$  = 7,8 Hz, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,09 – 7,04 (m, 3H), 6,88 – 6,86 (m, 1H), 6,86 – 6,71 (m, 1H), 3,92 (t,  $J$  = 13,4 Hz, 2H), 1,76 (s, 6H), 1,09 (s, 9H).

### Ejemplo 3.

**N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2,6-dimetilfenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida**



10

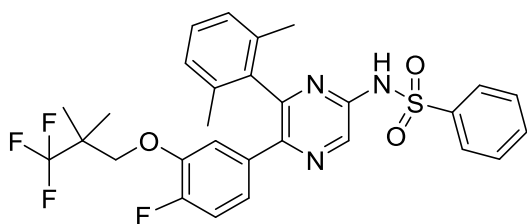
El **Ejemplo 3** se sintetizó esencialmente mediante los mismos protocolos que el **Ejemplo 1**.

LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,441, MS (ESI):  $m/z$  516,3  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,50 (s, 1H), 7,94 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,21–7,12 (m, 2H), 7,05–7,01 (m, 3H), 6,80–6,76 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,64 (t, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,59 (t, 2H), 0,96 (s, 9H).

#### Ejemplo 4.

#### 5 N-(6-(2,6-dimetilfenil)-5-(4-fluoro-3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida



El **Ejemplo 4** se sintetizó esencialmente mediante el mismo protocolo que el **Ejemplo 1**.

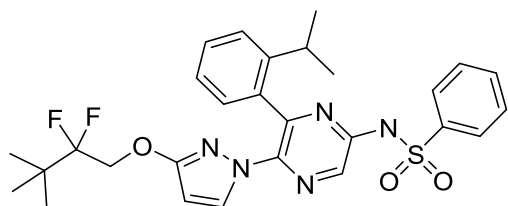
LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,441, MS (ESI):  $m/z$  516  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 7,94 (d,  $J$  = 8,0 Hz), 7,60 (t, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,24–7,16 (m, 2H), 7,09–7,01 (m, 3H), 6,76–6,73 (m, 1H), 3,46 (s, 2H), 1,75 (s, 6H), 1,20 (s, 6H).

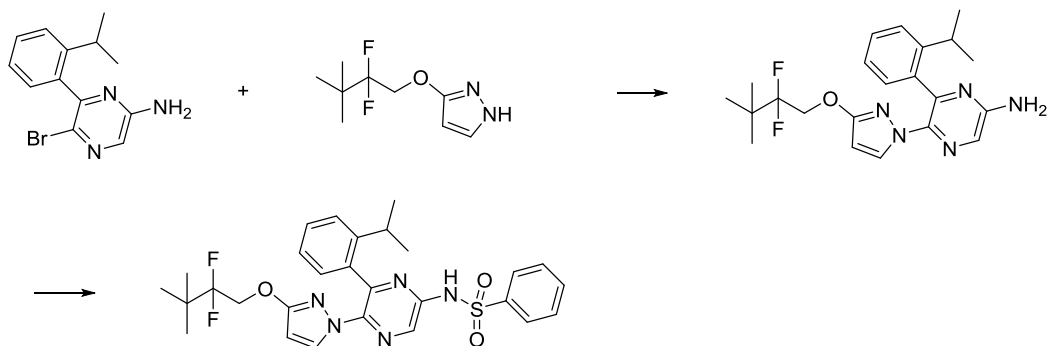
#### Ejemplo 5.

#### N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il)-6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-

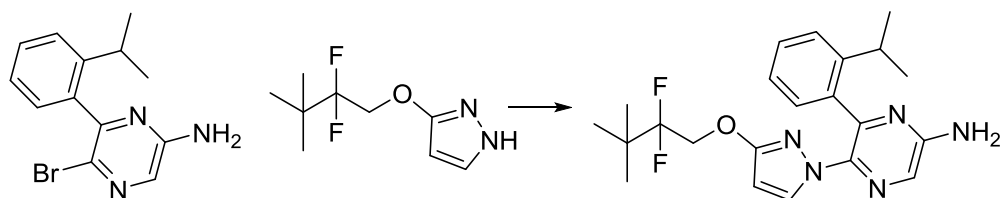
ii) bencenosulfonamida



Esquema sintético:



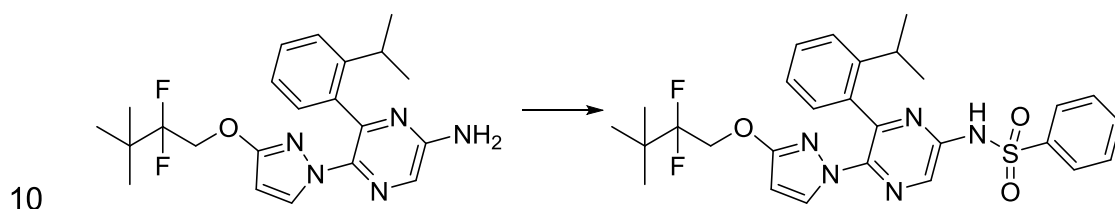
5 Etapa 1.



La mezcla de **3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol** (100 mg, 0,490 mmol), **5-bromo-**

**6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-amina**, el intermedio obtenido del Ejemplo 1, (186 mg, 0,637 mmol),  $K_2CO_3$  (169 mg, 1,22 mmol), L-(-)-prolina (28 mg, cat.) y yoduro de cobre (I) (10 mg, cat.) se hizo reaccionar en una caja de guantes a 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con  $NH_4Cl$  (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x2). Los componentes orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante una columna de fase inversa para proporcionar **5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il)-6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-amina** (40 mg, 19,7 %) como un sólido amarillo. LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,228 min. MS (ESI)  $m/z$  416  $[M + H]^+$ .

## Etapa 2.



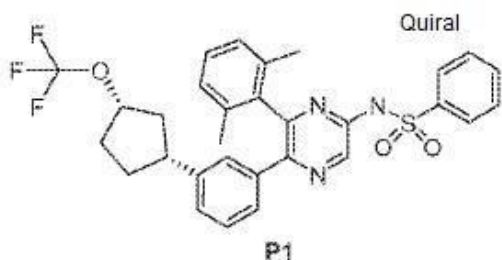
La mezcla de reacción de **5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il)-6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-amina** (40 mg, 0,096 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (51 mg, 0,289 mmol) en piridina (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml x3). Los componentes orgánicos se secaron en  $Na_2SO_4$ , se filtraron y se concentraron para producir el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **N-(5-(3-(2,2-difluoro-3,3-dimetilbutoxi)-1H-pirazol-1-il)-6-(2-isopropilfenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida** (14,3 mg, rendimiento: 26,7 %) como un sólido blanco.

LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,359, MS (ESI):  $m/z$  556  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,33 (s, 1H), 7,93 (d, 3H), 7,60 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,48 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,19 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 6,97 (t,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,86 (t,  $J = 14,6$  Hz, 2H), 2,53 – 2,46 (m, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,94 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H).

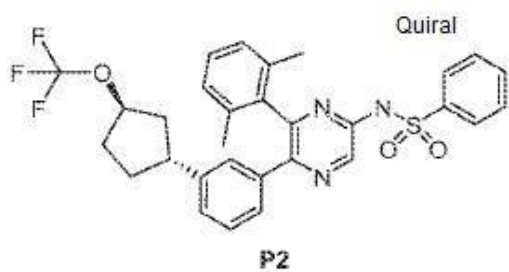
## 5 Ejemplo 6a.

**N-(6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida**

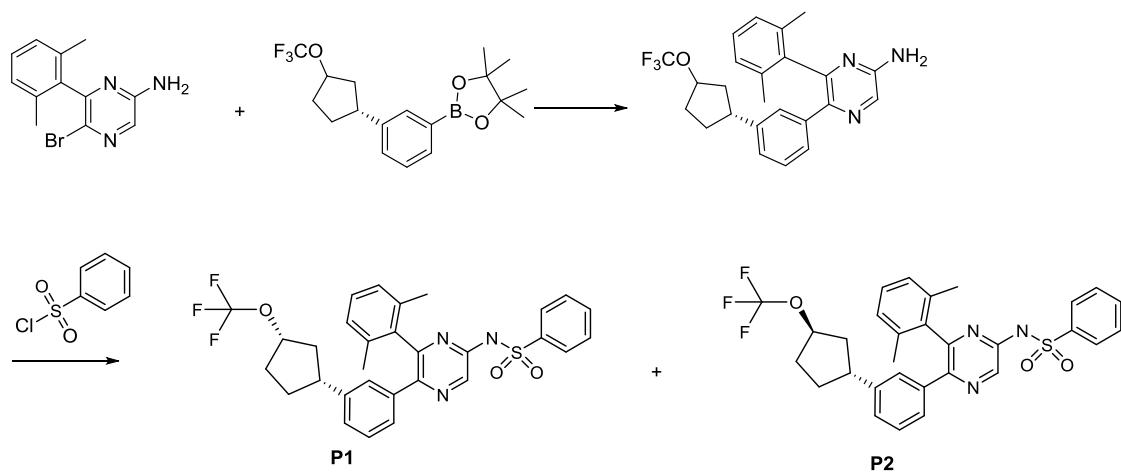


## Ejemplo 6b

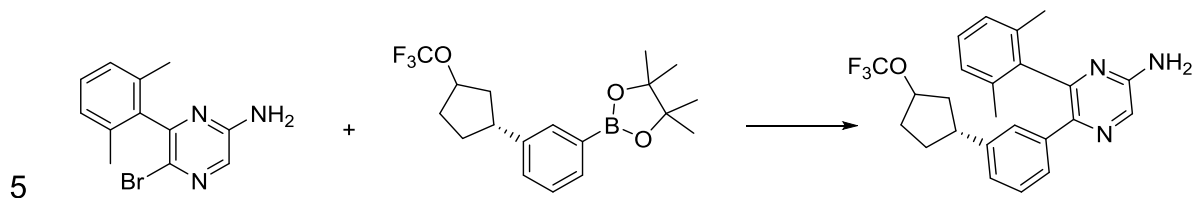
10 **N-(6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida**



Esquema de la síntesis:



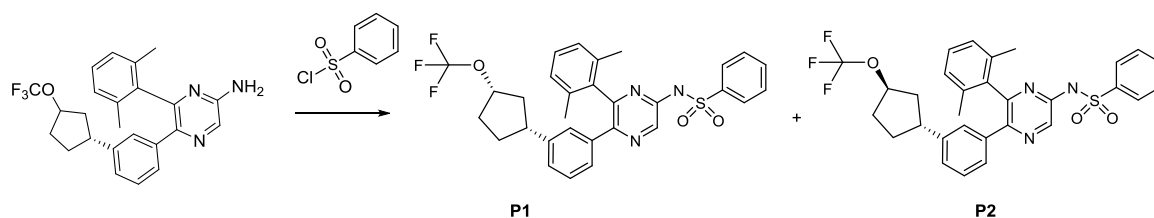
Etapa 1.



A una mezcla de **5-bromo-6-(2,6-dimetilfenil)pirazin-2-amina**, obtenida del Ejemplo 2, (400 mg, 1,44 mmol), **4,4,5,5-tetrametil-2-(3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano** (614 mg, 1,73 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (152 mg, 4,31 mmol) en tolueno/EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (= 4 mL/2 mL/1 mL) se agregó  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (166 mg, 0,144 mmol) lentamente en argón a temperatura ambiente. Luego se agitó la mezcla de reacción a 90 °C durante 10 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregó agua (20 ml), luego se extrajo con EA (20 ml x3), se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE/EA=2/1) para proporcionar el producto deseado **6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-amina** (400 mg, 0,936 mmol, 65,1 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LCMS: tiempo de retención de LC 2,300 min; MS (ESI)  $m/z$  427  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Etapa 2.



A una mezcla de **6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-amina** (150 mg, 0,351 mmol) y **cloruro de bencenosulfonilo** (247 mg, 1,4 mmol) en piridina (2 ml) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extrajo con EA (20 ml x3), se lavó con agua (30 ml x2),

se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado **P1** (24,3 mg) y **P2** (30,3 mg) como sólidos grises.

**P1**: LCMS: tiempo de retención de LC 2,431 min, MS (ESI) *m/z* 568 [M + H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,881 (s, 1H), 7,939-7,919 (m, 2H), 7,608-7,588 (m, 1H),  
 5 7,522-7,485 (m, 2H), 7,343-7,325 (m, 1H), 7,211-7,089 (m, 4H), 7,032-7,013 (m, 2H), 4,743-  
 4,72 (m, 1H), 2,896-2,844 (m, 1H), 2,360-2,343 (m, 1H), 1,980-1,917 (m, 3H), 1,765-1,484 (m,  
 8H).

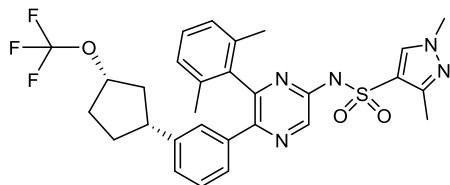
**P2**: LCMS: tiempo de retención de LC 2,452 min. MS (ESI) *m/z* 568 [M + H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,886 (s, 1H), 7,940-7,921 (m, 2H), 7,627-7,591 (m, 1H),  
 10 7,504-7,485 (m, 2H), 7,36-7,342 (m, 1H), 7,283-7,208 (m, 2H), 7,189-7,120 (m, 1H), 7,102-  
 7,02 (m, 3H), 4,751 (s, 1H), 3,212-3,167 (m, 1H), 2,168- 2,038 (m, 3H), 1,947-1,882 (m, 1H),  
 1,727-1,490 (m, 6H), 1,332-1,257 (m, 2H).

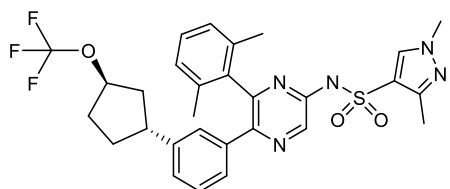
La estereoquímica de **P1** y **P2** se asignó arbitrariamente.

### Ejemplo 7a.

15 **N-(6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida**

**P1****Ejemplo 7b**

**N-(6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida**

**P2**

5

10

Los **Ejemplos 7a y 7b** (P1 y P2) se sintetizaron de manera similar usando el intermedio **6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-amina** (190 mg, 0,444 mmol), obtenido del Ejemplo 6, acoplado con **cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo** (345 mg, 1,78 mmol) en piridina (2 mL) a temperatura ambiente. Luego se agitó la mezcla de reacción a 35 °C durante 16 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EA (20 ml x3), se lavó con agua (30 ml x2), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado **P1**

(43,3mg) y **P2** (25,9 mg) como sólidos grises.

**P1**: LCMS: tiempo de retención de LC 2,228 min. MS (ESI)  $m/z$  586  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,741 (s, 1H), 7,846 (s, 1H), 7,541-7,507 (m, 1H), 7,486-7,444 (m, 1H), 7,282-7,239 (m, 2H), 7,221-7,187 (m, 2H), 7,187-7,07 (m, 2H), 4,767-4,713 (m, 1H), 3,811 (s, 3H), 2,924-2,833 (m, 1H), 2,407-2,335 (m, 4H), 1,947-1,929 (m, 9H), 1,608-1,576 (m, 2H).

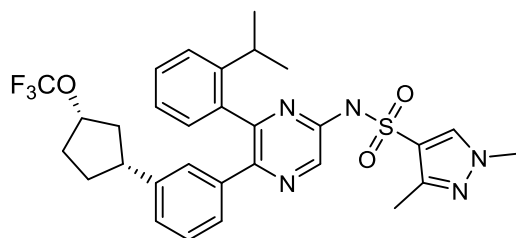
**P2**: LCMS: tiempo de retención de LC 2,251 min. MS (ESI)  $m/z$  586  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,736 (s, 1H), 7,849 (s, 1H), 7,437 (s, 1H), 7,435-7,372 (m, 2H), 7,353-7,331 (m, 1H), 7,238-7,199 (m, 2H), 7,148-7,109 (m, 2H), 7,076-7,05 (m, 3H), 4,781-4,74 (m, 1H), 2,367 (s, 3H), 2,177-2,046 (m, 3H), 1,957-1,940 (m, 7H), 1,540-1,504 (m, 1H), 1,344-1,324 (m, 1H).

