

NUEVOS COMPUESTOS SELECTIVOS DE ANGIOTENSINA II

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de utilidad farmacéutica, en particular compuestos que son agonistas de la angiotensina II (Ang II), más particularmente agonistas del receptor tipo 2 Ang II (de aquí en adelante denominado receptor AT2), y especialmente agonistas que se unen selectivamente a ese receptor. La invención se refiere además al uso de tales compuestos como medicamentos, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a las vías de síntesis para su producción.

Antecedentes de la invención

La renina, una proteasa, escinde su único sustrato conocido (angiotensinógeno) para formar angiotensina I (Ang I), que a su vez sirve como sustrato para la enzima convertidora de angiotensina (ECA) para formar Ang II. La hormona endógena Ang II es un octapéptido lineal (Asp¹-Arg²-Val³-Tyr⁴-Ile⁵-His⁶-Pro⁷-Phe⁸), y es un componente activo del sistema renina-angiotensina (SRA). El receptor de angiotensina II tipo 1 (AT1) se expresa en la mayoría de los órganos, y se cree que es responsable de la mayoría de los efectos patológicos de Ang II.

Varios estudios en individuos adultos parecen demostrar que, en la modulación de la respuesta tras la estimulación del receptor de Ang II, la activación del receptor AT2 tiene efectos opuestos a los mediados por el receptor AT1. También se ha demostrado que el receptor AT2 participa en la apoptosis y la inhibición de la proliferación celular (de Gasparo M *et al.*, *Pharmacol. Rev.* (2000); **52**, 415-472). Más recientemente, los agonistas de los receptores AT2 han demostrado su utilidad potencial en el tratamiento y/o profilaxis de trastornos del tracto alimentario, tales como dispepsia y síndrome del intestino irritable, así como falla multiorgánica (ver la solicitud de patente internacional WO 99/43339). Los efectos farmacológicos esperados de agonismo del receptor AT2 se describen de forma general en de Gasparo M *et al.*, *vide supra*.

Los efectos estimulantes de la Ang II sobre el tono vascular, el crecimiento celular, la inflamación y la síntesis de matriz extracelular están acoplados principalmente al receptor AT1 en cualquier órgano, mientras que la función del receptor AT2 parece ser más prevalente en el tejido dañado y ejerce propiedades reparadoras y opuestas al receptor AT1. Por ejemplo, el receptor AT2 ha demostrado su importancia en relación con la reducción de la hipertrofia y la fibrosis de los

miocitos.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) son un grupo de enfermedades pulmonares que afectan al intersticio, caracterizadas por que el tejido que rodea a los alvéolos se cicatriza y/o engrosa, y de este modo inhibe el proceso respiratorio.

Las ILD son distintas de las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias (por ejemplo, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias [COPD] y asma), que se caracterizan normalmente por el estrechamiento (obstrucción) de los bronquios y/o bronquiolos. Las ILD pueden deberse a una lesión pulmonar, que desencadena una respuesta curativa anormal, pero, en algunos casos, estas enfermedades no tienen causa conocida. Las ILD pueden desencadenarse por productos químicos (silicosis, asbestosis, ciertos fármacos), infección (por ejemplo, neumonía) u otras enfermedades (por ejemplo, artritis reumatoidea, esclerosis sistémica, miositis o lupus eritematoso sistémico).

Las ILD más comunes son fibrosis pulmonar idiopática (IPF) y sarcoidosis, ambas caracterizadas por una inflamación crónica y una función pulmonar reducida.

La sarcoidosis es una enfermedad de causa desconocida que se caracteriza por acumulaciones de células inflamatorias que forman bultos (granulomas), que suelen comenzar en los pulmones (así como en la piel y/o los ganglios linfáticos, aunque puede verse afectado cualquier órgano). Cuando la sarcoidosis afecta los pulmones, los síntomas incluyen tos, sibilancias, dificultad para respirar y/o dolor torácico.

Los tratamientos para la sarcoidosis son específicos para cada paciente. En la mayoría de los casos, es posible el tratamiento sintomático con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), pero para los que presentan síntomas pulmonares se suelen emplear glucocorticoides (por ejemplo, prednisona o prednisolona), antimetabolitos y/o anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral.

La IPF es una enfermedad pulmonar de causa desconocida que afecta a alrededor de 5 millones de personas en todo el mundo. No tiene opciones de tratamiento curativo excepto, en casos raros, el trasplante de pulmón, lo que provoca un deterioro crónico, irreversible y progresivo de la función pulmonar y, en la mayoría de los casos, conduce a la muerte en un plazo de 2-5 años (mediana de supervivencia de 2,5 a 3,5 años). Si bien el pronóstico general es malo en la IPF, es difícil predecir la tasa de progresión en pacientes individuales. Los factores de riesgo para la IPF incluyen la edad, el género masculino, la predisposición genética y los antecedentes

de tabaquismo. La incidencia anual es entre 5-16 por 100.000 individuos, con una prevalencia de 13-20 casos por 100.000 personas, lo que aumenta dramáticamente con la edad (King Jr TE *et al.*, *Lancet* (2011); **378**, 1949-1961; Noble PW *et al.*, *J. Clin. Invest.* (2012); **122**, 2756-2762). La IPF se limita a los pulmones y es recalcitrante a los tratamientos que tienen como diana el sistema inmunitario, que la distingue de la fibrosis pulmonar asociada a enfermedades sistémicas.

Los pacientes con IPF suelen buscar asistencia médica debido a la disnea de esfuerzo y la tos crónicas y progresivas. El diagnóstico por imagen del pulmón revela clásicamente bronquiectasias de tracción, septos interlobulares engrosados y panales subpleurales. Cuando están presentes las tres manifestaciones y no hay indicios de una enfermedad sistémica del tejido conjuntivo o de exposición ambiental, el diagnóstico de IPF es muy probable. El diagnóstico definitivo suele realizarse mediante biopsia pulmonar y requiere un equipo multidisciplinar de expertos que incluye neumólogos, radiólogos y patólogos con experiencia en enfermedades pulmonares intersticiales.

La IPF muestra fenotipos diferentes con diferentes pronósticos, definidos como leve, moderado y grave. Los casos leves siguen una trayectoria estable o de progresión lenta, y a veces los pacientes tardan varios años en buscar ayuda médica. La IPF acelerada tiene una progresión rápida con una probabilidad de supervivencia corta, lo que afecta a un subgrupo de pacientes, usualmente fumadores masculinos. Las exacerbaciones agudas de la IPF se define como un empeoramiento rápido de la enfermedad, y los pacientes de esta subpoblación tienen unos resultados muy malos, con una elevada tasa de mortalidad a corto plazo. Se desconoce la causa de la IPF, pero parece ser un trastorno derivado probablemente de una interacción de factores ambientales y genéticos que da lugar a una remodelación tisular implacable impulsada por fibroblastos en lugar de una reparación normal; una patogénesis impulsada principalmente por la fibrosis en lugar de la inflamación. Cada vez hay más pruebas que sugieren que la enfermedad se inicia a través de microlesiones y apoptosis de las células epiteliales alveolares, lo que activa las células epiteliales vecinas y atrae células madre o progenitoras que producen los factores responsables de la expansión de las poblaciones de fibroblastos y miofibroblastos de forma tumoral. Los focos fibroblásticos segregan cantidades exageradas de matriz extracelular que destruye el parénquima pulmonar y, en última instancia, provoca la pérdida de la función pulmonar.

La tasa media anual de disminución de la función pulmonar (capacidad vital) se

sitúa en un rango de 0,13-0,21 litros. Los síntomas preceden al diagnóstico entre 1-2 años y los signos radiográficos pueden preceder a los síntomas (Ley B *et al.*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* (2011); **183**, 431-440).

Se han evaluado numerosos enfoques de tratamiento en modelos preclínicos y ensayos clínicos, tales como fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores, citotóxicos, antifibróticos generales, antioxidantes, anticoagulantes, antiqumiocinas y antiangiogénicos, así como bloqueadores de RAS, antagonistas de la endotelina, y sildenafil, todos los cuales han demostrado básicamente proporcionar beneficios limitados o nulos (Rafii R *et al.*, *J. Thorac. Dis.* (2013); **5**, 48-73).