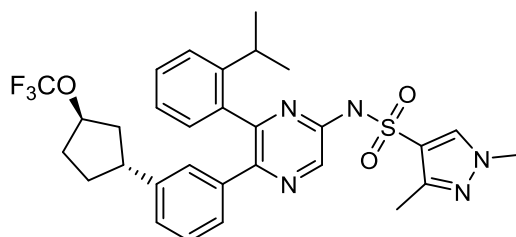
La estereoquímica de **P1** y **P2** se asignó arbitrariamente.

### Ejemplo 8a

**N-(6-(2-isopropilfenil)-5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida**

**P1****Ejemplo 8b**

**N-(6-(2-isopropilfenil)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida**

**P2**

5

Los **Ejemplos 8a y 8b** (P1 y P2) se sintetizaron esencialmente mediante el mismo protocolo que en el **Ejemplo 7**.

**P1**: LCMS (ácido): tiempo de retención de LCMS 2,37, MS (ESI):  $m/z$  600  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45-7,39 (t, 1H), 7,33-7,31 (d, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,20-7,16 (t, 1H), 7,13-7,11 (d, 2H), 4,74-4,72 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,53-2,50 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,37-2,32 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 3H), 1,59-1,53 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 0,71 (s, 3H).

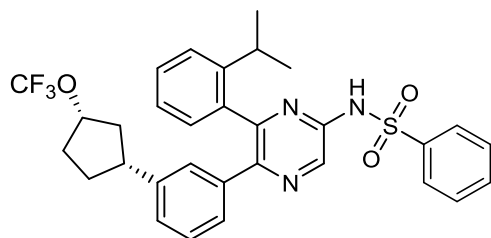
- 5 **P2**: LCMS (ácido): tiempo de retención de LCMS 2,42, MS (ESI):  $m/z$  600,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,45-7,39 (t, 1H), 7,33-7,31 (d, 2H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,20-7,16 (t, 1H), 7,13-7,11 (d, 2H), 4,74-4,72 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 3H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,32-1,28 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

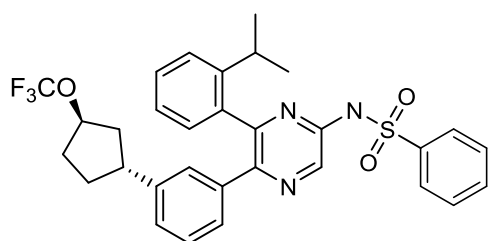
- 10 La estereoquímica de **P1** y **P2** se asignó arbitrariamente.

### Ejemplo 9a.

**N-(6-(2-isopropilfenil)-5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida**

**P1****Ejemplo 9b.**

**N-(6-(2-isopropilfenil)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida**

**P2**

5

Los **Ejemplos 9a y 9b (P1 y P2)** se sintetizaron esencialmente mediante el mismo protocolo que en el **Ejemplo 8**.

**P1:** LCMS (ácido): tiempo de retención de LCMS 2,56, MS (ESI):  $m/z$  582,2  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,84 (s, 1H), 7,99-7,97 (t, 2H), 7,63-7,61 (t, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,02(s, 1H), 4,88-4,73 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,19- 2,07 (m, 3H), 1,94 -1,87 (m, 1H), 1,53 (s, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

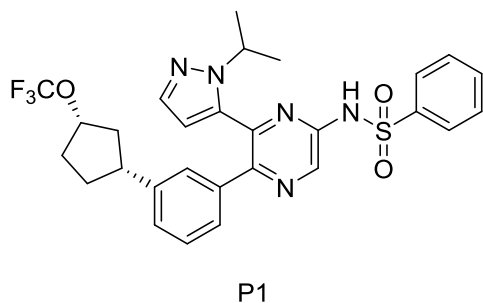
5 **P2**: LCMS (ácido): tiempo de retención de LCMS 2,52, MS (ESI):  $m/z$  582,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,84 (s, 1H), 7,99-7,97 (t, 2H), 7,63-7,61 (t, 1H), 7,38-7,32 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,02(s, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,45- 2,32 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 3H), 1,96 - 1,85 (m, 3H), 1,58 -1,50 (m, 2H), 0,90 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

La estereoquímica de **P1** y **P2** se asignó arbitrariamente.

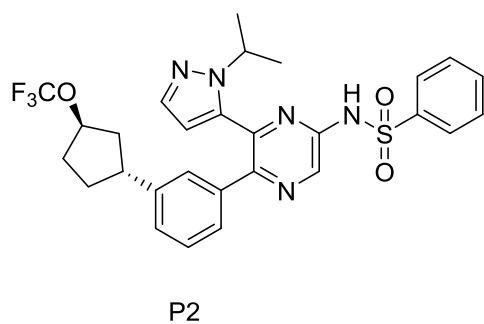
## 10 Ejemplo 10a.

**N-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida**

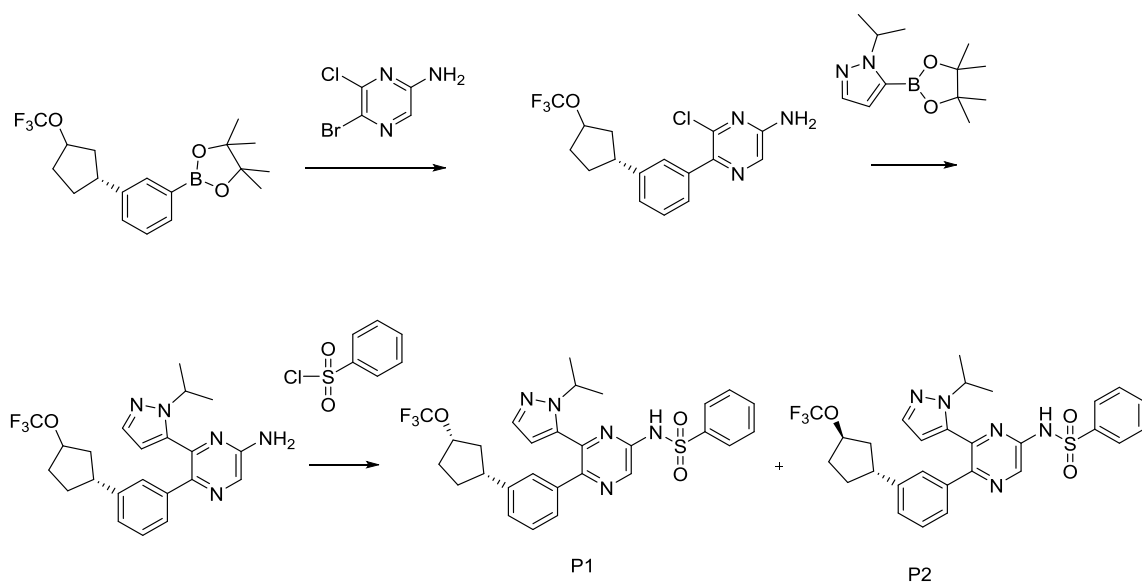


### Ejemplo 10b.

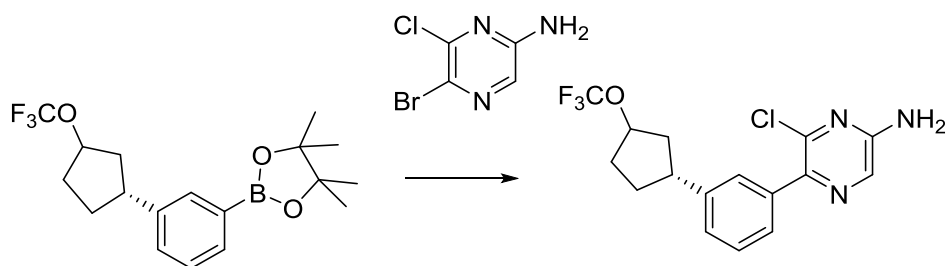
**N-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida**



5 Esquema sintético:



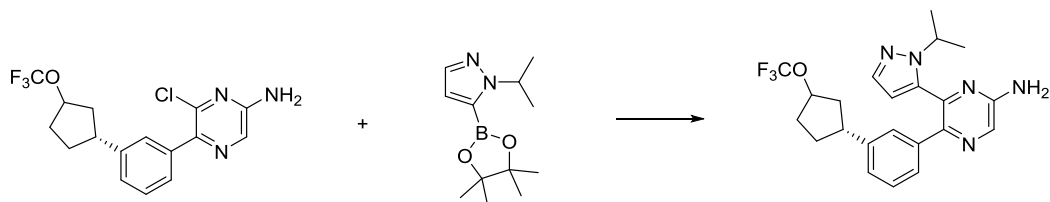
## Etapa 1.



A una solución de **4,4,5,5-tetrametil-2-(3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1,3,2-dioxaborolano** (299 mg, 0,84 mmol) en tolueno (8,0 mL), etanol (4,0 mL), agua (2,0 mL) se le  
 5 agregó 5-bromo-6-cloro-pirazin-2-amina (146 mg, 0,7 mmol), carbonato de sodio (223 mg, 2,1 mmol) y Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (81 mg, cat.), la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 12 horas en argón. Después de eso, a la mezcla de reacción se le agregó agua (60 ml), se extrajo con acetato de etilo (100 ml x3), se lavó con salmuera (60 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna  
 10 de gel de sílice sobre gel de sílice (PE/EA=2/1) para proporcionar **6-cloro-5-(3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazina-2-amina** (245 mg, 97,8 %) como un sólido amarillo.

LCMS: tiempo de retención de LC 2,22 min. MS (ESI)  $m/z$  358 [M + H]<sup>+</sup>.

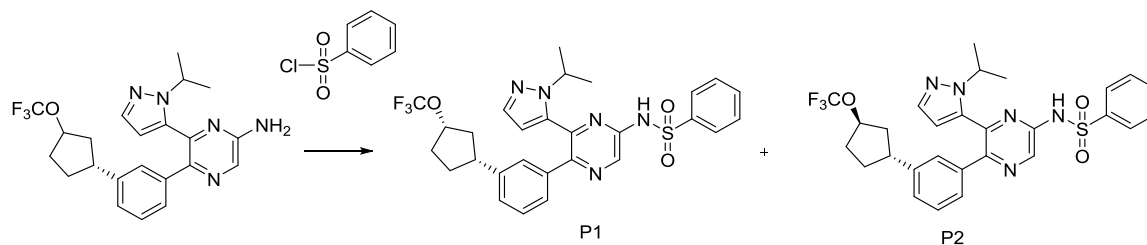
## Etapa 2.



A una solución de **6-cloro-5-(3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-amina** (190 mg, 0,53 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,50 ml), se le agregó agua (0,250 ml), 1-isopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)pirazol (163 mg, 0,69 mmol), carbonato de cesio (519 mg, 1,59 mmol) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio (II) diclorometano (43,3 mg, cat.), la mezcla resultante se agitó a 120 °C durante 3 horas mediante microondas. A la mezcla de reacción se le agregó agua (40 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x3), se lavó con salmuera (40 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice sobre gel de sílice (PE/EA=1/1) para proporcionar **6-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-amina** (62 mg, 27,1 %) como un sólido amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,16 min. MS (ESI)  $m/z$  432  $[M + H]^+$ .

Etapa 3.



Una mezcla de **6-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-amina** (80 mg, 0,185 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (131 mg, 0,742 mmol) en piridina (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de eso, la mezcla de reacción se secó con nitrógeno y se agregó bicarbonato de sodio (30 ml), acetato de etilo (30 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el cloruro de bencenosulfonilo. Después de eso, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml x3), se lavó con salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa para producir **N-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentilo)fenil)pirazin-2-il) bencenosulfonamida (P1)** (17,9 mg), **N-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)bencenosulfonamida (P2)** (20,9 mg) como sólidos blancos.

**P1:** LCMS: tiempo de retención de LC 2,29 min. MS (ESI)  $m/z$  572  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,79 (s, 1 H), 8,00 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 7,63 (t,  $J = 15,2$ , 7,2 Hz, 1 H), 7,55- 7,50 (m, 3 H), 7,25 (s, 3 H), 7,22-7,19 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,16 (d,  $J = 2,0$

Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,10-4,04 (m, 1 H), 2,96-2,92 (m, 1 H), 2,49-2,42 (m, 1 H), 2,03-1,95 (m, 3 H), 1,78-1,73 (m, 1 H), 1,08 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H).

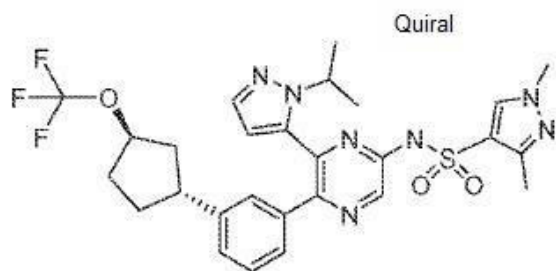
**P2**: LCMS: Tiempo de retención de LC 2,30 min. MS (ESI)  $m/z$  572  $[M + H]^+$ .

5 RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,78 (s, 1 H), 8,00 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 7,63 (t,  $J = 14,8$ , 7,2 Hz, 1 H), 7,56- 7,51 (m, 3 H), 7,25 (s, 2 H), 7,15 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 6,16 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,10-4,06 (m, 1 H), 3,27-3,23 (m, 1 H), 2,17-2,14 (m, 2 H), 1,97 (m, 1 H), 1,71-1,65 (m, 1 H), 1,43 (m, 2 H), 1,08 (d,  $J = 6,4$  Hz, 6 H).

La estereoquímica de **P1** y **P2** se asignó arbitrariamente.

### Ejemplo 11.

- 10 **N-(6-(1-isopropil-1H-pirazol-5-il)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)pirazin-2-il)-1,3 -dimetil-1H-pirazol-4-sulfonamida**



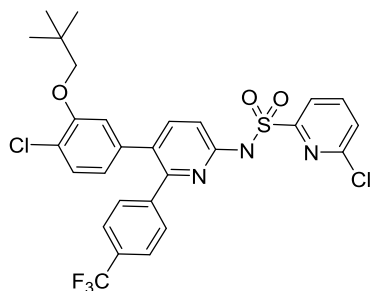
El **Ejemplo 11** se sintetizó esencialmente mediante el mismo protocolo que el **Ejemplo 10** excepto que solo se obtuvo P2.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,29 min. MS (ESI)  $m/z$  590  $[M + H]^+$ .

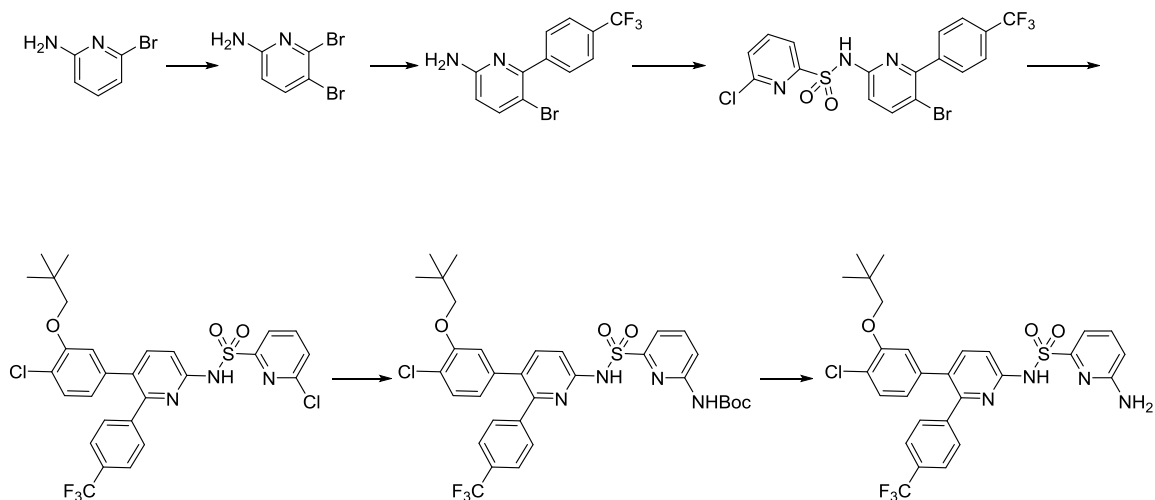
RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,70 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,58 (d,  $J = 30,4$  Hz, 2 H), 7,28 (s, 1 H), 7,18 (t,  $J = 9,2, 4,8$  Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,15-4,12 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,26-3,24 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,27-2,21 (m, 1 H), 2,19-2,12 (m, 2 H), 2,05-1,95 (m, 1 H), 1,73-1,65 (m, 1 H), 1,48-1,43 (m, 1 H), 1,11 (d,  $J = 6,8$  Hz, 6 H).

## Ejemplo 12.

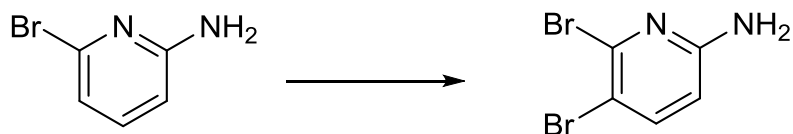
10 **6-cloro-N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)piridin-2-sulfonamida**



Esquema sintético



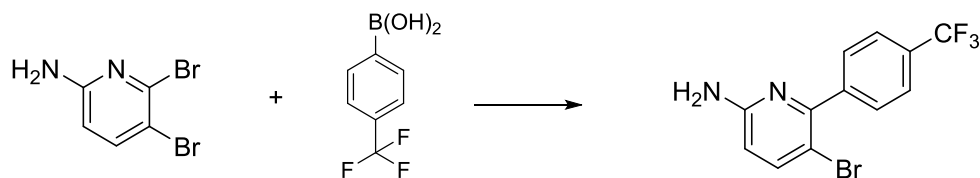
## Etapa 1.



La mezcla de **6-bromopiridin-2-amina** (3,0 g, 0,017 mmol) y NBS (3,09 mg, 0,017 mmol) en  
 5 DMF (10,0 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se vertió en H<sub>2</sub>O (80 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Luego de eso, las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La mezcla se purificó por SGC (PE/EA=100/1) para proporcionar el producto **5,6-dibromopiridin-2-amina** (3,9 g, 89,3 %) como un sólido marrón.

10 Tiempo de retención de LC 1,80 min., MS (ESI)  $m/z$  252 [M + H]<sup>+</sup>.

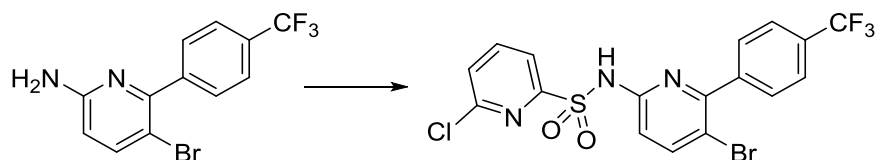
## Etapa 2.



A una solución de **5,6-dibromopiridin-2-amina** (2 g, 7,94 mmol) en tolueno (40 ml) y metanol (4 ml) se le agregó **ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico** (1,11 g, 7,94 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,03 g, 36,4 mmol) y Pd<sub>3</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. La mezcla se agitó a 55 °C durante la noche. La mezcla resultante se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3×20 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice (PE/EA = 5/1) para proporcionar el producto bruto **5-bromo-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina** (2,1 g, 84 %) como un sólido blanco claro.

10 Pureza LCMS: 92,93 %; MS (ESI) *m/z* 316 [M + H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3.

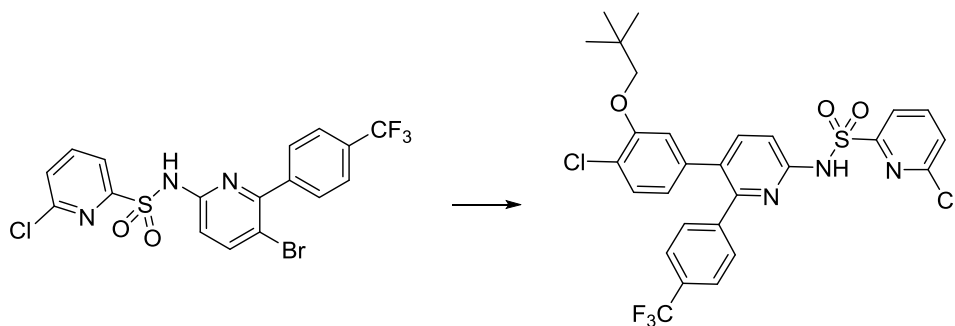


A una solución de **5-bromo-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-amina** (250 mg, 0,79 mmol) en

piridina (3 ml) se le agregó cloruro de 6-cloropiridin-2-sulfonilo (167 mg, 0,79 mmol), la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con salmuera (5 mL). El producto filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó en sulfato de sodio y se concentró. El producto filtrado se concentró para purificarlo mediante SGC (PE/EA=3/1) para proporcionar **N-(5-bromo-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-6-cloropiridin-2-sulfonamida** (300 mg, 77 %) como aceite marrón claro.

Pureza LCMS: 73%; MS (ESI)  $m/z$  491  $[M + H]^+$ .

Etapas 4.



A una solución de **N-(5-bromo-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-6-cloropiridin-2-sulfonamida** (300 mg, 0,61 mmol) en dioxano (2 mL, v/v=2/1) se le agregó ácido (4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)borónico (148 mg, 0,61 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (22 mg, 0,31 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (398 mg, 1,22 mmol), la mezcla se agitó a 90 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con salmuera (5 mL). El producto filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml x2), se secó en sulfato de sodio y se concentró para

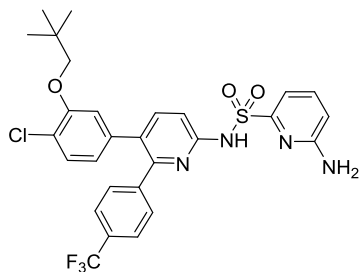
proporcionar **6-cloro-N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)piridin-2-sulfonamida** (250 mg, 67 %) como un aceite marrón claro.

LCMS (214 nm y 254 nm) pureza > 99 %; tiempo de retención 2,16 min; MS (ESI)  $m/z$  610  $[M + H]^+$ .

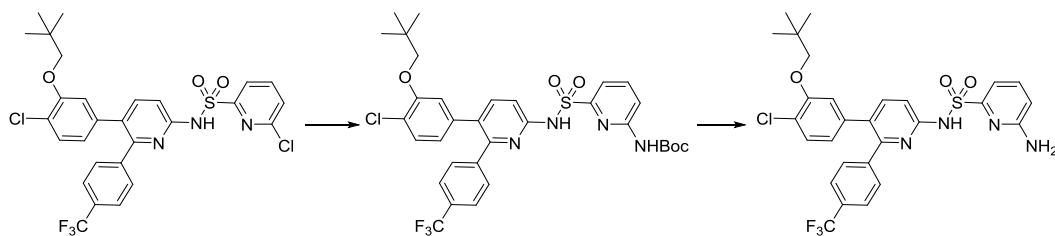
- 5 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,10 (d,  $J=7,6$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J=8,0$  Hz y 7,6 Hz, 1H), 7,85 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H), 7,64 (d,  $J=8,0$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J=8,0$  Hz, 2H), 7,36-7,28 (m, 4H), 6,80 (dd,  $J=2,0$  Hz y 8,4 Hz, 1H), 6,59 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 3,25 (s, 2H), 0,97 (m, 9H) ppm.

### Ejemplo 13.

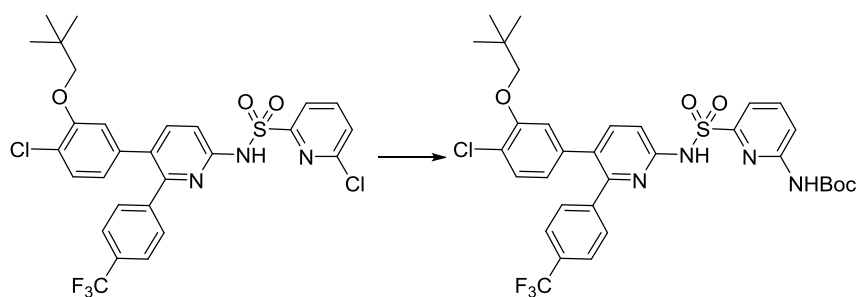
#### 10 **6-amino-N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)piridin-2-sulfonamida**



Esquema de la síntesis:



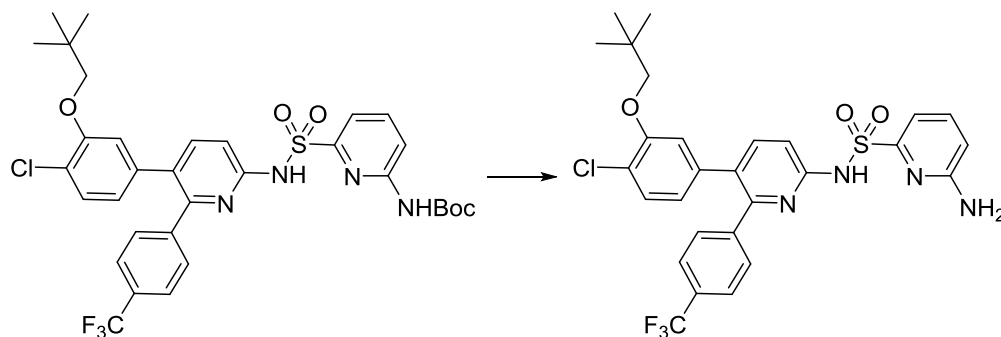
## Etapa 1.



A una solución de **6-cloro-N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)piridin-2-sulfonamida** (230 mg, 0,38 mmol) en dioxano (4 mL) se le agregó BocNH<sub>2</sub> (44 mg, 0,38 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (17 mg, 0,02 mmol), X-phos (17 mg, 0,04 mmol), la mezcla se agitó a 90 °C durante 8 h. La reacción se enfrió a 0°C y se inactivó con salmuera (5 ml). El producto filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó en sulfato de sodio y se concentró. El producto filtrado se concentró para su purificación mediante SGC (PE/EA=2/1) para proporcionar **6-(N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)sulfamoil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo** (150 mg, 53 %) como un sólido marrón claro.

Pureza LCMS: 84%; MS (ESI)  $m/z$  691  $[M + H]^+$ .

Etapa 2.



5 A una solución de **6-(N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)sulfamoyl)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo** (140 mg, 0,2 mmol) en HCl 4 M en dioxano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. Luego se eliminó el disolvente y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **6-amino-N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il) piridina-2-sulfonamida** (11,4 mg, 9 %) como un sólido blanco.

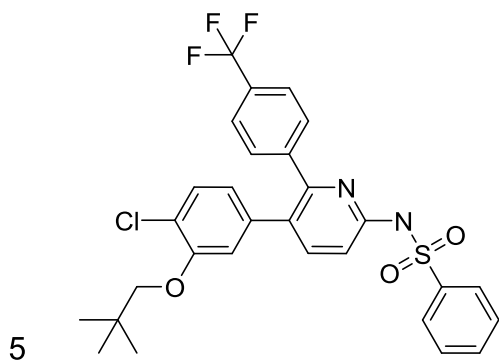
10 Pureza LCMS: > 99 % (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,96 min; MS (ESI)  $m/z$  591  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,70 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,41 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J=2,0$  Hz y 8 Hz, 1H), 6,61 (d,  $J=8,0$  Hz,

1H), 6,51 (d,  $J=1,6$  Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,00 (m, 9H) ppm.

#### Ejemplo 14:

**N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)bencenosulfonamida**



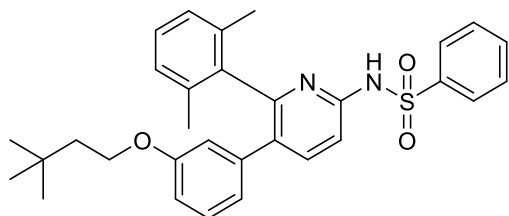
El **Ejemplo 14** se sintetizó de forma similar al **Ejemplo 12**.

Pureza LCMS: 99 %; MS (ESI)  $m/z$  574  $[M + H]^+$ .

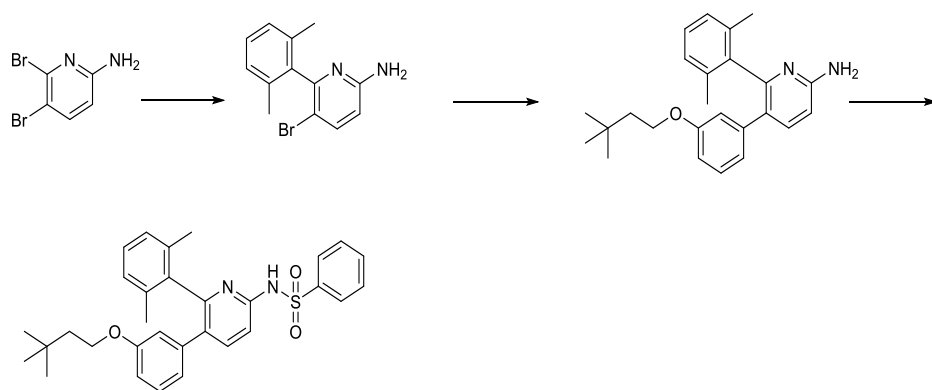
10 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,97 -7,95 (m, 2H) 7,85-7,82 (m, 1H), 7,69-7,64 (m, 3H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 3H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,69-6,73 (m, 2H), 2,34-2,30 (m, 2H), 0,97 (s, 9H) ppm.

#### Ejemplo 15.

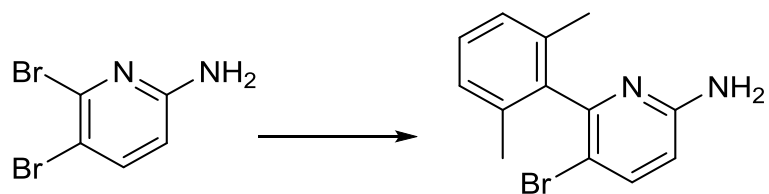
**N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2,6-dimetilfenil)piridin-2-il)bencenosulfonamida**



**Esquema sintético**



**5 Etapa 1.**

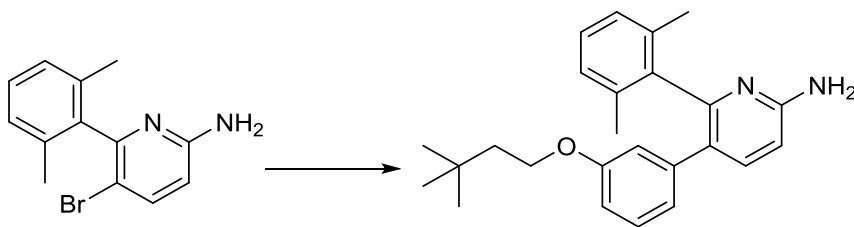


Una mezcla de ácido (2, 6-dimetilfenil)borónico (119 mg, 0,79 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (168 mg, 0,168 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (91 mg, 0,079  $\mu\text{mol}$ ) y **5,6-dibromopiridin-2-amina** (200 mg, 0,79 mmol) en DMF/ $\text{H}_2\text{O}$  (4/1 ml) a 110 °C en microondas durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con

agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x8 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron *al vacío*. La mezcla se purificó mediante SGC (PE/EA=4/1) para proporcionar el producto **5-bromo-6-(2,6-dimetilfenil)piridin-2-amina** (110 mg, 20 %) como un aceite marrón.

5 Tiempo de retención de LC 1,76 min. MS (ESI)  $m/z$  276  $[M + H]^+$ .

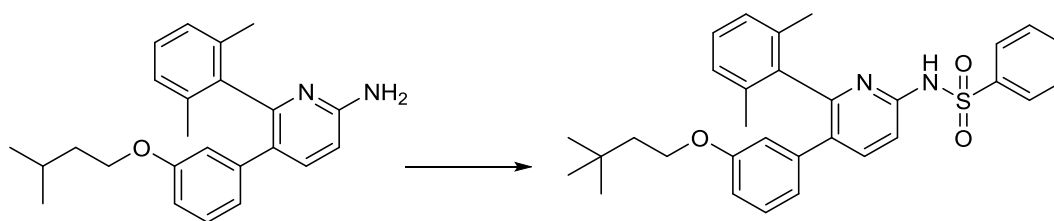
Etapa 2.