El tratamiento actual de la IPF incluye la administración de suplementos de oxígeno. Entre los medicamentos que se utilizan se encuentran pirfenidona o nintedanib, pero solamente con un éxito limitado a la hora de ralentizar la progresión de la enfermedad. Además, ambos medicamentos usualmente generan efectos secundarios (principalmente gastrointestinales).

Existen inconvenientes asociados a todos los tratamientos farmacológicos para ILD (e IPF) mencionados anteriormente, y existe una necesidad clínica real de tratamientos más seguros y/o eficaces.

Restaurar el epitelio alveolar es muy conveniente como efecto terapéutico en la IPF y, por lo tanto, también se ha evaluado la terapia con células madre. Algunos estudios preclínicos se han mostrado prometedores en el uso de células madre pluripotentes que pueden diferenciarse en células epiteliales y endoteliales pulmonares, lo que, de este modo, repara la lesión pulmonar y la fibrosis.

En la actualidad, el trasplante de pulmón es la única intervención que mejora sustancialmente la supervivencia de los pacientes con IPF. Sin embargo, las complicaciones como infecciones y rechazo al trasplante son comunes.

Por lo tanto, es importante desarrollar nuevas estrategias para el tratamiento de la IPF. Por consiguiente, el reto fundamental para el futuro es desarrollar enfoques terapéuticos adecuados que reviertan o detengan la progresión de la enfermedad.

La solicitud de patente estadounidense US 2004/0167176 describe la preparación de heterociclos tricíclicos útiles como agonistas del receptor Ang II.

Los agonistas selectivos del receptor AT₂ con inhibición reducida de CYP 450 se describen en Mahalingam *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* (2010); **18**, 4570-4590.

Métodos de transesterificación para la síntesis de ligandos del receptor AT₂ con estabilidad mejorada en microsomas de hígado humano se describen en Wannberg *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2018); **28**, 519-522.

En particular, la solicitud de patente internacional WO 2002/096883 describe la preparación de imidazolil, triazolil y tetrazolil tiofeno sulfonamidas y derivados como agonistas del receptor AT2. De los compuestos descritos en ese documento (como Ejemplo 1) se encuentra el compuesto C21 (*N*-butilocarbonil-3-(4-imidazol-1-ilmetilfenil)-5-isobutiltiofen-2-sulfon-amida). C21 se seleccionó para desarrollo clínico de un grupo de alrededor de 20 análogos relacionados como agonista selectivo del receptor AT2. Actualmente se encuentra en fase de desarrollo clínico para el tratamiento de trastornos relacionados con el receptor AT2, que incluye IPF (ver, por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 2016/139475).

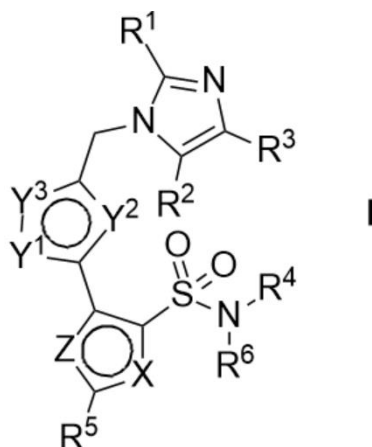
También se ha indicado que el C21 tiene un uso potencial en el tratamiento, entre otros, de apoplejía, lesiones de la médula espinal, enfermedad de células falciformes, distrofia muscular, cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento de cáncer, neuropatía periférica y esclerosis sistémica (ver, por ejemplo, las solicitudes internacionales de patente WO 2004/046141, WO 2016/092329, WO 2016/107879, WO 2016/139475, WO 2017/221012, WO 2019/008393, y la solicitud de patente estadounidense US 2012/035232).

Durante el desarrollo se ha descubierto que C21 tiene el inconveniente de que es un potente inhibidor de varias enzimas del citocromo P450 (CYP), especialmente CYP 2C9 y CYP 3A4, lo que puede afectar al metabolismo de otros fármacos, y también se hidroliza rápidamente a un metabolito inactivo de sulfonamida. Por lo tanto, es un reto fundamental desarrollar agonistas AT2 potentes y selectivos que sean metabólicamente estables y/o presenten una menor inhibición de las enzimas CYP.

En la presente se exponen ciertos compuestos químicos, como se define más adelante, que no solo son agonistas selectivos de los receptores AT2, sino que también son más potentes, tienen una estabilidad significativamente mejorada frente a la hidrólisis metabólica y/o presentan una menor inhibición de las enzimas CYP, en comparación con C21.

Descripción de la Invención

En un primer aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la Fórmula I,



en donde:

R^1 representa H, C_{1-6} alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, CF_3 u OR^7 ;

R^2 y R^3 representan independientemente H o C_{1-6} alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

Y_1 es -CH-, -CF-, -N-, -NH-, O o S;

Y_2 es -CH-, -CF-, -CH=CH-, -CF=CH-, -CH=CF-, -CF=CF-, -N-, -NH-, O o S;

Y^3 es -CH- o -CF-,

siempre que Y^1 e Y^2 no sean iguales;

R^4 representa C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi o C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquilo, las partes alquilo de cada uno de los cuales están opcionalmente sustituidas y/o terminadas con uno o más átomos de halógeno o grupos -OH, o

R^4 representa arilo, C_{1-6} alquilarilo, C_{1-3} alquenilarilo, heteroarilo, C_{1-6} alquilheteroarilo o C_{1-3} alquenilheteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, CF_3 , CF_3O -, -CN, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi;

R^5 representa C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, C_{1-6} alcoxi- C_{1-6} alquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

R^6 y R^7 representan independientemente H o C_{1-6} alquilo, opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno;

X y Z representan independientemente CH=CH, CH, N, NH, O o S,

siempre que:

- (a) X y Z no sean iguales,
- (b) cuando X representa CH=CH entonces Z solamente puede representar CH, y
- (c) cuando Z representa CH=CH entonces X solamente puede representar CH,

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, cuyos compuestos y sales se denominarán conjuntamente de aquí en adelante "los compuestos de la invención".

A efectos de interpretación de esta memoria descriptiva, se aplicarán las siguientes definiciones y, cuando sea apropiado, los términos utilizados en singular incluirán también el plural y viceversa.

Los compuestos se nombran de acuerdo con la nomenclatura IUPAC generada por el programa Chemdoodle 8,1,0.

Para evitar dudas, las personas del oficio de nivel medio entenderán que las referencias en la presente a compuestos de aspectos particulares de la invención (tales como cualquier aspecto de la invención que se refiera a compuestos de Fórmula I tal como se define de aquí en adelante) incluirán referencias a todas las formas de realización y características particulares de estos, cuyas formas de realización y características particulares pueden tomarse en combinación para formar otras formas de realización y características de la invención.

A menos que se indique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que les otorgan habitualmente las personas del oficio de nivel medio a quienes pertenece la invención.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen sales de adición ácida y sales de adición básica. Tales sales de adición ácida y sales de adición básica, cuyas sales se pueden formar mediante medios convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de una forma de ácido libre o de base libre de un compuesto de la invención con uno o más equivalentes de un ácido o base apropiados, opcionalmente en un solvente, o en un medio en el cual la sal sea insoluble, seguido de la remoción de dicho solvente o dicho medio, mediante el uso de técnicas estándar (por ejemplo, *in vacuo*, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también pueden prepararse mediante el uso de técnicas conocidas por las personas de nivel medio en el oficio, tal como mediante el intercambio de un contraión de un compuesto de la invención en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo, mediante el uso de una resina de intercambio iónico adecuada.

Las sales de adición ácida particulares que se pueden mencionar incluyen sales de carboxilato, tal como formiato, acetato, trifluoroacetato, benzoato, oxalato, fumarato, maleato y similares, sales de sulfonato, tales como metanosulfonato, etanosulfonato, toluenosulfonato y similares, sales de haluro, tales como clorhidrato, hidrobromuro y similares, sales de sulfato y fosfato, tales como sulfato o fosfato y

similares.

Las sales de adición de base particulares que pueden mencionarse incluyen sales formadas con metales alcalinos (tales como sales de Li, Na y K), metales alcalinotérreos (tales como sales de Mg y Ca), u otros metales (tales como sales de Al y Zn), y bases de amina (tales como amoníaco, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina). Más concretamente, las sales de adición de base que pueden mencionarse incluyen las sales de Mg, Ca y, más particularmente, K y Na.

Los compuestos de la invención pueden existir como sólidos y, por lo tanto, el alcance de la invención incluye todas las formas amorfas, total o parcialmente cristalinas de estos y también pueden existir como aceites. Cuando los compuestos de la Fórmula I existen en formas total o parcialmente cristalinas, dichas formas pueden incluir solvatos, que están incluidos en el alcance de la invención.

Los compuestos de la invención también pueden existir en solución (es decir, en solución con un solvente adecuado). Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I pueden existir en soluciones acuosas, en cuyo caso los compuestos de la invención pueden existir en la forma de hidratos.

Los compuestos de la invención pueden contener enlaces dobles y, a menos que se indique lo contrario, pueden existir como isómeros geométricos E (*entgegen*) y Z (*zusammen*) alrededor de cada enlace doble individual. A menos que se especifique lo contrario, todos los isómeros y combinaciones de estos están incluidos dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la invención también pueden exhibir tautomerismo. Todas las formas tautoméricas y combinaciones de estos están incluidas dentro del alcance de esta invención (en particular aquellas que tienen estabilidad suficiente para permitir su aislamiento).

Los compuestos de la invención pueden contener además uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden, por lo tanto, exhibir óptica y/o diastereoisomerismo (es decir, existir en formas enantioméricas o diastereoméricas). Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los distintos estereoisómeros (es decir, los enantiómeros) pueden aislarse por separación de una mezcla racémica o de otro tipo de los compuestos mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, el enantiómero o diastereoisómero deseado puede obtenerse a partir de materiales de inicio ópticamente activos apropiados en

condiciones que no causen racemización o epimerización (es decir, un método de "grupo quiral"), a través de la reacción del material de inicio apropiado con un "auxiliar quiral" que pueda eliminarse posteriormente en una etapa adecuada, por derivatización (es decir, una resolución, que incluye una resolución dinámica; por ejemplo, con un ácido homoquiral seguido de la separación de los derivados diastereoméricos a través de medios convencionales tal como cromatografía) o mediante reacción con un reactivo quiral o catalizador quiral apropiado, cuya totalidad de métodos y procesos puede llevarse a cabo en condiciones conocidas por las personas del oficio de nivel medio. A menos que se especifique lo contrario, todos los estereoisómeros y combinaciones de estos están incluidos dentro del alcance de la invención.

Como se usa en la presente, el término "halógeno", cuando se usa en la presente, incluye flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) y yodo (I). De forma similar, el término "halo", siempre y cuando se use en la presente, incluye fluoro, cloro, bromo y yodo.

A menos que se especifique lo contrario, los grupos C₁₋₆ alquilo (por ejemplo, los grupos C₁₋₄ alquilo), grupos C₂₋₄ alquilo y las partes alquilo de C₁₋₆ alcoxi, C₁₋₆ alcoxi-C₁₋₆-alquilo, C₁₋₆ alquilarilo, C₁₋₃ alquienilarilo, C₁₋₆ alquilheteroarilo y C₁₋₃ alquienilheteroarilo, definidos en la presente, pueden ser de cadena lineal o, cuando hay una cantidad suficiente (es decir, un mínimo de dos o tres, según corresponda) de átomos de carbono, pueden ser de cadena ramificada y/o cíclica (por ejemplo, al formar un grupo C₃₋₆ cicloalquilo). Cuando hay una cantidad suficiente (es decir, un mínimo de cuatro) de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser parcialmente cíclicos (por ejemplo, al formar un grupo C₄₋₆ cicloalquilo parcial). Por ejemplo, los grupos cicloalquilo que pueden mencionarse incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. De manera similar, los grupos alquilo parcialmente cíclicos (que también pueden denominarse grupos "cicloalquilo parcial") que pueden mencionarse incluyen ciclopropilmetilo. Cuando hay una cantidad suficiente de átomos de carbono, dichos grupos también pueden ser multicíclicos (por ejemplo, bicíclicos o tricíclicos) y/o espirocíclicos.

Los grupos alquilo y alcoxi pueden, cuando hay una cantidad suficiente (es decir, un mínimo de tres) átomos de carbono, estar insaturados y, por lo tanto, incorporar un enlace doble o un enlace triple.

Los grupos alquilo particulares que pueden mencionarse incluyen grupos alquilo de cadena lineal (es decir, no ramificados y/o cíclicos). Por ejemplo, los grupos C₁₋₆ alquilo y las partes alquilo de los grupos C₁₋₆ alcoxi incluyen, entre otros, *n*-butilo,

sec-butilo, isobutilo, ter-butilo; propilo, tal como *n*-propilo, 2-metilpropilo o isopropilo; etilo; y metilo.

Para evitar cualquier duda, el punto de unión de los grupos C₁₋₆ alquilo y las partes alquilo de C₁₋₆ alcoxi C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alquilarilo, C₁₋₃ alquenilarilo, C₁₋₆ alquilheteroarilo y C₁₋₃ alquenilheteroarilo, es a través de la parte alquilo de dichos grupos.

Para evitar dudas, los grupos alcoxi están unidos al resto de la molécula a través del átomo de oxígeno en ese grupo y los grupos alcoxialquilo están unidos al resto de la molécula a través de la parte alquilo de ese grupo.

A menos que se especifique lo contrario, alcoxi se refiere a un grupo O-alquilo en el que el término "alquilo" tiene los significados dados anteriormente.

Como se usa en la presente, las referencias a heteroátomos tomarán su significado normal tal como lo entienden las personas del oficio de nivel medio. Los heteroátomos particulares que pueden mencionarse incluyen fósforo, selenio, silicio, boro, oxígeno, nitrógeno y azufre (por ejemplo, oxígeno, nitrógeno y azufre, tal como oxígeno y nitrógeno).

Como se puede usar en la presente, las referencias a anillos o grupos "heteroarilo" (que también se pueden denominar heteroaromáticos) pueden referirse a grupos heteroaromáticos que contienen uno o más heteroátomos (tales como uno o más heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y/o azufre). Dichos grupos heteroarilo pueden comprender uno, dos o tres anillos, de los cuales al menos uno es aromático (dichos anillos aromáticos pueden contener o no uno o más heteroátomos). Los sustituyentes en grupos heteroarilo/heteroaromáticos pueden ubicarse, cuando sea apropiado, en cualquier átomo adecuado en el sistema de anillos, que incluye un heteroátomo (por ejemplo, en un átomo de N adecuado).

El punto de unión de los grupos heteroarilo/heteroaromáticos puede ser a través de cualquier átomo en el sistema de anillos, que incluye (cuando sea apropiado) un heteroátomo. Los grupos heteroarilo/heteroaromáticos bicíclicos pueden comprender un anillo de benceno fusionado a uno o más anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos adicionales, en cuyos casos, el punto de unión del grupo heteroarilo/heteroaromático policíclico puede ser a través de cualquier anillo, incluido el anillo de benceno o el anillo heteroarilo/heteroaromático o heterociclilo.

Para evitar dudas, la persona del oficio de nivel medio entenderá que los grupos heteroarilo que pueden formar parte de los compuestos de la invención son aquellos que se pueden obtener químicamente, como saben las personas del oficio de

nivel medio. Las personas del oficio de nivel medio conocerán diversos grupos heteroarilo, tales como piridinilo, pirrolilo, furanilo, tiofenilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazopirimidinilo, imidazotiazolilo, tienotiofenilo, triazinilo, pirimidinilo, furopiridinilo, indolilo, azaindolilo, pirazinilo, pirazolopirimidinilo, indazolilo, pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo y purinilo.

Para evitar dudas, los óxidos de grupos heteroarilo/heteroaromáticos también están incluidos dentro del alcance de la invención (por ejemplo, el *N*-óxido).