Una mezcla de ácido 3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil]borónico (96,2 mg, 0,43 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (138 mg, 1,2 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (50 mg, 0,1 mmol) y **5-bromo-6-(2,6-dimetilfenil)piridin-2-amina** (120 mg, 0,43 mmol) en tolueno/EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (4/2/1 10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x8 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante SGC (PE/EA=4/1) para proporcionar el producto **5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2,6-dimetilfenil)piridin-2-amina** (30 mg, 18,5 %) como un aceite amarillo.

Tiempo de retención de LC 2,01 min. MS (ESI)  $m/z$  375  $[M + H]^+$ .

Etapa 3.



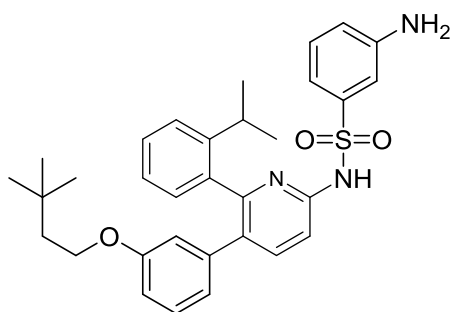
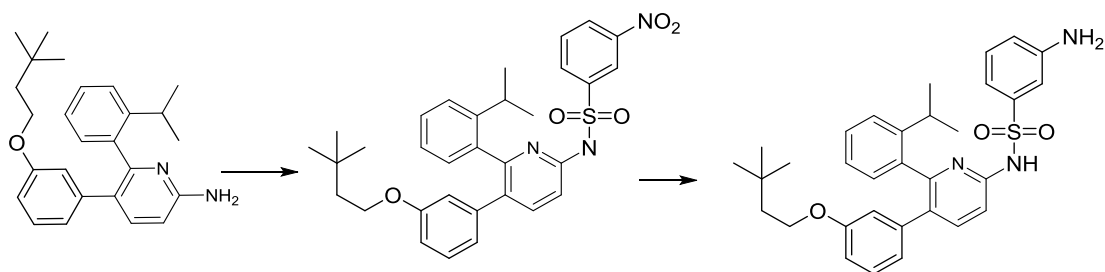
Una mezcla de **5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2,6-dimetilfenil)piridin-2-amina** (30 mg, 8,01e mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (42,4 mg, 0,24 mmol) en piridina (3 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x8 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto **N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2,6-dimetilfenil)piridin-2-il)bencenosulfonamida** (13,5 mg, 32,7 %) como un sólido blanco.

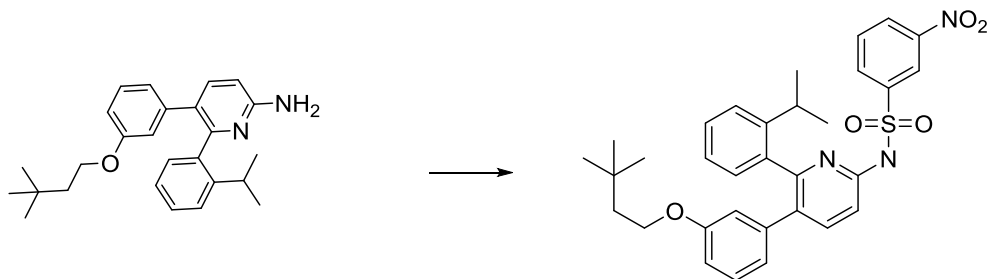
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,44 min. MS (ESI)  $m/z$  515  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7,89-7,90 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 7,44-7,55 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,11- 7,15 (m, 2H), 6,97-6,99 (m, 2H), 6,64-6,73 (m, 2H), 6,41-6,42 (m, 1H), 3,63 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 1,86 (s, 6H), 1,60 (t,  $J$  = 4,0 Hz, 2H), 0,93 (s, 9H).

**Ejemplo 16.**

**3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2-isopropilfenil)piridin-2-il)bencenosulfonamida**

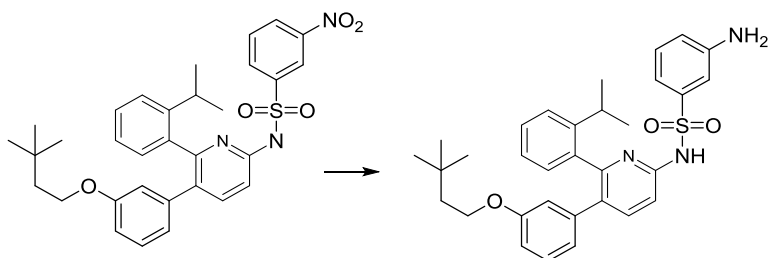
**5 Esquema sintético:****Etapas 1.**



- Una mezcla de reacción de **5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2-isopropilfenil)piridin-2-amina**, sintetizada de forma similar al Ejemplo 15, (120 mg, 0,158 mmol) y NaOH (63,3 mg, 1,58 mmol) en MeOH (10 ml) a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró al vacío. Se agregaron 30 ml de agua, luego se extrajo con EA (30 ml x3), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado **3-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-2-(2-isopropilfenil)-6-(((3-nitrofenil)sulfonyl)-12-azaneil)piridina** (77 mg, 0,134 mmol, 84,9 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LCMS: tiempo de retención de LC 2,562 min; MS (ESI)  $m/z$  574 [M + H]<sup>+</sup>.

## 10 Etapa 2.



A una mezcla de **3-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-2-(2-isopropilfenil)-6-(((3-nitrofenil)sulfonil)-12-azaneil)piridina** (50 mg, 0,087 mmol) y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (46,6 mg, 0,87 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó Fe (24,4 mg, 0,436 mmol) a temperatura ambiente. Luego se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 2 h y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EA (30 ml x3), se lavó con agua (30 ml x2), se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró, se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado **3-amino-N-(5-(3-(3,3-dimetilbutoxi)fenil)-6-(2-isopropilfenil)piridin-2-il)bencenosulfonamida** (19,4 mg, rendimiento: 40,9 %) como un sólido gris.

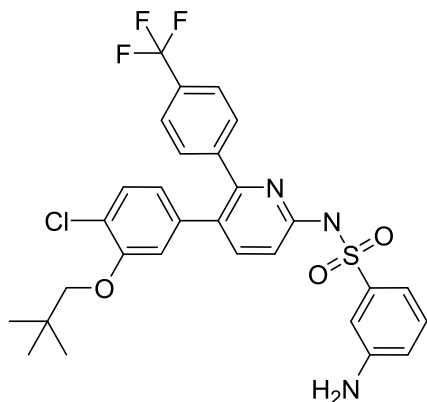
LCMS: Tiempo de retención de LC 2,359 min. MS (ESI)  $m/z$  544  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

10 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7,81-7,75 (m, 1H), 7,3-7,28 (m, 3H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,26-7,24 (m, 3H), 7,18- 7,16 (m, 1H), 6,84-6,83 (m, 2H), 6,7-6,4 (s, 1H), 3,88-3,65 (s, 1H), 3,65-3,63 (s, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 1,6-1,58 (m, 9H), 1,01-0,94 (s, 9H).

#### Ejemplo 17.

**3-amino-N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)bencenosulfonamida**

15



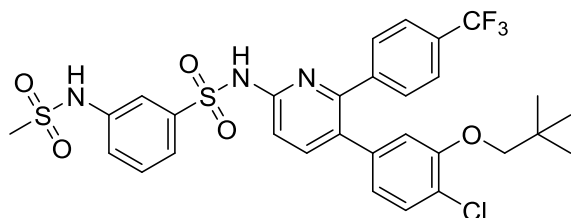
El **Ejemplo 17** se sintetizó de forma similar al **Ejemplo 15**.

Pureza: > 99 % LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 1,96 min; 591 (M+H<sup>+</sup>).

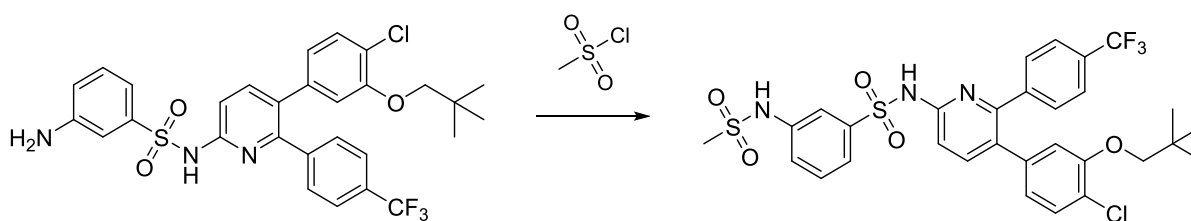
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,41  
5 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,66 (dd, J=2,0 Hz y 8 Hz, 1H), 6,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,51 (d, J=1,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 1,00 (m, 9H) ppm.

**Ejemplo 18:**

**N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-3-(metilsulfonamido)bencenosulfonamida**



Esquema de la síntesis:



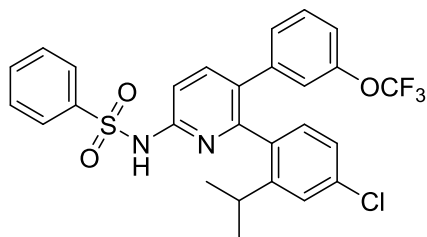
- A la mezcla de **3-amino-N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)bencenosulfonamida**, obtenida por un protocolo similar al del Ejemplo 16, (210 mg, 0,34 mmol) y DMAP (78 mg, 0,62 mmol) en piridina (5,0 ml) se le agregó **cloruro de metanosulfonilo** (0,1 ml, 4,30 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se extrajo con extracto (3x10,0 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, que se purificaron mediante TLC previa (PE/EA=5/1) para producir el producto del título **N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-6-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)-3-(metilsulfonamido)bencenosulfonamida** (15 mg, 30 %) como un sólido blanco.

Pureza LCMS: 93 %; MS (ESI)  $m/z$  667  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,79-7,73 (m, 3H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,51-7,36 (m, 5H), 7,29 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 6,51-6,50 (m, 1H) ppm.

### Ejemplo 19.

**N-(6-(4-cloro-2-isopropilfenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)bencenosulfonamida**



5

El **Ejemplo 19** se sintetizó esencialmente mediante el mismo protocolo que el **Ejemplo 15**.

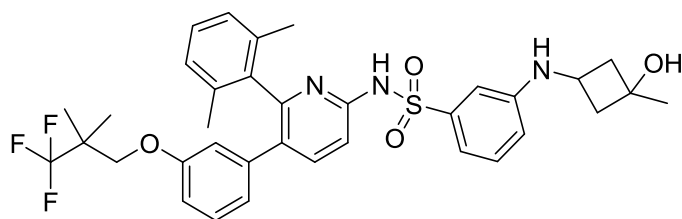
LCMS: tiempo de retención de LC 1,98 min. MS (ESI)  $m/z$  547  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  7,93 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,58 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,51– 7,41 (m, 3H), 7,23 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 7,11 (dd,  $J = 8,0, 4,0$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,85 (s, 1H), 2,47 (dt,  $J = 12,0, 8,0$  Hz, 1H), 0,80 (d,  $J = 92,0$  Hz, 6H).

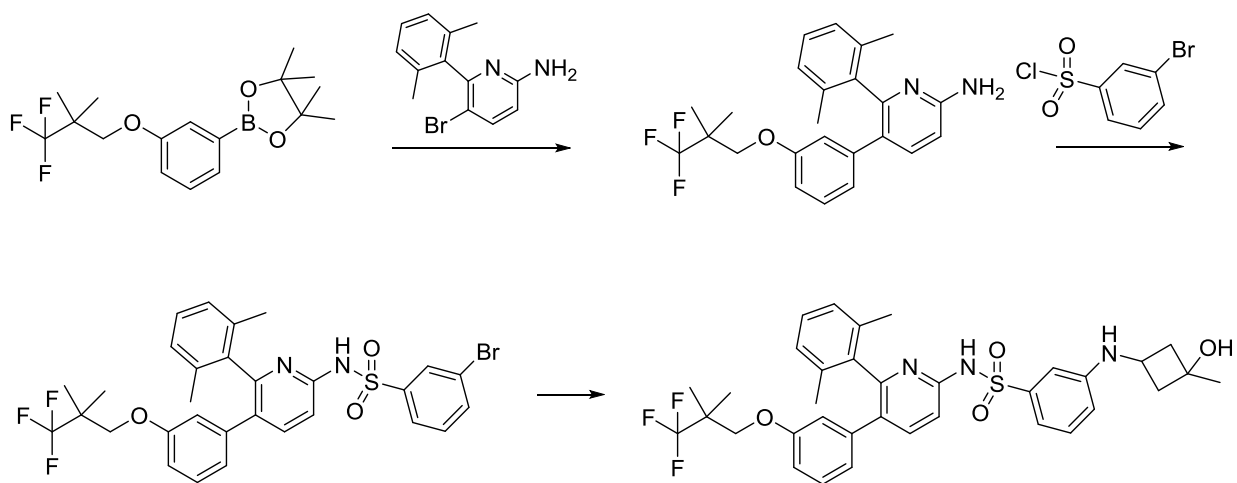
10

### Ejemplo 20.

**N-(6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)piridin-2-il)-3-((3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)bencenosulfonamida**

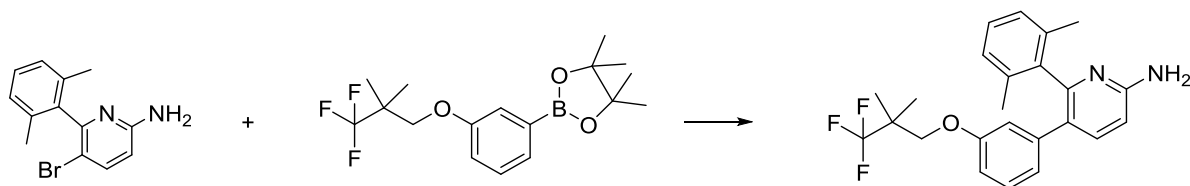


Esquema sintético:



5

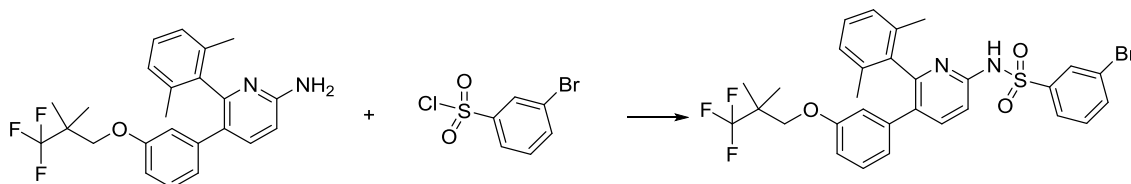
Etapa 1.



A una solución de **5-bromo-6-(2,6-dimetilfenil)piridin-2-amina** (870 mg, 3,14 mmol) en tolueno/EtOH/H<sub>2</sub>O (v/v/v= 4/2/1) (17,5 ml), **4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano** (1,4 g, 4,08 mmol), se le agregó Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (998 mg, 9,42 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (363 mg, 0,314 mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar en una atmósfera de argón a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml x3). Los componentes orgánicos se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, se concentraron y se purificaron mediante SGC (PE: EA= 4:1) para producir **6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)piridin-2-amina** (326 mg, 5  
rendimiento: 25,1 %) como un sólido amarillo.

LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,093, MS (ESI):  $m/z$  415 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapas 2.

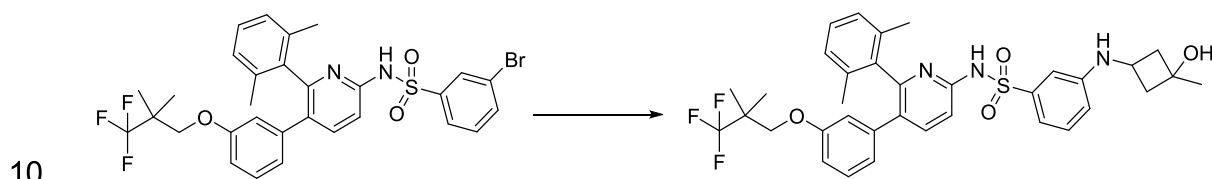


La mezcla de reacción de **6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-**

**dimetilpropoxi)fenil)piridin-2-amina** (150 mg, 0,362 mmol) y **cloruro de 3-bromobenzenosulfonilo** (277 mg, 1,09 mmol) en piridina (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml x3). Los componentes orgánicos se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir el producto bruto, que se purificó mediante com-flash (PE: EA= 4: 1) para proporcionar **3-bromo-N-(6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)piridin-2-il)benzenosulfonamida** (180 mg, rendimiento: 78,5 %) como un sólido amarillo.

LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,406, MS (ESI):  $m/z$  635 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapas 3.



La mezcla de **3-bromo-N-(6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)piridin-2-il)benzenosulfonamida** (160 mg, 0,253 mmol), **clorhidrato de 3-amino-1-metilciclobutan-1-ol** (52 mg, 0,379 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (140 mg, 1,01 mmol), L(-)-prolina (15 mg, cat.) y yoduro de cobre (I) (15 mg, cat.) se hizo reaccionar en una caja de guantes a 100 °C durante la noche. La reacción se diluyó con salmuera (100 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x2). Los componentes orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el

15

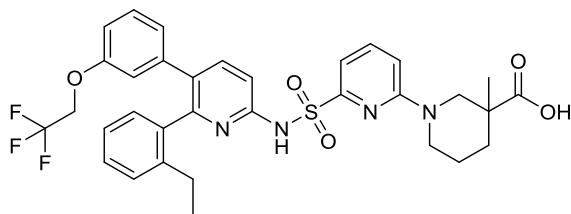
compuesto deseado **N-(6-(2,6-dimetilfenil)-5-(3-(3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropoxi)fenil)piridin-2-il)-3-((3-hidroxi-3-metilciclobutil)amino)bencenosulfonamida** (61,1 mg, 37,0 %) como un sólido amarillo.

LCMS (ácido): Tiempo de retención de LC 2,240 min. MS (ESI)  $m/z$  654  $[M + H]^+$ .

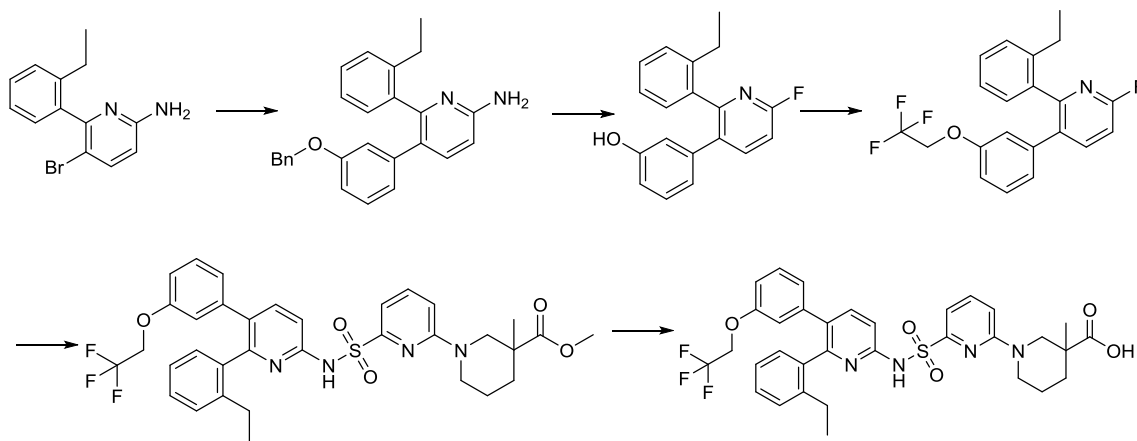
- 5 RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,90 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 4H), 7,02 – 6,99 (m, 3H), 6,83 – 6,73 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,38 – 3,32 (m, 1H), 2,53 – 2,48 (m, 2H), 1,95 – 1,92 (m, 2H), 1,90 – 1,85 (m, 6H), 1,36 – 1,31 (m, 3H), 1,18 (s, 6H).

### Ejemplo 21.

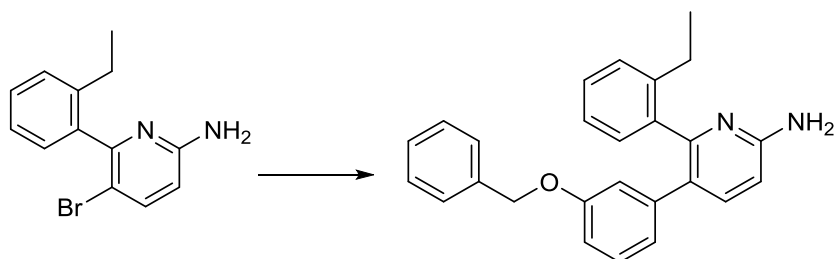
- 10 **Ácido 1-[6-[[6-(2-etilfenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-2-piridil]sulfamoil]-2-piridil]-3-metil-piperidina-3-carboxílico**



Esquema sintético



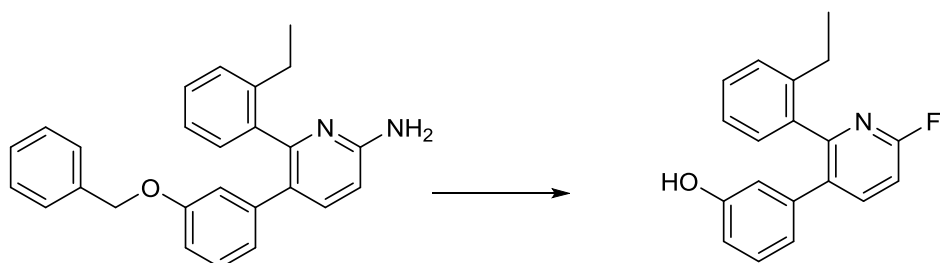
## Etapa 1.



Una mezcla de **5-bromo-6-(2-etilfenil)piridin-2-amina** (1,01 g, 3,6 mmol), sintetizada de  
 5 manera similar al Ejemplo 20,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,5 g, 10,8 mmol),  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (264 mg, 0,3 mmol) y  
 ácido (3-benciloxifenil)borónico (1,0 g, 3,6 mmol) en 1,4-dio/ $\text{H}_2\text{O}$  (12 ml) se agitó a 110 °C  
 durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de  
 etilo (3x80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y  
 se concentraron *al vacío*. La mezcla se purificó mediante SGC (PE/EA=4/1) para proporcionar  
 10 el producto **5-(3-(benciloxi)fenil)-6-(2-etilfenil)piridin-2-amina** (700 mg, 51 %) como un  
 aceite marrón

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,04 min. MS (ESI)  $m/z$  381  $[M + H]^+$ .

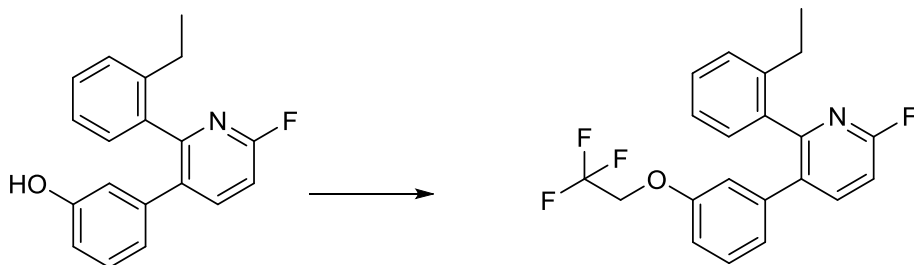
Etapa 2.



A la mezcla de **5-(3-(benciloxi)fenil)-6-(2-etilfenil)piridin-2-amina** (700 mg, 1,8 mmol) en HF  
 5 (3,0 mL) se le agregó  $\text{NaNO}_2$  (190 mg, 2,7 mmol) y se agitó a 80 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se vertió en  $\text{H}_2\text{O}$  (8 ml) y se extrajo con EtOAc (3×5 mL). Los lavados orgánicos combinados se secaron en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentraron. La mezcla se purificó mediante SGC (PE/EA=10/1) para proporcionar el producto **3-(2-(2-etilfenil)-6-fluoropiridin-3-il)fenol** (340 mg, 63 %) como un aceite amarillo.

10 LCMS: tiempo de retención de LC 2,09 min.  $m/z$  294  $[M + H]^+$ .

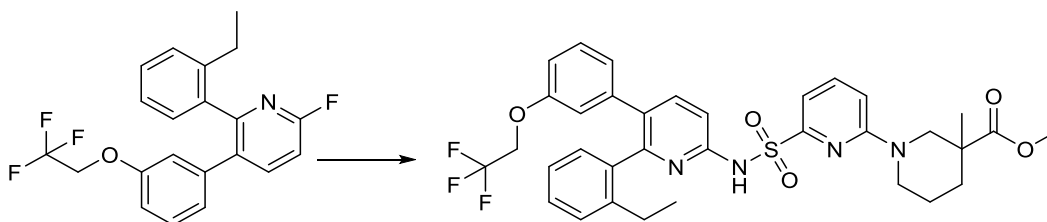
Etapa 3.



A la mezcla de **3-(2-(2-etilfenil)-6-fluoropiridin-3-il)fenol** (340 mg, 1,16 mmol) y 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (268 mg, 1,27 mmol) en DMF (3,0 mL) se le agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (480 mg, 3,4 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. La mezcla se purificó mediante SGC (PE/EA=20/1) para proporcionar el producto **2-(2-etilfenil)-6-fluoro-3-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridina** (180 mg, 41,4 %) como un aceite amarillo.

LCMS: tiempo de retención de LC 2,36 min.  $m/z$  376 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 10 Etapa 4.

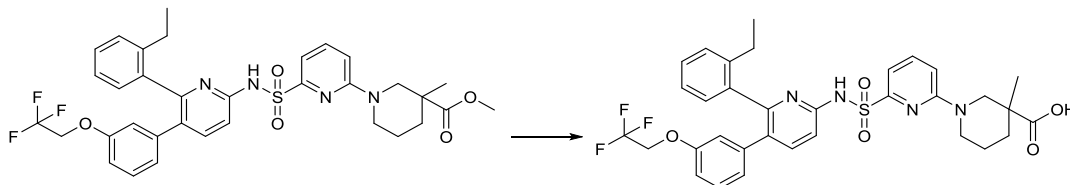


A una solución de **2-(2-etilfenil)-6-fluoro-3-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridina** (180 mg,

0,48 mmol) en DMSO (3,0 ml), se le agregó **3-metil-1-(6-sulfamoil-2-piridil)piperidina-3-carboxilato de metilo** (0,225 g, 0,7 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,662 g, 4,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a 130 °C. Después de eso, la mezcla de reacción se lavó con agua (5 ml), se extrajo con acetato de etilo (15 ml x3), se lavó con salmuera (5 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice sobre gel de sílice (PE/EA=2/1) para proporcionar el producto **1-(6-(N-(6-(2-etilfenil)-5-(3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)sulfamoil)piridin-2-il)-3-metilpiperidina-3-carboxilato de metilo** (80 mg, 24,9 %) como un aceite amarillo.

LCMS: Tiempo de retención de LC 2,33 min. MS (ESI)  $m/z$  669  $[M + H]^+$ .

#### 10 Etapa 5.



A una solución de 1-[6-[[6-(2-etilfenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-2-piridil]sulfamoil]-2-piridil]-3 -metil-piperidina-3-carboxilato de metilo (0,0800 g, 0,000120 mol) en disolventes mixtos de MeOH/THF/H<sub>2</sub>O (4/2/1 mL), se le agregó LiOH·H<sub>2</sub>O (0,0301 g, 0,000718 mol), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La TLC (PE/EA=4/1) mostró que el material de partida se consumió, la mezcla se evaporó para eliminar los disolventes orgánicos, el residuo se ajustó a pH=7 con HCl 1 N, se extrajo con EA (10 ml x3), las capas orgánicas combinadas se secaron

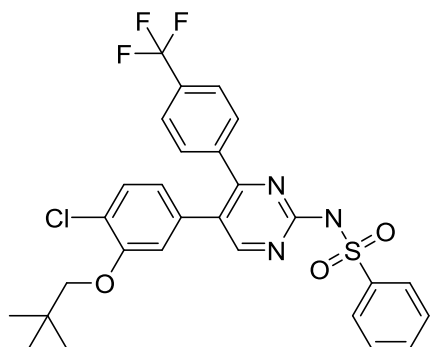
en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir el producto bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa para producir ácido 1-[6-[[6-(2-etilfenil)-5-[3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]-2-piridil]sulfamoi]-2-piridil]-3-metil-piperidina-3-carboxílico (8,0 mg, 0,01 mmol, rendimiento: 10,2 %) como un sólido blanco.

5 LCMS: tiempo de retención de LC 2,21 min. MS (ESI)  $m/z$  655 [M + H]<sup>+</sup>.

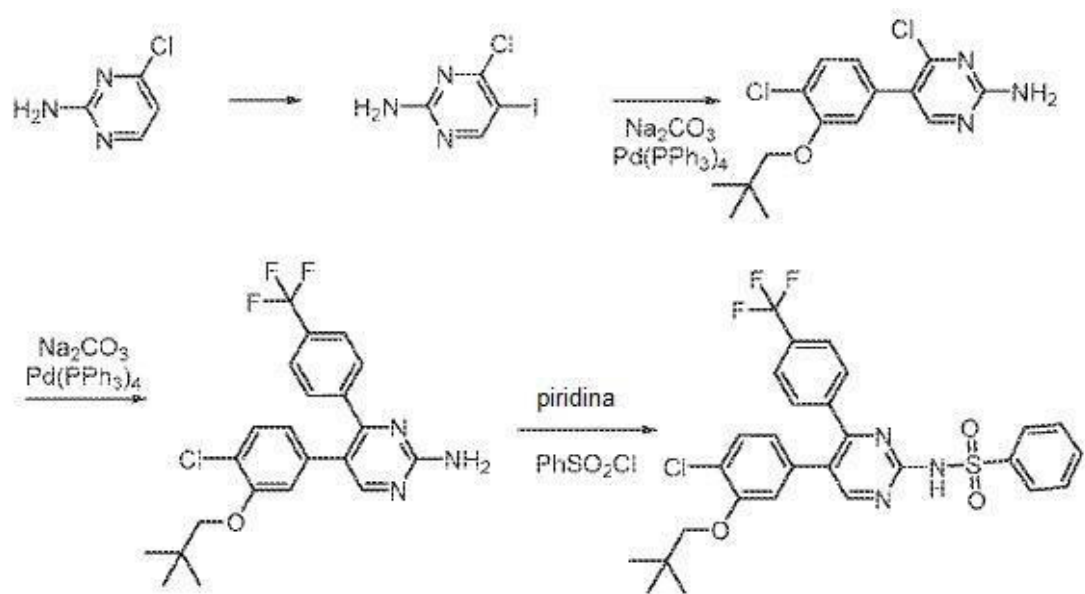
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,86 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,16 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (m, 4H), 6,79 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,99 (d,  $J$  = 13,6 Hz, 1H), 3,92 (m, 3H), 3,04 (t,  $J$  = 12,2 Hz, 1H), 2,73 (m, 1H), 1,78 (m, 4H), 1,33 (m, 5H), 1,17 (s, 3H).

## 10 Ejemplo 22.

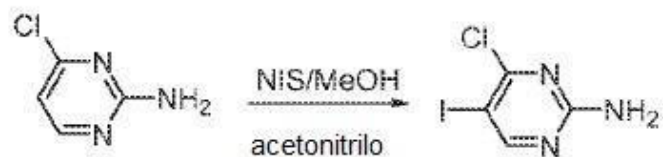
**5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-2-((fenilsulfonil)-12-azaneil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidina**



Esquema de la síntesis:



Etapa 1.

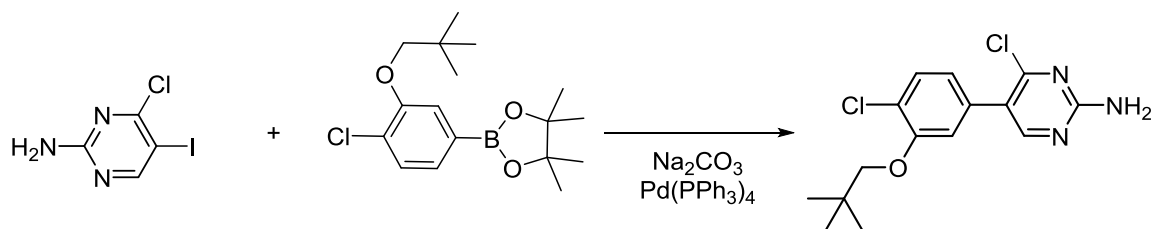


- 5 A una mezcla de **4-cloropirimidin-2-amina** (496 mg, 3,83 mmol) en metanol (7 ml) y acetonitrilo (5 ml), se le agregó N-yodosuccinimida (876 mg, 3,89 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente,

se trató con EA (100 mL), se lavó con agua (50 mL) y cloruro de amonio saturado (50 mL) y se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El disolvente se eliminó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=5:1) para producir **4-cloro-5-yodopirimidin-2-amina** (800 mg, 81,9 %) como un sólido amarillo.