Como se indicó anteriormente, heteroarilo incluye grupos policíclicos (por ejemplo, bicíclicos) en los que un anillo es aromático (y el otro puede ser aromático o no). Por lo tanto, otros grupos heteroarilo que pueden mencionarse incluyen grupos tales como benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, dihidrobenzo[*d*]isotiazol, 3,4-dihidrobenzo[1,4]oxazinilo, dihidrobenzotiofenilo, indolinilo, 5*H*,6*H*,7*H*-pirrolo[1,2-*b*]pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, tiocromanilo y similares.

Como se puede usar en la presente, el término "arilo" puede referirse a grupos C₆₋₁₄ aromáticos (por ejemplo, C₆₋₁₀). Dichos grupos pueden ser monocíclicos o bicíclicos y, cuando son bicíclicos, pueden ser total o parcialmente aromáticos. Los grupos C₆₋₁₀ arilo que pueden mencionarse incluyen fenilo, naftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo y similares (por ejemplo, fenilo, naftilo y similares).

Los grupos aromáticos pueden representarse como grupos cíclicos que comprenden en ellos una cantidad adecuada de enlaces dobles para permitir la aromaticidad.

La persona del oficio de nivel medio entenderá que los grupos arilo que pueden formar parte de los compuestos de la invención son aquellos que se pueden obtener químicamente, como saben las personas del oficio de nivel medio.

Para evitar dudas, el punto de unión de los sustituyentes en los grupos arilo puede ser a través de cualquier átomo de carbono adecuado del sistema de anillos.

La presente invención también abarca compuestos de la presente invención etiquetados isotópicamente que son idénticos a los mencionados en la presente, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa que suele encontrarse en la naturaleza (o el más abundante que se encuentra en la naturaleza). Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica en la presente se contemplan dentro del alcance de los compuestos de

la invención. Por lo tanto, los compuestos de la invención también incluyen compuestos deuterados, es decir, compuestos de la invención en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por el isótopo de hidrógeno deuterio.

En los casos en los que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de la invención puede ser la misma, las identidades reales de los respectivos sustituyentes no son de ninguna manera interdependientes. Por ejemplo, en la situación en la que están presentes dos o más grupos halo, esos grupos pueden ser iguales o diferentes (por ejemplo, dos grupos cloro o un grupo fluoro y un grupo cloro). De manera similar, cuando están presentes dos o más grupos alquilo, los grupos en cuestión pueden ser iguales o diferentes en términos de su cantidad de átomos de carbono y/o si son lineales, ramificados, insaturados o de otro modo.

Además, cuando se especifica que un sustituyente está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, butilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados independientemente de halo), estos sustituyentes, cuando sea posible, pueden estar situados en el mismo átomo o en diferentes átomos. Dichos sustituyentes opcionales pueden estar presentes en cualquier cantidad adecuada de estos (por ejemplo, el grupo relevante puede estar sustituido con uno o más de dichos sustituyentes, tal como uno de dichos sustituyentes).

Cuando en la presente se hace referencia a grupos como opcionalmente sustituidos, se contempla específicamente que dichos sustituyentes opcionales pueden no estar presentes (es decir, las referencias a dichos sustituyentes opcionales pueden eliminarse), en cuyo caso se puede hacer referencia al grupo opcionalmente sustituido como no sustituido.

A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes (ya sean opcionales o no) pueden ubicarse en cualquier punto de un grupo al que puedan estar unidos. A este respecto, los grupos alquilo y alcoxi (por ejemplo) que pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes también pueden estar terminados por dichos sustituyentes (lo que significa ubicados en el extremo de, por ejemplo, una cadena alquilo o alcoxi).

Para evitar dudas, en los casos en los que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de la Fórmula I puede ser la misma, las identidades reales de los respectivos sustituyentes no son de ninguna manera interdependientes. Por ejemplo, en la situación en la que R^2 y R^3 son ambos C_{1-6} alquilo, los grupos C_{1-6} alquilo en cuestión pueden ser iguales o diferentes.

La persona del oficio de nivel medio apreciará que los compuestos de la invención que son el objeto de esta invención incluyen aquellos que se pueden obtener, es decir, aquellos que se pueden preparar en una forma estable. Es decir, los compuestos de la invención incluyen aquellos que son suficientemente robustos para sobrevivir al aislamiento, por ejemplo, a partir de una mezcla de reacción, hasta un grado útil de pureza.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

cuando R^1 representa H o un grupo C_{1-6} alquilo (tal como metilo, etilo, propilo (por ejemplo, isopropilo, ciclopropilo) o butilo (por ejemplo, *n*-butilo o *ter*-butilo)), opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno, CF_3 o OR^7 ;

R^2 y R^3 representan independientemente H o un grupo C_{1-4} alquilo (tal como metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo) o butilo (por ejemplo, *n*-butilo)), opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de halógeno (por ejemplo, $CH_2CHClCH_2CH_2F$ o CH_2CF_3);

Y^1 representa $-CH-$ o $-CF-$;

Y^2 representa $-CH=CH-$, $-CF=CH-$ o $-CH=CF-$;

uno de X o Z representa $-CH=CH-$ y el otro representa $-CH-$, o uno de X o Z representa O o S y el otro representa $-CH-$ o N;

R^4 representa un grupo C_{1-4} alquilo (tal como etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo o isopropilo) o butilo (por ejemplo, *ter*-butilo, isobutilo o *n*-butilo)), arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo, C_{1-3} alquilarilo o C_{1-3} alquilheteroarilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos (tales como F, Cl o Br), CF_3 , $-CN$, C_{1-6} alquilo (por ejemplo, metilo) y C_{1-6} alcoxi (por ejemplo, metoxi);

R^5 representa un grupo C_{1-4} alquilo (tal como metilo, etilo, propilo (por ejemplo, *n*-propilo) o butilo (por ejemplo, isobutilo));

R^6 y R^7 representan independientemente H, metilo, etilo o propilo (por ejemplo, *n*-propilo).

Los compuestos de mayor preferencia de la invención incluyen aquellos en los que:

R^1 representa H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o *ter*-butilo, opcionalmente sustituido con CF_3 o OR^7 ;

R^2 y R^3 representan independientemente H o metilo;

Y^1 representa $-CH-$;

Y^2 representa $-CH=CH-$;

X representa $-CH=CH-$, O o S;

Z representa -CH- o N;

R⁴ representa heteroarilo seleccionado del grupo tiazol, oxazol, isoxazol, piridazina, triazina, pirazina y, con mayor preferencia, pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de F, Cl, Br, CF₃, -CN, Me o metoxi;

R⁵ representa metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o isobutilo;

R⁶ representa H o metilo;

R⁷ representa H.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

R¹ representa ter-butilo o 2-hidroxipropan-2-ilo;

R² y R³ representan H;

X representa -CH=CH-;

Z representa -CH-;

R⁴ representa heteroarilo seleccionado del grupo tiazol, oxazol, isoxazol, piridazina, triazina, pirazina y, con mayor preferencia, pirimidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más de F, Cl, Br, CF₃, -CN, Me o metoxi, que incluye pirimidin-2-ilo, 5-cloro pirimidin-2-ilo, 5-fluoro pirimidin-2-ilo, 5-bromopirimidin-2-ilo, 5-trifluorometil pirimidin-2-ilo, 5-ciano pirimidin-2-ilo, 5-metoxipirimidin-2-ilo, 5-metilpirimidin-2-ilo, 4,5-dimetiloxazol-2-ilo, 6-metoxipirimidin-3-ilo, 4-metoxipirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-5-ilo, 4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-ilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, 4,5-dimetilisoxazol-3-ilo, 3-metoxipirazin-2-ilo, 4-metoxipirimidina-5-ilo, 4,6-dimetoxipirimidin-5-ilo, 4,5-dimetiloxazol-2-ilo, 6-metoxipiridazin-3-ilo, 5-(trifluorometil)pirimidin-2-ilo; tiazol-2-ilo;

R⁵ representa isobutilo;

R⁶ representa H.

Otros compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

R¹ representa ter-butilo;

Y¹ representa -CH-;

Y² representa -CH=CH-;

Y³ representa -CH- o -CF-;

X representa -CH=CH- o S;

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

R¹ representa metilo, etilo o isopropilo;

R² y R³ representan H;

Y¹ representa -CH-;

Y² representa -CH=CH-;

Y³ representa -CF-;

X representa -CH=CH- o S;

Z representa -CH-;

R⁴ representa pirimidin-2-ilo;

R⁵ representa isobutilo; y

R⁶ representa H.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos en los que:

cuando X representa S y Z representa -CH-, entonces R¹ representa metilo o etilo;

cuando X representa -CH=CH- y Z representa -CH-, entonces R¹ representa metilo o isopropilo.

Por lo tanto, los compuestos preferidos de la invención que pueden mencionarse incluyen:

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

3-(4-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida,

4'-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(5-cloropirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(5-bromopirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(5-trifluorometil pirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(tiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(5-cianopirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-

bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(tiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-N-(5-cloropirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-N-(5-bromopirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-N-(5-cianopirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(6-metoxipiridazin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(4-metoxipirimidin-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(5-metilpirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(5-metilisoxazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4,5-dimetilisoxazol-3-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(3-metoxipirazin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(5-metoxipirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(4-metoxipirimidin-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)-3'-fluoro-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-3'-fluoro-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(6-metoxipiridazin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(5-metilpirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

3'-fluoro-5-isobutil-4'-((2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

3'-fluoro-5-isobutil-4'-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-etil-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(5-metoxipirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(isotiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(isotiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-3'-fluoro-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(5-metoxipirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

5-isobutil-4'-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

5-isobutil-4'-((2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-etil-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-

sulfonamida,

4'-((2-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

4'-((2-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida,

3-(4-((2-(ter-butil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-fluorofenil)-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida,

3-(3-fluoro-4-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida,

3-(4-((2-etil-1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-fluorofenil)-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida,

3-(3-fluoro-4-((2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida,

3-(4-((2-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-fluorofenil)-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida,

3-(4-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3-fluorofenil)-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida,

5-isobutil-3-(4-((2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil)-*N*-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida,

5-isobutil-3-(4-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil)-*N*-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida,

3-(4-((2-etil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida,

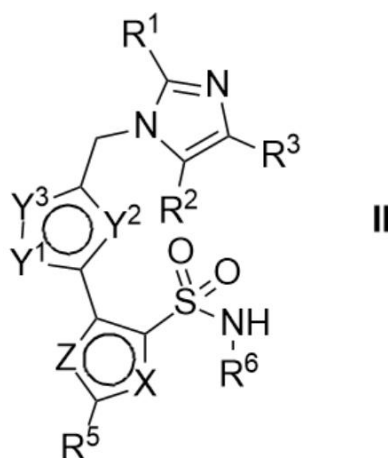
3-(4-((2-ciclopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida.

Los nombres IUPAC se generaron a partir del programa Chemdoodle 8,1,0.

Los compuestos de mayor preferencia de la invención incluyen los compuestos de los ejemplos que se describen de aquí en adelante.

Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar de acuerdo con técnicas bien conocidas por las personas del oficio de nivel medio, por ejemplo, como se describe de aquí en adelante.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I, cuyo proceso comprende la reacción de un compuesto de la Fórmula II,

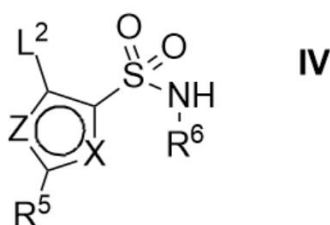


en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , X y Z son como se definió anteriormente con un compuesto de la Fórmula III, o una sal de este,

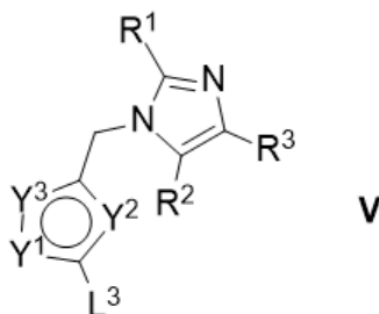


en donde R^4 es como se definió anteriormente y L^1 es un grupo saliente adecuado (por ejemplo, un grupo halo, tal como cloro o bromo), por ejemplo, aproximadamente a temperatura ambiente o superior (por ejemplo, hasta 90-140 °C) en presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, dioxano) y/o una base adecuada (por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina, 4-dimetilaminopiridina), opcionalmente en presencia de yoduro de cobre (I) y/o una base adecuada (por ejemplo, *N,N'*-dimetiletilendiamina, pirrolidinopiridina, piridina, trietilamina, tributilamina, trimetilamina, dimetilaminopiridina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, o mezclas de estos) en irradiación de microondas.

Los compuestos de la Fórmula II se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula IV,



en donde X , Z , R^5 y R^6 son como se definió anteriormente en la presente, o un derivado protegido por *N* de este, y L^2 representa un grupo de acoplamiento cruzado adecuado, con un compuesto de la Fórmula V,

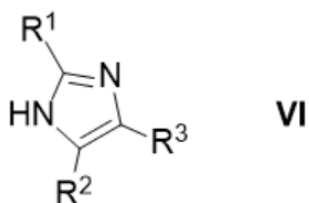


en donde R^1 , R^2 , R^3 , Y^1 , Y^2 e Y^3 son como se definió anteriormente en la presente y L^3 representa un grupo de acoplamiento cruzado adecuado.

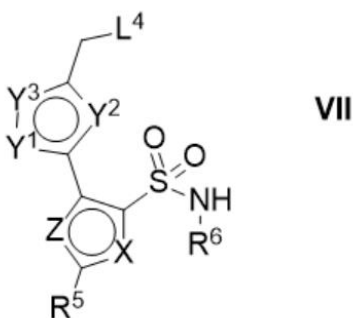
La reacción de acoplamiento anterior es preferentemente una reacción de Suzuki y, por lo tanto, se puede realizar en condiciones Suzuki estándar, lo que significa que uno de L^2 y L^3 representa cualquiera de los grupos (o “componentes”) de acoplamiento cruzado de Suzuki adecuados, es decir, ácido borónico ($-B(OH)_2$) o boronato de MIDA (por ejemplo, 5-metil-3,7-dioxo-2,8-dioxa-5-azonia-1-boranuidabiciclo[3,3,0]octan-1-ilo) y grupos halo, tal como yodo o bromo y el otro representa al otro grupo. En esta reacción se pueden aplicar condiciones estándar de Suzuki, que incluyen, por ejemplo, la presencia de un sistema catalizador de acoplamiento apropiado (por ejemplo, un catalizador de paladio, tal como [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaladio(II) con diclorometano, $Pd(PPh_3)_4$ o $Pd(OAc)_2$ /ligando (en donde el ligando puede ser, por ejemplo, PPh_3 , $P(o-Tol)_3$ o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)) y una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, trietilamina o diisopropilamina), así como un sistema solvente adecuado (por ejemplo, tolueno, etanol, *n*-butanol, dimetoximetano, dimetilformamida, etilenglicol dimetil éter, agua, dioxano o mezclas de estos). Esta reacción se puede llevar a cabo por encima de la temperatura ambiente (por ejemplo, a la temperatura de reflujo del sistema solvente que se emplea). Esta reacción se puede llevar a cabo en irradiación de microondas a una temperatura por encima de la temperatura ambiente. Si se emplea una versión protegida de un compuesto de la Fórmula IV, esta reacción puede ir seguida de la desprotección del grupo SO_2NH en condiciones estándar, por ejemplo, como se describe de aquí en adelante. La reacción de un compuesto de la Fórmula IV con un compuesto de la Fórmula V también puede ir seguida de la reacción del intermediario así formado con un ácido adecuado para formar una sal de adición de ácido o, con mayor preferencia, una versión protegida por N de esta. Las sales de

adición de ácido adecuadas incluyen sales de fumarato, trifluoroacetato y oxalato.