5 LCMS: pureza 81,2%; MS (ESI)  $m/z$  255 [M + H]<sup>+</sup>.

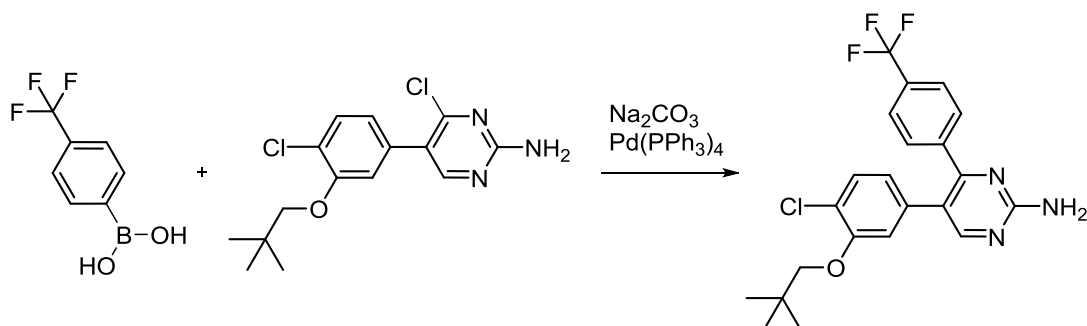
Etapa 2.



A una solución de **4-cloro-5-yodopirimidin-2-amina** (110 mg, 0,431 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (93 mg, 0,877 mmol) y **2-(4-cloro-3-(neopentiloxy)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano** (160 mg, 0,493 mmol) se le agregó tolueno (4 ml), EtOH (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 5 min y luego se cargó con Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (82 mg, 0,071 mmol). La mezcla se agitó a 73 °C durante 5 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se separó entre EtOAc (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=3/1) para producir **4-cloro-5-(4-cloro-3-(neopentiloxy)fenil)pirimidin-2-amina** (84 mg, 60 %) como un sólido amarillo.

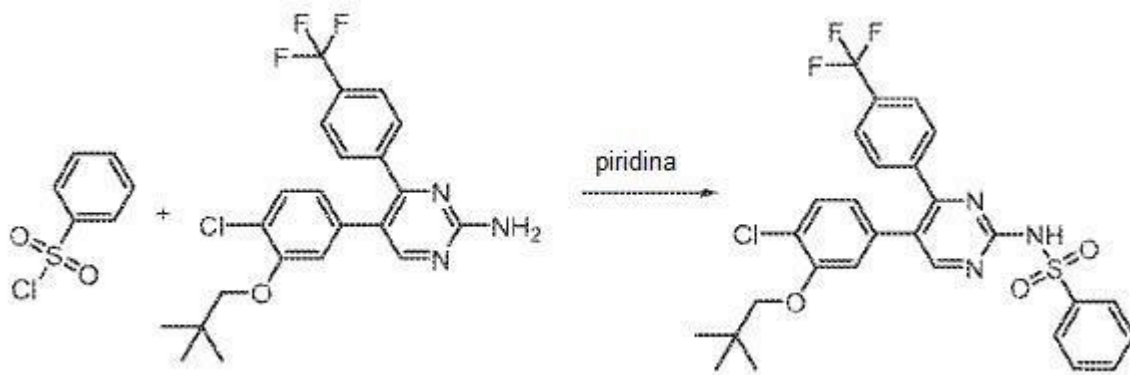
LCMS: pureza 100%; MS (ESI)  $m/z$  325  $[M + H]^+$ .

Etapa 3.



Se suspendieron **4-cloro-5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)pirimidin-2-amina** (60 mg, 0,185 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (43 mg, 0,406 mmol) y **ácido (4-(trifluorometil)fenilo)borónico** (65 mg, 0,342 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 5 min y luego se cargó con  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (40 mg, 0,035 mmol). La mezcla se agitó a 73 °C durante 20 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se separó entre (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se secó en  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=5/1) para producir **5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2 -amina** (70 mg, 87,5 por ciento) como un sólido amarillo. LCMS: pureza 85,2 %; MS (ESI)  $m/z$  435  $[M + H]^+$ .

Etapa 4.



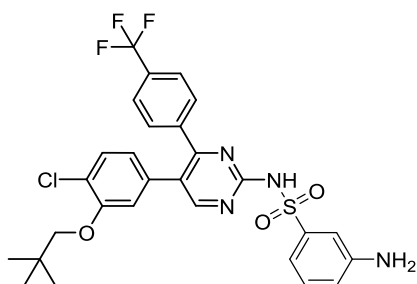
Se suspendieron **5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-amina** (36 mg, 0,083 mmol) y **cloruro de bencenosulfonilo** (30 mg, 0,169 mmol) en piridina (3 ml). La mezcla se burbujó con nitrógeno y se agitó a 75 °C durante 20 horas y luego se  
 5 enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se separó entre (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=5/1) para producir **N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida** (10 mg, 47,6 %) como un sólido amarillo.

10 LCMS: pureza 100 %; tiempo de retención 1,78min; MS (ESI)  $m/z$  576 [M + H]<sup>+</sup>.

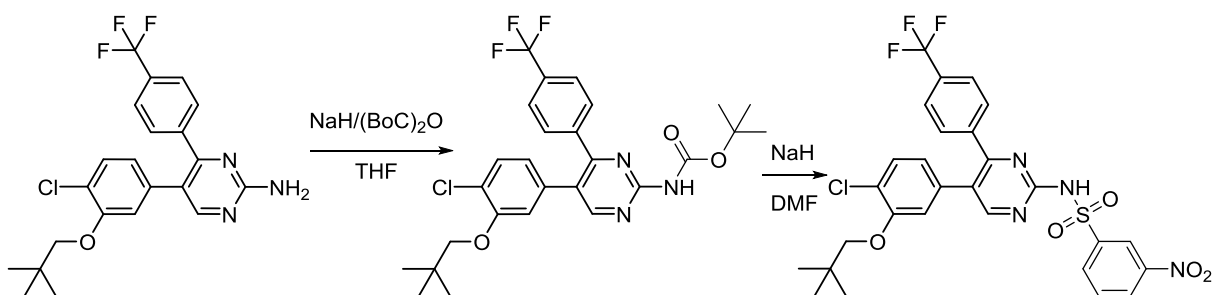
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 12,13 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,01 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 2H), 7,77-7,60 (m, 5H), 7,46-7,35 (m, 3H), 6,86-6,74 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 0,89 (s, 9H) ppm.

### Ejemplo 23.

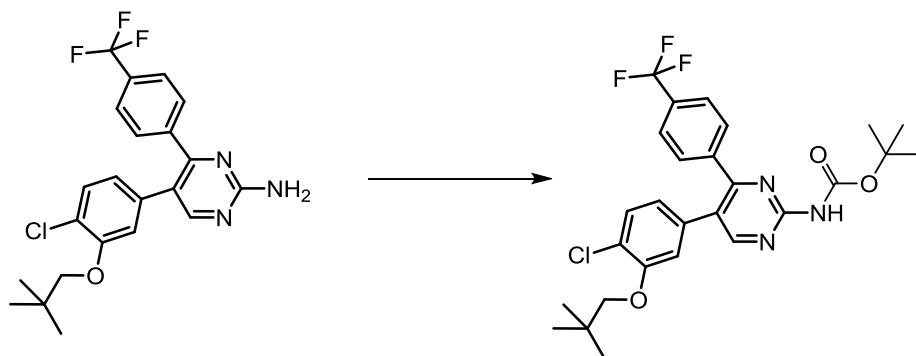
**N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-3-(metilsulfonamido)bencenosulfonamida**



**Esquema sintético**



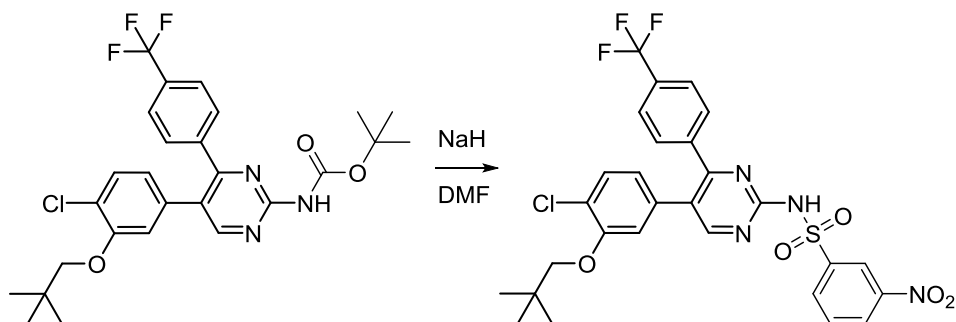
## Etapa 1.



Se agregó hidruro de sodio (23 mg, 0,58 mmol, dispersión de aceite mineral al 60 %) a una solución agitada de **5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-amina** (95 mg, 0,22 mmol) en THF seco (7 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno y luego se continuó con la adición de dicarbonato de di-tert-butilo (70 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con salmuera (5 ml). El producto filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con salmuera (50 ml x2) y se secó en sulfato de sodio. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE) para producir **(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-ilo)carbamato de tert-butilo** (80 mg, 68,3 %) como un sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,65 (s, 1H), 7,59-7,56 (m, 5H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,01 (s, 9H).

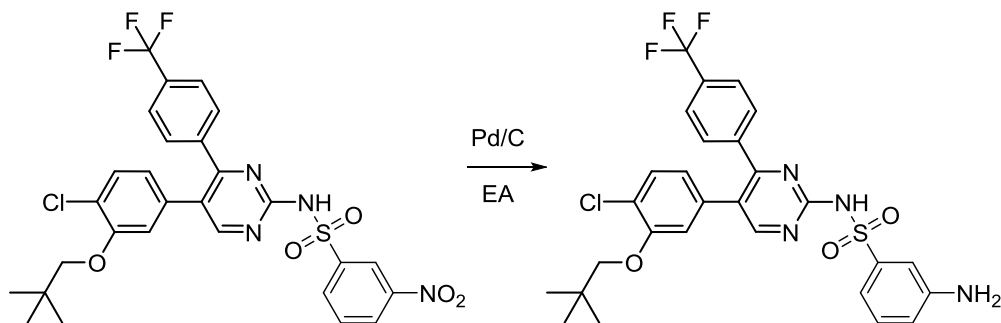
## Etapa 2.



Se agregó hidruro de sodio (15 mg, 0,375 mmol, dispersión de aceite mineral al 60 %) a una solución agitada de **(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenilo)pirimidin-2-il)carbamato de tert-butilo** (60 mg, 0,11 mmol) en DMF seco (4 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno y luego se continuó con la adición de **3-nitrobenzenosulfonamida** (50 mg, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 20 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con salmuera (8 ml). El producto filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con salmuera (50 ml x2) y se secó en sulfato de sodio. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 2/1) para producir **N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida** (27 mg, 39,1 %) como un sólido amarillo.

LCMS: pureza 83,2%; MS (ESI)  $m/z$  621  $[M + H]^+$ .

## Etapa 3.



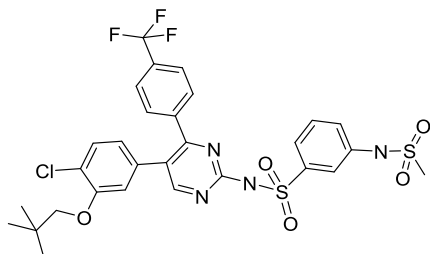
Una mezcla de **N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-3-nitrobenzenosulfonamida** (27 mg 0,044 mmol) y 32 mg de Pd-C al 10 % en 4 ml de EA que contiene agua al 1 % se agitó vigorosamente en 1 atm de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se filtró. El producto filtrado se concentró y luego se purificó mediante HPLC preparativa para producir **3-amino-N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-ilo)benzenosulfonamida** (10 mg, 18,7 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,74 min. MS (ESI)  $m/z$  591 [M + H]<sup>+</sup>.

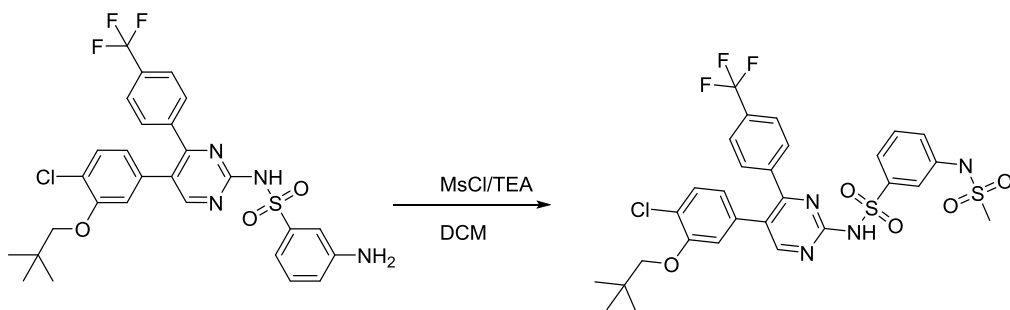
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  8,58 (s, 1H), 7,60 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 2H), 7,50-7,45 (m, 4H), 7,33 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,80 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

#### Ejemplo 24.

**N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-3-**

**(metilsulfonamido)bencenosulfonamida**

Esquema de la síntesis:



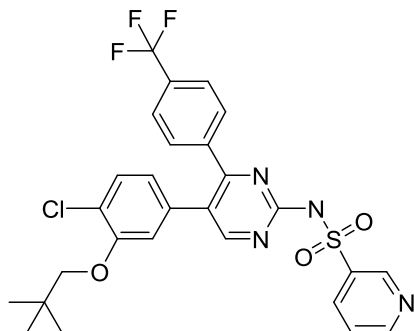
- 5 A una solución de **3-amino-N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida** (10 mg, 0,017 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó TEA (48 mg, 0,475 mmol) y MsCl (32 mg, 0,28 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 20 horas y se agregó agua (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (10 mL x3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5ml), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró
- 10 y se concentró para producir un aceite marrón, luego se purificó mediante HPLC preparativa para producir **N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)-3-(metilsulfonamido)bencenosulfonamida** (6,0 mg; 53 %) como un sólido blanco.

LCMS: Tiempo de retención de LC 1,67 min. MS (ESI)  $m/z$  669  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,58 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,43 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,52-7,46 (m, 4H), 7,35 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,79 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 0,98 (s, 9H).

## 5 Ejemplo 25.

**N-(5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)piridin-3-sulfonamida**



El **Ejemplo 25** se sintetizó esencialmente mediante el mismo protocolo que el **Ejemplo 23**.

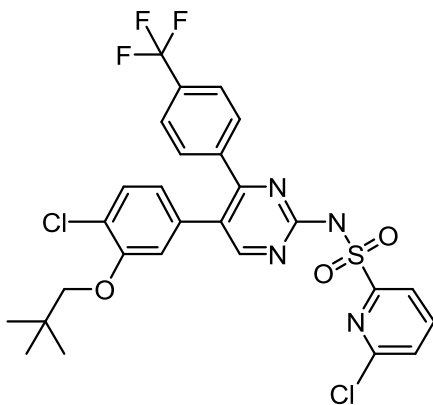
10 LCMS: Tiempo de retención de LC 1,67 min. MS (ESI)  $m/z$  577  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 8,0$  Hz,

1H), 7,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,48-7,41 (m, 3H), 7,33 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 3,34 (s, 2H), 0,90 (s, 9H).