Los compuestos de la Fórmula II se pueden preparar alternativamente mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula VI,

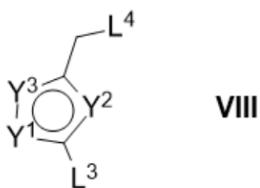


en donde R¹, R² y R³ son como se definió anteriormente con un compuesto de la Fórmula VII, o una sal de este,



en donde R⁵, R⁶, Y¹, Y², Y³, X y Z son como se definió anteriormente en la presente y L⁴ representa un grupo saliente adecuado (tal como en particular, bromo), o un derivado protegido por N de este, por ejemplo, a aproximadamente o por debajo de la temperatura ambiente en presencia de una base adecuada (por ejemplo, piridina) y un solvente orgánico apropiado (por ejemplo, tolueno). Si se emplea una versión protegida de un compuesto de la Fórmula VII, esta reacción puede ir seguida de la desprotección del grupo SO₂NH en condiciones estándar, por ejemplo, como se describe de aquí en adelante. Además, los compuestos de la Fórmula II se pueden preparar de esta manera, por ejemplo, de acuerdo con, o de forma análoga a, los procesos descritos, entre otros, en la solicitud de patente del Reino Unido GB 2281298.

Los compuestos de la Fórmula V se pueden preparar mediante técnicas estándar, por ejemplo, mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula VI como se definió anteriormente en la presente con un compuesto de la Fórmula VIII,



en donde L^3 , L^4 , Y^1 , Y^2 y Y^3 son como se definió anteriormente, por ejemplo, en presencia de una base adecuada (por ejemplo, hidruro de sodio) y un solvente apropiado (por ejemplo, dimetilformamida) a temperatura ambiente o por debajo de temperatura ambiente (por ejemplo, a 0 °C).

Los compuestos de la Fórmula VII son conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar de acuerdo con, o de forma análoga a, los procesos descritos, entre otros, en la patente estadounidense número 5.312.820, la solicitud de patente del Reino Unido GB 2281298 y/o la solicitud de patente internacional WO 02/096883.

Los compuestos de la Fórmula IV son conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden preparar de acuerdo con, o de forma análoga a, los procesos descritos, entre otros, en la solicitud de patente internacional WO 02/096883.

Los compuestos de las Fórmulas III, IV, VI y VIII están disponibles en el comercio, son conocidos en la bibliografía o pueden obtenerse por analogía con los procesos descritos en la presente o mediante procedimientos sintéticos convencionales, de acuerdo con técnicas estándar, de materiales de inicio ampliamente disponibles mediante el uso de reactivos y condiciones de reacción apropiados.

Las personas del oficio de nivel medio apreciarán que, en los procesos descritos anteriormente y en lo sucesivo, es posible que sea necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermediarios mediante grupos protectores.

Los grupos funcionales que es conveniente proteger incluyen sulfonamido, amido, amino y aldehído. Los grupos protectores adecuados para sulfonamido, amido y amino incluyen ter-butiloxycarbonilo, benciloxycarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc) o ter-butilo. Los grupos protectores adecuados para aldehído incluyen alcoholes, tales como metanol o etanol, y dioles, tales como 1,3-propanodiol o, preferentemente, 1,2-etanodiol (lo que así forma un acetal cíclico). La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una reacción en los esquemas mencionados anteriormente.

Los grupos protectores se pueden aplicar y eliminar de acuerdo con técnicas que son bien conocidas por las personas del oficio de nivel medio y como se describe de aquí en adelante. Por ejemplo, los compuestos/intermediarios protegidos descritos

en la presente se pueden convertir químicamente en compuestos desprotegidos mediante el uso de técnicas de desprotección estándar. El tipo de química implicada dictará la necesidad y el tipo de grupos protectores, así como la secuencia para realizar la síntesis. El uso de grupos protectores se describe completamente en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3.^a edición, T.W. Greene y P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999), cuyo contenido se incorpora en la presente por referencia.

Usos médicos y farmacéuticos

Como se describe en la presente, los compuestos de la invención, y por lo tanto las composiciones y kits que los comprenden, son útiles porque poseen actividad farmacológica y/o se metabolizan en el cuerpo después de la administración oral o parenteral para formar compuestos que poseen actividad farmacológica.

Por lo tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el compuesto de la invención, como se define de aquí en adelante, para su uso como producto farmacéutico (o para su uso en medicina).

En particular, los compuestos de la invención son agonistas de los receptores AT₂. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en aquellas condiciones en las que la producción endógena de Ang II es deficiente y/o en donde se desea o requiere un aumento en la actividad de los receptores AT₂.

Más particularmente, los compuestos de la invención son agonistas del receptor AT₂ y, especialmente, son agonistas selectivos (frente al receptor AT₁) de ese subreceptor, por ejemplo, como se puede demostrar en los ensayos descritos a continuación.

Los agonistas del receptor AT₂ incluyen aquellos que activan total y parcialmente el receptor AT₂. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden unirse selectivamente al receptor AT₂ y exhibir actividad agonista en el receptor AT₂. Por compuestos que "se unen selectivamente" al receptor AT₂, se incluye que la relación de afinidad para el compuesto relevante (AT₂:AT₁) en una concentración dada sea al menos 50:1, tal como al menos 100:1, preferentemente al menos 1000:1.

Se espera además que los compuestos de la invención sean útiles en aquellas condiciones en las que se expresan los receptores AT₂ y se desea o requiere su estimulación.

A este respecto, los compuestos de la invención están indicados en el tratamiento de afecciones caracterizadas por vasoconstricción, fibrosis, aumento del crecimiento y/o diferenciación celular, aumento de la contractilidad cardíaca, aumento de la hipertrofia cardiovascular y/o aumento de la retención de líquidos y electrolitos,

así como trastornos de la piel y trastornos musculoesqueléticos.

Los compuestos de la invención también pueden exhibir actividad del receptor de tromboxano. A este respecto, los compuestos de la invención pueden tener un efecto inhibitor sobre la activación y/o agregación de plaquetas (y por lo tanto, por ejemplo, un efecto antitrombótico) y/o pueden reducir la vasoconstricción y/o la broncoconstricción de una manera terapéutica.

Los compuestos de la invención además están indicados en el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés y/o en la mejora de la microcirculación y/o los mecanismos protectores de las mucosas.

Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de trastornos, que pueden caracterizarse como se indicó anteriormente, y que son, por ejemplo, el tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular, el tracto respiratorio, los riñones, los ojos, el sistema reproductor femenino (ovulación) y el sistema nervioso central (CNS).

Los trastornos del tracto gastrointestinal que se pueden mencionar incluyen esofagitis, esófago de Barrett, úlceras gástricas, úlceras duodenales, dispepsia (incluida la dispepsia no ulcerosa), reflujo gastroesofágico, síndrome del intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), pancreatitis, trastornos hepáticos (como hepatitis), enfermedad de la vesícula biliar, falla multiorgánica (MOF) y sepsis. Otros trastornos gastrointestinales que pueden mencionarse incluyen xerostomía, gastritis, gastroparesia, hiperacidez, trastornos del tracto biliar, celiaquía, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, diarrea, estreñimiento, cólicos, disfagia, vómitos, náuseas, indigestión y síndrome de Sjögren.

Los trastornos del tracto respiratorio que pueden mencionarse incluyen trastornos inflamatorios, tales como asma, enfermedades pulmonares obstructivas (tales como enfermedad pulmonar obstructiva crónica), neumonitis, hipertensión pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Los trastornos de los riñones que pueden mencionarse incluyen insuficiencia renal, nefritis e hipertensión renal.

Los trastornos oculares que se pueden mencionar incluyen retinopatía diabética, retinopatía prematura y microvascularización retiniana.

Los trastornos del sistema reproductor femenino que se pueden mencionar incluyen disfunción ovulatoria.

Los trastornos cardiovasculares que se pueden mencionar incluyen hipertensión, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca (que incluye insuficiencia

cardíaca con fracción de eyección preservada), arterosclerosis, trombosis arterial, trombosis venosa, disfunción endotelial, lesiones endoteliales, estenosis posdilatación del balón, angiogénesis, complicaciones diabéticas, disfunción microvascular, angina, arritmias cardíacas, claudicatio intermitente, preeclampsia, infarto de miocardio, reinfarto, lesiones isquémicas, disfunción eréctil y proliferación de la neoíntima.

Los trastornos del CNS que pueden mencionarse incluyen disfunciones cognitivas, disfunciones de la ingesta de alimentos (hambre/saciedad) y sed, apoplejía, hemorragias cerebrales, embolias cerebrales e infartos cerebrales, esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la modulación del metabolismo del crecimiento y la proliferación, por ejemplo, en el tratamiento del envejecimiento, trastornos hipertróficos, hiperplasia de próstata, trastornos autoinmunitarios (por ejemplo, artritis, tal como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico), psoriasis, obesidad, regeneración neuronal, curación de úlceras, inhibición de la hiperplasia del tejido adiposo, diferenciación y proliferación de células madre, trastornos fibróticos, cáncer (por ejemplo, en o fuera del tracto gastrointestinal (incluido el esófago o el estómago), la próstata, mama, hígado, riñones, así como cáncer linfático, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neoplasias hematológicas, etc.), apoptosis, tumores (en general) e hipertrofia, diabetes, lesiones neuronales y rechazo de órganos.

Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de apoplejía, lesiones de la médula espinal, enfermedad de células falciformes, distrofia muscular, cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento de cáncer, neuropatía periférica y, en particular, esclerosis sistémica.

Los compuestos de la invención están particularmente indicados en el tratamiento y/o prevención de ILD, tales como sarcoidosis o fibrosis, más específicamente fibrosis pulmonar y particularmente IPF, así como afecciones que pueden desencadenar ILD, tales como esclerosis sistémica, artritis reumatoide, miositis o lupus eritematoso sistémico, o están asociados de otro modo con ILD, como hipertensión pulmonar y/o hipertensión arterial pulmonar.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de la fibrosis pulmonar, en particular la IPF.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de la fibrosis pulmonar, en particular IPF, cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de la invención a una persona que padece tal afección.

En el tratamiento de la fibrosis pulmonar, incluida la IPF, los compuestos de la invención pueden tener un efecto antifibrótico, con reducción de la fibrosis y prevención de una mayor deposición de matriz extracelular. Los compuestos de la invención pueden reducir la cicatrización pulmonar/cicatrización de heridas y también tienen un efecto antiapoptótico, lo que, de este modo, previene la apoptosis de células endoteliales alveolares, lo que es un factor de iniciación para el desarrollo de fibrosis pulmonar. Los compuestos de la invención también pueden tener un efecto antiproliferativo, lo que, de este modo, reduce la proliferación cancerosa de fibroblastos y miofibroblastos en la fibrosis pulmonar. Los compuestos de la invención también pueden mejorar la remodelación vascular en la fibrosis pulmonar, lo que, de este modo, reduce la hipertensión pulmonar secundaria. Por último, los compuestos de la invención pueden demostrar efectos antiinflamatorios, factor de anticrecimiento (por ejemplo, el factor de crecimiento transformante beta) y/o anticitocinas.

Además, los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento o prevención de cualquier afección fibrótica de uno o más órganos internos caracterizados por la acumulación excesiva de tejido conectivo fibroso, y/o en el tratamiento o prevención de la fibrogénesis y la morbilidad y mortalidad que puedan estar asociadas con esta. Tal fibrosis puede estar asociada con una afección inflamatoria aguda, tal como síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS), síndrome respiratorio agudo grave (SARS), e inflamación, lesión y/o insuficiencia multiorgánica, que puede ser causada por un trauma interno o externo (por ejemplo, una lesión) o por una infección.

Tales afecciones, por lo tanto, pueden generarse debido a sepsis o choque séptico causado por una infección viral, bacteriana o fúngica (por ejemplo, una infección viral del tracto respiratorio). Además, la lesión pulmonar aguda, el ARDS y, en particular, SARS pueden ser causados por virus, tal como coronavirus, incluyen el nuevo coronavirus 2 del SARS (SARS-CoV-2), que puede provocar daños en tejidos internos y/o disfunción de tejidos internos relevantes (por ejemplo, mucosos), tales como el epitelio respiratorio y, por lo tanto, dan como resultado neumonía inducida por virus, función pulmonar deteriorada, disfunción respiratoria, malestar y/o insuficiencia. Este daño tisular también puede dar lugar a fibrosis grave. Por ejemplo, se sabe que la enfermedad del SARS causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19) en muchos casos provoca fibrosis.

Los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de

una enfermedad o afección en la que se desea o requiere la activación de los receptores AT2, pero en la que no se desea la inhibición de una o más enzimas CYP.

En una forma de realización alternativa de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en la elaboración de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que se desea o requiere la activación de los receptores AT2, pero en la que no se desea la inhibición de las enzimas CYP.

Por "enfermedad o afección en la que se desea o requiere la activación de los receptores AT2 pero en la que no se desea la inhibición de las CYP", se incluyen enfermedades o afecciones que se sabe que pueden tratarse mediante la activación de los receptores AT2, tales como las mencionadas de aquí en adelante, pero en donde los tratamientos existentes de tales afecciones pueden comprender la administración de otros agentes terapéuticos metabolizados por las CYP. Por lo tanto, tales enfermedades o afecciones pueden incluir afecciones en las que la inhibición de al menos una enzima CYP no es necesaria, ventajosa y/o deseable, o en las que dicha inhibición es o sería perjudicial para el paciente.

Las enfermedades o afecciones particulares en las que se desea o requiere la activación de los receptores AT2, pero en las que no se desea la inhibición de las enzimas CYP son enfermedades pulmonares intersticiales (por ejemplo, fibrosis pulmonar, IPF, esclerosis sistémica y sarcoidosis), enfermedades autoinmunitarias (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, psoriasis y enfermedad inflamatoria intestinal), enfermedades renales crónicas (por ejemplo, nefropatía diabética), hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y/o infarto (por ejemplo, infarto de miocardio y apoplejía). Por lo tanto, los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de enfermedades pulmonares intersticiales, tales como IPF; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide; enfermedades renales crónicas, tales como nefropatía diabética; hipertensión pulmonar, que incluye hipertensión arterial pulmonar; y/o infarto, tal como infarto de miocardio.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o condición en la que se desea o requiere la activación de los receptores AT2, pero en la que no se desea la inhibición de las enzimas CYP (tal como fibrosis pulmonar, en particular IPF), cuyo método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto de la invención a una persona que padece la afección relevante.

Los compuestos de la invención están indicados tanto en el tratamiento terapéutico, paliativo y/o de diagnóstico, así como en el tratamiento profiláctico (entre los que se incluye prevenir y/o anular el deterioro y/o empeoramiento de una afección) de cualquiera de las condiciones anteriores.

Los compuestos de la invención normalmente se administrarán por vía oral, intravenosa, subcutánea, bucal, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, por cualquier otra vía parenteral, o por vía inhalatoria o pulmonar, o cualquier combinación de estas, en una dosis aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en solución, en suspensión, en emulsión, incluidas nanosuspensiones, o en formulación de liposomas. Los métodos de administración adicionales incluyen, entre otros, administración intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intraportal, intradérmica, epidural, intratecal, o cualquier combinación de estos.

En algunas formas de realización, los compuestos de la invención pueden administrarse solos (por ejemplo, por separado), y/o secuencialmente, y/o en paralelo al mismo tiempo (por ejemplo, concurrentemente), mediante el uso de diferentes vías de administración, pero preferentemente se administran por medio de formulaciones farmacéuticas conocidas, que incluye comprimidos, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones, suspensiones o emulsiones estériles para administración parenteral o intramuscular, o a través de inhalación y similares. La administración a través de inhalación se realiza preferentemente mediante el uso de un nebulizador, y se administra así el compuesto de la invención al tejido pulmonar pequeño que incluye los alvéolos y bronquiolos, preferentemente sin causar irritación o tos en el sujeto tratado.

Preferentemente, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención se lleva a cabo mediante una combinación de vías de administración, ya sea por separado (por ejemplo, alrededor de 2 o más horas de diferencia entre sí), secuencialmente (por ejemplo, en el lapso de alrededor de 2 horas de diferencia entre sí), o en paralelo al mismo tiempo (por ejemplo, concurrentemente), incluso a través de inhalación y por vía oral, lo que logra una dosis eficaz.

En algunas formas de realización, se proporciona un método para tratar una enfermedad o condición en la que se desea o requiere la activación de los receptores AT2 (y tales enfermedades o afecciones en las que no se desea la inhibición de las enzimas CYP), que incluye fibrosis pulmonar, y en particular IPF, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la

invención a través de una combinación de vías de administración, ya sea por separado, secuencialmente, o en paralelo al mismo tiempo, preferentemente a través de inhalación y por vía oral, para lograr una cantidad o dosis eficaz, a un paciente que necesite tal tratamiento.