### Ejemplo 26.

5 **5-(4-cloro-3-(neopentiloxi)fenil)-2-(((6-cloropiridin-2-il)sulfonil)-12-azaneil)-4-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidina**



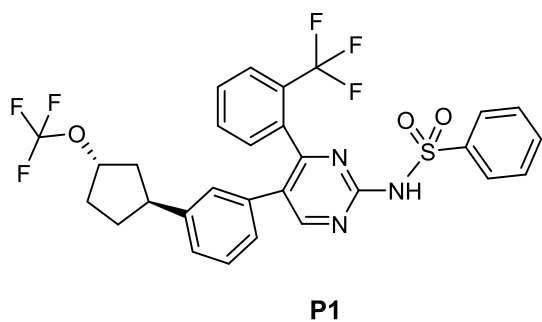
El **Ejemplo 26** se sintetizó esencialmente mediante el mismo protocolo que el **Ejemplo 23**.

LCMS: pureza 100 %; tiempo de retención 2,23 min; MS (ESI)  $m/z$  612  $[M + H]^+$ .

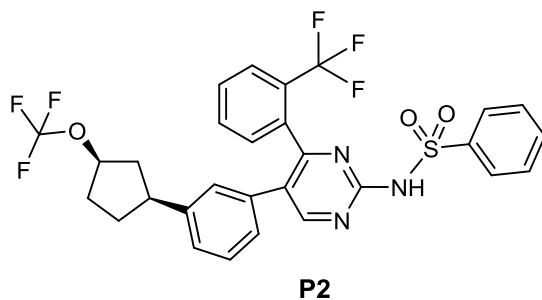
10 RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,67 (s, 1H), 8,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,82 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,50 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,32 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 3,35 (s, 2H), 1,01 (s, 9H) ppm.

**Ejemplo 27a**

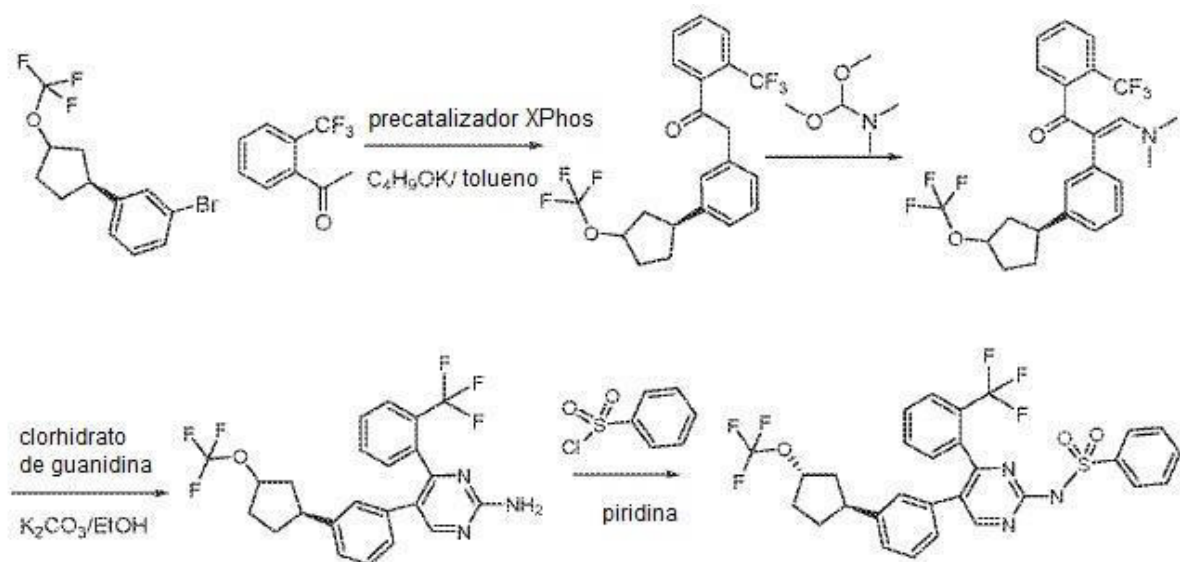
**N-(5-(3-((1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida (P1)**

**5 Ejemplo 27b**

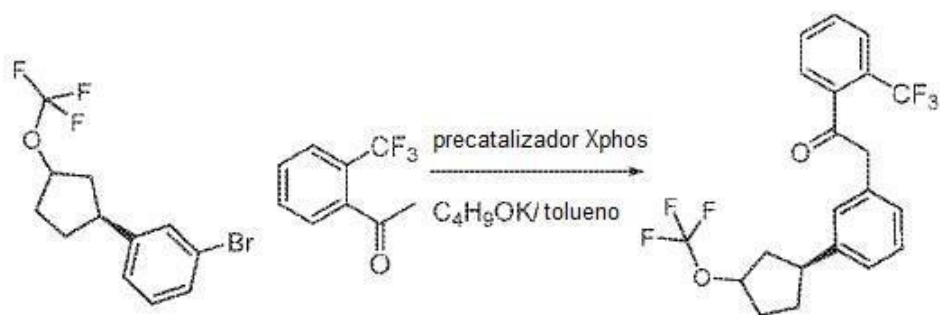
**N-(5-(3-((1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida**



## Esquema sintético



## Etapa 1.

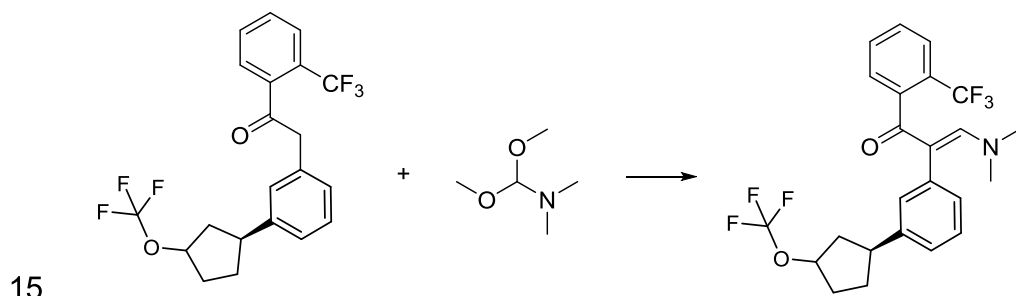


- 5 Se agregaron precatalizador XPhos (16 mg, 0,01 mmol) y  $C_4H_9OK$  (441 mg, 3,94 mmol) a un tubo de ensayo equipado con una barra de agitación. El tubo de ensayo se selló con un

tapón de rosca revestido con un tabique de teflón y se evacuó/rellenó con argón, se agregaron **1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona** (366 mg, 1,95 mmol) y **1-bromo-3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno** (610 mg, 1,97 mmol) y tolueno (16 ml) al recipiente de reacción sucesivamente con una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (40 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó vigorosamente. A continuación, esta mezcla se vertió en un embudo de decantación y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x2). El componente orgánico combinado se lavó con salmuera y se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con un instrumento Biotage (PE/EA= 3/1) para proporcionar **2-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona** (700 mg, 86,4 %) como un aceite amarillo claro.

LCMS: tiempo de retención de LC 2,29 min. MS (ESI)  $m/z$  439 [M + Na]<sup>+</sup>

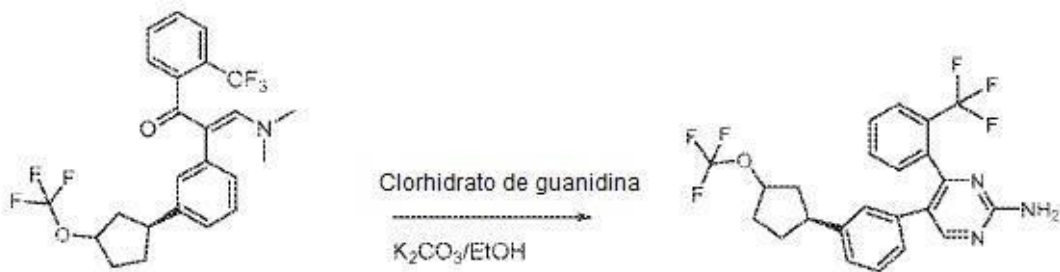
Etapa 2.



A una solución de **2-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona** (110 mg, 0,264 mmol) en dimetilformamida dimetilacetal (0,5 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Después de eso, la mezcla de reacción se concentró y produjo **(E)-3-(dimetilamino)-2-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)fenil) prop-2-en-1-ona** (124 mg; 100 %) como aceite amarillo.

LCMS: tiempo de retención de LC 2,23 min. MS (ESI)  $m/z$  472  $[M + H]^+$

Etapas 3.

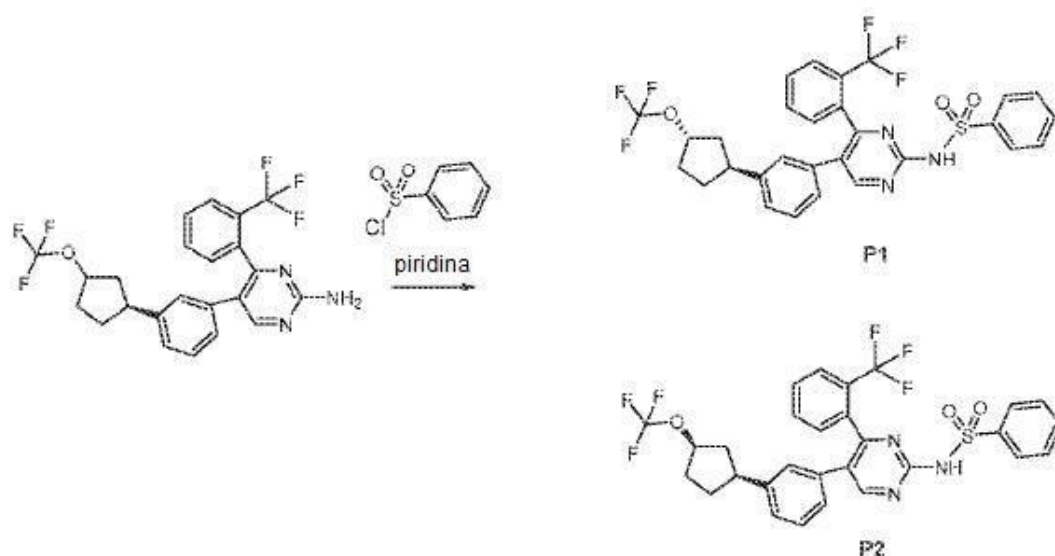


A una solución de **(E)-3-(dimetilamino)-2-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona** (124 mg, 0,263 mmol) en EtOH (2,0 mL) se le agregó clorhidrato de guanidina (28 mg, 0,293 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (113 mg, 0,818 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo a 80 °C durante la noche. Después de eso, la mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x3), se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice sobre gel de sílice (PE/EA=1/1) para producir **5-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-amina** (105

mg; 85,4 %) como un sólido amarillo.

LCMS: tiempo de retención de LC 2,16 min. MS (ESI)  $m/z$  468  $[M + H]^+$

Etapas 4.



- 5 A una solución de **5-(3-((1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-amina** (105 mg, 0,225 mmol) en piridina (2 mL) se añadió **cloruro de bencenosulfonilo** (636 mg, 3,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para producir
- 10 **N-(5-(3-((1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida P1** (23,8 mg, 17,5 %) y **N-(5-(3-(3-(trifluorometoxi) ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida P2** (34,8 mg, 25,6 %) como

sólidos blancos.

**P1:** LCMS: tiempo de retención de LC 2,27 min. MS (ESI)  $m/z$  608  $[M + H]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,63 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,54-7,44 (m, 4H), 7,20 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 6,95 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,78-4,74 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 2,18-1,88 (m, 4H), 1,56-1,50 (m, 1H), 1,35-1,27 (m, 1H) ppm.

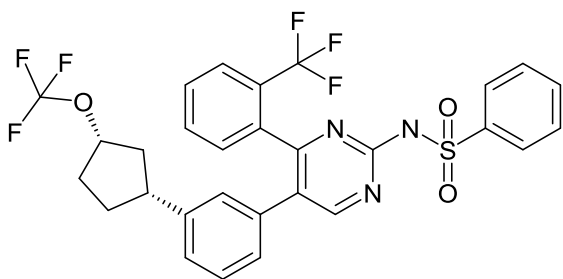
**P2:** Pureza: > 95% LCMS (214 nm y 254 nm); tiempo de retención 2,28 min. MS (ESI)  $m/z$  608  $[M + H]^+$

RMN  $^1H$  (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,14 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,69 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 7,61 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 4H), 7,20 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,09 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 6,96 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,77-4,72 (m, 1H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 3H), 1,57-1,47 (m, 2H) ppm.

La estereoquímica de **P1** y **P2** se asignó arbitrariamente.

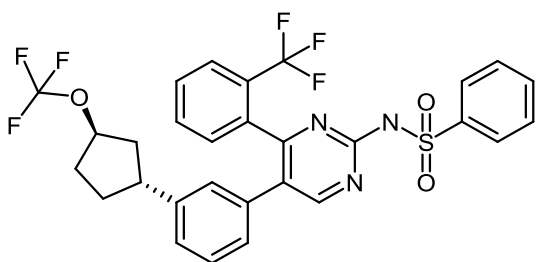
### Ejemplo 28a.

15 **N-(5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida (P1)**



### Ejemplo 28b.

**2-((fenilsulfonil)-12-azaneil)-5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidina**



5

**Los Ejemplos 28a y 28b (P1 y P2)** se sintetizaron esencialmente mediante el mismo protocolo que el **Ejemplo 27**, P1 y P2, a partir de **1-bromo-3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno**.

**P1:** LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,311, MS (ESI):  $m/z$  608  $[M+H]^+$ .

10 RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,57 (s, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 2H), 7,72 – 7,45 (m, 6H),

7,22 – 7,12 (m, 3H), 7,01 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 2,95 – 2,88 (m, 1H), 2,40 – 2,34 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 3H), 1,55 – 1,47 (m, 2H).

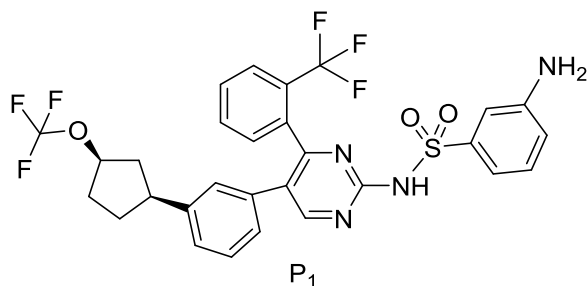
**P2:** LCMS (ácido): tiempo de retención de LC 2,330, MS (ESI):  $m/z$  608  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,57 (s, 1H), 8,05 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,72 – 7,45 (m, 6H),  
 5 7,22 – 7,12 (m, 3H), 7,01 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,88 – 4,84 (m, 1H), 3,32 – 3,11 (m, 1H), 2,21 – 1,85 (m, 4H), 1,69 – 1,62 (m, 1H), 1,41 – 1,32 (m, 2H).

La estereoquímica de **P1** y **P2** se asignó arbitrariamente.

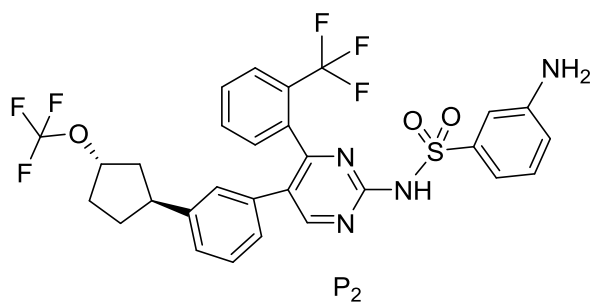
### Ejemplo 29a.

10 **3-amino-N-(5-(3-((1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida**

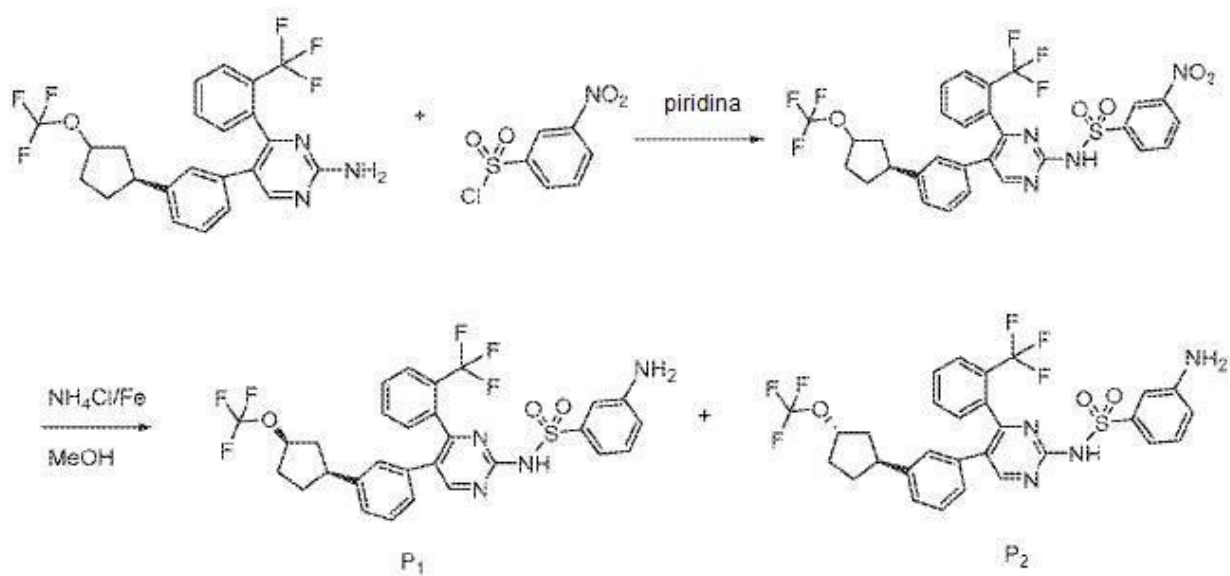


## Ejemplo 29b.

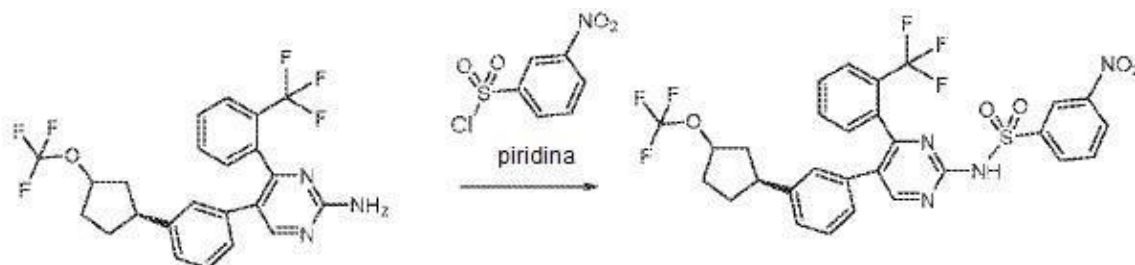
**3-amino-N-(5-(3-((1S,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida**



## 5 Esquema sintético

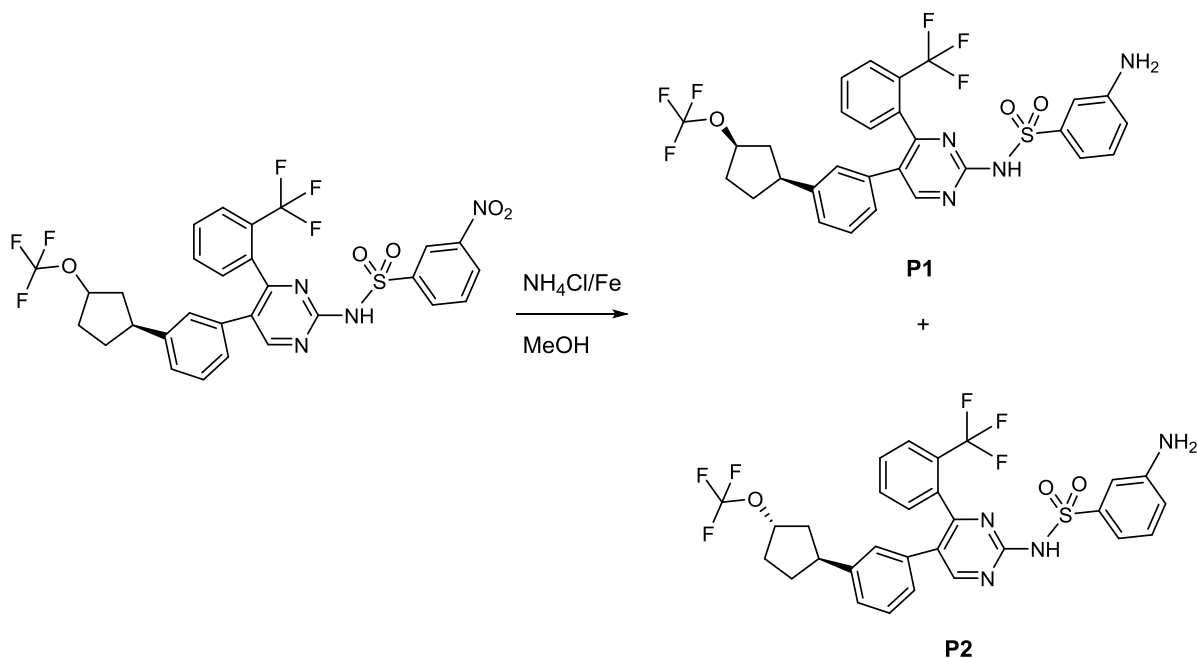


## Etapa 1.



A una solución de **5-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-amina** (150 mg, 0,321 mmol), obtenida a partir de la síntesis del Ejemplo 27 en piridina (1,5 ml) se le agregó **cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo** (245 mg, 1,11 mmol) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 horas bajo radiaciones de microondas. Después de eso, la mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (50 ml x2), se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=2/1) para producir **3-nitro-N-(5-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)benzenosulfonamida** (165 mg; 78,9 %) como un sólido amarillo.

LCMS: tiempo de retención de LC 2,27 min. MS (ESI)  $m/z$  653  $[M + H]^+$



A una solución de **3-nitro-N-(5-(3-((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida** (165 mg, 0,253 mmol) en MeOH (8 mL) y H<sub>2</sub>O (0,8 mL), se le agregó NH<sub>4</sub>Cl (300 mg, 5,61 mmol) y Fe (290 mg, 5,20 mmol). La

5 mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EA (50 ml x2). Los extractos se lavaron con agua (50 ml x2), se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El producto bruto obtenido de este modo se purificó mediante HPLC preparativa para producir **3-amino-N-(5-(3-((1S,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil) fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida P1** (27,2 mg, 17,3 %) y **P2** (33,2

10 mg, 21,1 %) como un sólido blanco.

**P1:** LCMS: tiempo de retención de LC 1,71 min. MS (ESI) *m/z* 623 [M + H]<sup>+</sup>

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,57-7,23 (m, 2H), 7,36 (t,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,18-7,15 (m, 2H), 7,11 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 6,90-6,87 (m, 2H), 4,85-4,79 (m, 1H), 2,98-2,89 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 3H), 1,55-1,45 (m, 2H) ppm.

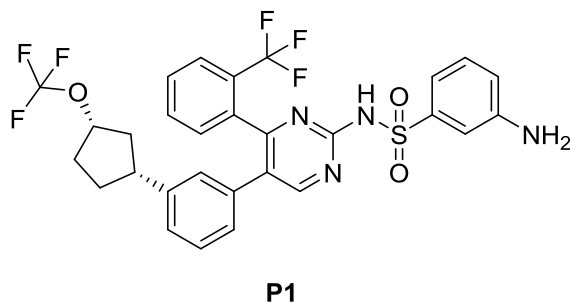
5 **P2**: LCMS: tiempo de retención de LC 1,71 min; MS (ESI)  $m/z$  623  $[\text{M} + \text{H}]^+$

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,73-7,71 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,35 (t,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1H), 7,22-7,16 (m, 3H), 7,10 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,01 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,89-4,81 (m, 1H), 3,21-3,11 (m, 1H), 2,21-1,85 (m, 4H), 1,55-1,32 (m, 2H) ppm.

10 La estereoquímica de **P1** y **P2** se asignó arbitrariamente.

### Ejemplo 30a

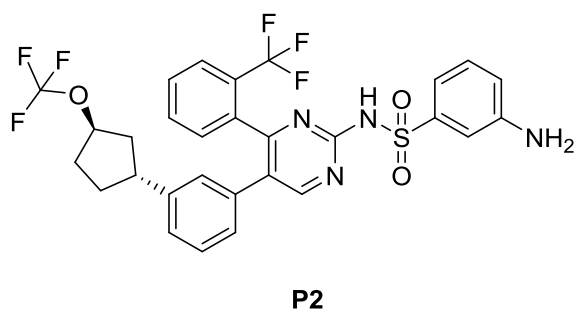
**3-amino-N-(5-(3-((1R,3S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida**



### Ejemplo 30b

**3-amino-N-(5-(3-((1R,3R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-4-(2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-2-il)bencenosulfonamida**

5



**Los Ejemplos 30a y 30b (P1 y P2) se sintetizaron esencialmente de la misma manera que en el Ejemplo 28, P1 y P2, a partir de 1-bromo-3-((1R)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)benceno y 2-(3 -((1S)-3-(trifluorometoxi)ciclopentil)fenil)-1-(2-(trifluorometil)fenil)etan-1-ona.**

**P1:** LCMS: tiempo de retención de LC 2,163 min. MS (ESI)  $m/z$  623  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,72 – 7,70 (m, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 – 7,01(m, 5H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 6,90 - 6,88 (m, 2H), 4,92 - 4,81 (m, 1H), 2,95 - 2,91 (m, 1H), 2,39 - 2,36 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 3H), 1,53 – 1,47 (m, 2H).

5 **P2:** LCMS: tiempo de retención de LC 2,184 min. MS (ESI)  $m/z$  623  $[M + H]^+$ .

RMN  $^1H$  (400 MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  8,54 (s, 1H), 7,73 – 7,71 (m, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 – 7,10(m, 5H), 7,03 – 7,89 (m, 1H), 6,88 – 6,86 (m, 2H), 4,96 – 4,84 (m, 1H), 3,33 – 3,13 (m, 1H), 2,12 – 1,83 (m, 4H), 1,69 – 1,95 (m, 1H), 1,39 – 1,31 (m, 2H).

La estereoquímica de **P1** y **P2** se asignó arbitrariamente.

## 10 Ensayos biológicos

### **Ejemplo 31: AUC de TECC24 en veces sobre DMSO a 3 $\mu M$**

Los efectos de un agente de prueba sobre el transporte de cloruro transepitelial mediado por CFTR se midieron mediante el análisis de registro de TECC24. Los agentes de prueba se solubilizaron en DMSO. Los agentes de prueba solubilizados se mezclaron con medio de incubación que contiene DMEM/F12, Ultrosor G (2 %; Crescent Chemical, n.º de catálogo 67042), clon fetal II Hyclone (2 %; GE Healthcare, n.º de catálogo SH30066.02), extracto de cerebro bovino (0,25 %; Lonza, n.º de catálogo CC-4098), insulina (2,5  $\mu g/mL$ ), IL-13 (10 ng/mL), hidrocortisona (20 nM), transferrina (2,5  $\mu g/mL$ ), triyodotironina (500 nM), etanolamina

15

(250 nM), epinefrina (1,5  $\mu$ M), fosfoetanolamina (250 nM) y ácido retinoico (10 nM). Las células epiteliales bronquiales humanas primarias de un donante CF homocigoto  $\Delta$ F508 (células CF-HBE; del Centro de adquisición de tejido de fibrosis quística de la Universidad de Carolina del Norte), cultivadas en insertos de cultivos celulares de 24 pocillos Transwell HTS (Costar, n.º de catálogo 3378), se expusieron a agentes de prueba o controles disueltos en medio de incubación. Las células CF-HBE se cultivaron a 36,5 °C durante 48 horas antes de realizar los registros de TECC24 en presencia o ausencia del agente de prueba, un control positivo o vehículo (DMSO).

Después de la incubación, los insertos de cultivo celular Transwell que contenían el agente de prueba o las células CF-HBE tratadas con control se cargaron en un aparato TECC24 (TECC v7 o MTECC v2; diseño EP) para registrar el voltaje transepitelial (VT) y la resistencia (TEER) usando 4 electrodos de AgCl por pocillo configurados en modo pinza amperimétrica. Las soluciones de baño apical y basolateral contenían (en mM) 140 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, 10 Hepes y 10 glucosa (ajustado a pH 7,4 con NaOH). Para inhibir la absorción basal de Na<sup>+</sup>, se agregó el benzamilo inhibidor de ENaC (10  $\mu$ M) al baño. Luego, se agregó al baño el activador de adenilato ciclasa, forskolina (10  $\mu$ M), para activar CFTR. El transporte de Cl estimulado por forskolina se detuvo mediante la adición de bumetanida (20  $\mu$ M), un inhibidor del cotransportador de cloruro basolateral NKCC1, al baño para confirmar que la señal detectada dependía del cloruro. Los registros de VT y TEER se adquirieron digitalmente a intervalos de rutina utilizando el software TECC o MTECC (EP Design). VT y TEER se transformaron en corriente de Cl transepitelial equivalente (IEQ), y el área bajo la curva (AUC) del transcurso de tiempo de IEQ entre la adición de forskolina y bumetanida se genera con Excel (Microsoft). La eficacia se expresa como la relación entre el AUC del agente de prueba dividido por el AUC del vehículo. Las EC<sub>50</sub> basadas en el AUC se generan utilizando la función

de regresión no lineal log(agonista) frente a la respuesta en el software Prism (GraphPad) con Hill Slope fijo = 1.

Si un agente de prueba aumentó el AUC del IEQ estimulado por forskolina en relación con el vehículo en células CF-HBE, y este aumento fue inhibido por bumetanida, entonces el agente  
5 de prueba se consideró un corrector de CFTR.

Los datos para los Ejemplos 1-30 se proporcionan en la Tabla 1 a continuación.

**Tabla 1**

| <b>EJEMPLO<br/>N.º</b> | <b>AUC de<br/>TECC24<br/>contra DMSO<br/>(a 3 µM)</b> |
|------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>1</b>               | A                                                     |
| <b>2</b>               | A                                                     |
| <b>3</b>               | A                                                     |

|            |          |
|------------|----------|
| <b>4</b>   | <b>A</b> |
| <b>5</b>   | <b>A</b> |
| <b>6a</b>  | <b>B</b> |
| <b>6b</b>  | <b>A</b> |
| <b>7a</b>  | <b>C</b> |
| <b>7b</b>  | <b>B</b> |
| <b>8a</b>  | <b>C</b> |
| <b>8b</b>  | <b>B</b> |
| <b>9a</b>  | <b>C</b> |
| <b>9b</b>  | <b>C</b> |
| <b>10a</b> | <b>C</b> |

|            |   |
|------------|---|
| <b>10b</b> | C |
| <b>11</b>  | C |
| <b>12</b>  | B |
| <b>13</b>  | C |
| <b>14</b>  | C |
| <b>15</b>  | A |
| <b>16</b>  | A |
| <b>17</b>  | C |
| <b>18</b>  | C |
| <b>19</b>  | A |
| <b>20</b>  | A |

|            |   |
|------------|---|
| <b>21</b>  | A |
| <b>22</b>  | C |
| <b>23</b>  | B |
| <b>24</b>  | C |
| <b>25</b>  | C |
| <b>26</b>  | C |
| <b>27a</b> | B |
| <b>27b</b> | A |
| <b>28a</b> | A |
| <b>28b</b> | A |
| <b>29a</b> | B |

|            |   |
|------------|---|
| <b>29b</b> | B |
| <b>30a</b> | B |
| <b>30b</b> | A |

---

ND = no determinado;

«A» se refiere a AUC >5; «B» se refiere a AUC entre 2 y 5; «C» se refiere a AUC < 2.

#### Incorporación por referencia

- 5 Todas las publicaciones y patentes que se mencionan en la presente se incorporan en su totalidad mediante esta referencia como si cada publicación o patente se indicara específica e individualmente como incorporada mediante referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluidas las definiciones aquí contenidas.

#### Equivalentes

- 10 Si bien se han discutido modalidades específicas del objeto de la invención, la memoria

descriptiva anterior es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen a continuación. El alcance completo de la invención debe determinarse con referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes, y la memoria descriptiva, junto con dichas variaciones.

5