Tales combinaciones de vías de administración, preferentemente a través de inhalación y por vía oral, pueden presentarse como formulaciones separadas del compuesto de la invención que están optimizadas para cada vía de administración.

Tales formulaciones pueden prepararse de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar y/o aceptada.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención también se proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agonistas de AT2 que se conocen en la técnica, tal como C21, así como en combinación con antagonistas del receptor de AT1 que se conocen en la técnica, y/o en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE). Los ejemplos no limitativos pero ilustrativos de antagonistas del receptor de AT1 que se pueden usar de acuerdo con las formas de realización incluyen azilsartán, candesartán, eprosartán, fimasartán, irbesartán, losartán, milfasartán, olmesartán, pomisartán, prazosartán, ripiasartán, saprisartán, tasosartán, telmisartán, valsartán y/o combinaciones de estos. Los ejemplos no limitativos pero ilustrativos de inhibidores de ACE que se pueden usar de acuerdo con las formas de realización incluyen captopril, zofenopril, enalapril, ramipril, quinapril, perindopril, lisinopril, benazepril, imidapril, trandolapril, fosinopril, moexipril, cilazapril, spirapril, temocapril, alacepril, ceronapril, delepril, moveltipril, y/o combinaciones de estos.

Otros ingredientes activos que pueden administrarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen cromoglicato disódico; antagonistas del receptor de endotelina, tales como bosentán, ambrisentán, sitaxentán y macitentan; inhibidores de PDE5, tales como sildenafil y tadalafil; prostaciclina (epoprostenol) y análogos de esta, tales como iloprost y treprostinil; otros agentes biológicos que incluyen interferón gamma-1b, etanercept, infliximab y adalimumab; y metotrexato. Los ingredientes activos adicionales en desarrollo que pueden coadministrarse con los compuestos de la invención incluyen pamrevlumab (anti-CTGF, Fibrogen); GLPG1690 (inhibidor de autotaxina, Galapagos), TD139 (inhibidor de galectina-3, Galecto), PRM-151

(pentraxina-2 recombinante, Promedior), BBT-877 (inhibidor de autotaxina, Boehringer/Bridge), CC-90001 (inhibidor de JNK, Celgene), PBI-4050 (agonista dual de GPR40/antagonista de GPR84, Prometic), BMS-986020 (antagonista del receptor de ácido lisofosfatídico, BMS), RVT-1601 (estabilizador de mastocitos, Respivant), SMO4646 (inhibidor de la señal wnt, United Therapeutics), KD25 (inhibidor de la quinasa asociada a Rho, Kadmon Holdings), BG00011 (antagonista de la integrina, Biogen), PLN-74809 (antagonista de la integrina, Pilant Therapeutics), Saracatinib (inhibidor de la quinasa src, AstraZeneca), PAT-1251 (inhibidor de la lisiloxidasa 2, PharmAkea), ABM-125 (IL-25 MAB, Abeome) y TA5-115 (inhibidor de múltiples quinasas, Otsuka).

En un aspecto adicional de la invención, los compuestos de la invención encuentran utilidad particular cuando se combinan con otros agentes terapéuticos en tratamiento conjunto para tratar diversas afecciones, que incluyen las mencionadas anteriormente. Debido a que los compuestos de la invención exhiben una inhibición mínima de la enzima CYP, tales combinaciones son particularmente ventajosas cuando los otros agentes terapéuticos que se emplean para su uso en la afección relevante son ellos mismos metabolizados por las enzimas CYP.

Por lo tanto, cuando la afección a tratar es una enfermedad pulmonar intersticial, tal como IPF, esclerosis sistémica o enfermedades fibróticas que se conocen en la técnica, los compuestos de la invención preferentemente se administran en combinación con un inhibidor de Galectina-3, un antagonista del receptor de ácido lisofosfatídico 1 (LPA1), un inhibidor de autotaxina (ATX), una proteína pentraxina-2 humana recombinante o terapias establecidas para tal tratamiento, que incluyen, entre otros, pirfenidona y/o nintedanib. Preferentemente, la combinación del compuesto de la invención es con pirfenidona, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de esta, compuesto que se sabe que es metabolizado por enzimas CYP, tales como CYP1A.

Además, cuando la afección a tratar es una enfermedad crónica relacionada con el riñón, los compuestos de la invención preferentemente se administran en combinación con uno o más fármacos distintos que también se usan en tales tratamientos, tal como irbesartán y/o torsemida, cuyos compuestos se sabe que son metabolizados por enzimas CYP, tal como CYP2C9.

Cuando la afección a tratar es hipertensión pulmonar, los compuestos de la invención se administran preferentemente en combinación con uno o más fármacos distintos que también se utilizan en tal tratamiento, tales como selexipag y/o sildenafil,

cuyos compuestos se sabe que son metabolizados por enzimas CYP, tal como CYP3A4.

Cuando la afección a tratar o prevenir es infarto de miocardio y/o una enfermedad relacionada con apoplejía, los compuestos de la invención preferentemente se administran en combinación con uno o más fármacos distintos que también se utilizan en tal tratamiento, tales como propranolol, warfarina, clopidogrel, atorvastatina, cilostazol, lidocaína y/o simvastatina, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, cuyos compuestos se sabe que son metabolizados por enzimas CYP, tales como CYP1A, CYP2C9 y/o CYP3A4.

Cuando la afección a tratar es una enfermedad autoinmunitaria, tal como artritis reumatoide, esclerosis múltiple o psoriasis, los compuestos de la invención preferentemente se administran en combinación con uno o más fármacos distintos que también se utilizan en tal tratamiento, que incluyen entre otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), tales como naproxeno, celecoxib, meloxicam o un análogo de estos (por ejemplo, piroxicam) o indometacina; o un fármaco tal como tizanidina, ciclofosfamida, ciclosporina, deflazacort y/o hidrocortisona, riluzol, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos, cuyos compuestos se sabe que son metabolizados por enzimas CYP, tales como CYP1A, CYP2C9, CYP2C19 y/o CYP3A4.

Por lo tanto, los compuestos de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de una enfermedad o condición en la que se desea o requiere la activación del receptor AT2 pero en la que no se desea la inhibición de las enzimas CYP y, por lo tanto, puede administrarse para tratar enfermedades, que incluyen las mencionadas anteriormente, en combinación con uno o más de los otros agentes terapéuticos mencionados anteriormente, que se metabolizan a través de una vía enzimática CYP que es o puede ser útil, que incluyen pirfenidona, naproxeno, propranolol, riluzol, tizanidina, warfarina, celecoxib, clopidogrel, irbesartán, meloxicam, piroxicam, toremida, ciclofosfamida, indometacina, atorvastatina, cilostazol, ciclosporina, deflazacort, hidrocortisona, lidocaína, selexipag, sildenafil y/o simvastatina. Con máxima preferencia, los compuestos de la invención se administran en combinación con pirfenidona para tratar una enfermedad pulmonar intersticial, tal como IPF.

Los agentes terapéuticos que se pueden utilizar en conjunto con los compuestos de la invención incluyen tratamientos estándar aplicados de diversas formas para infecciones virales, que incluyen tratamientos con anticuerpos (por ejemplo, LY-CoV555/LY-CoV016 (bamnirivimab y etesevimab), LY-CoV555

(bamlanivimab, Eli Lilly), REGN-COV2 (casirivimab e imdevimab), REGN3048-3051, TZLS-501, SNG001 (Synairgen), eculizumab (Soliris; Alexion Pharmaceuticals), ravulizumab (Ultomiris; Alexion Pharmaceuticals), lenzilumab, leronlimab, tocilizumab (Actemra; Roche), sarilumab (Kevzara; Regeneron Pharma), y Octagam (Octapharma)), antiviral medicines (por ejemplo, oseltamivir, remdesivir, favilavir, molnupiravir, simeprevir, daclatasvir, sofosbuvir, ribavirin, umifenovir, lopinavir, ritonavir, lopinavir/ritonavir (Kaletra; AbbVie Deutschland GmbH Co. KG), teicoplanin, baricitinib (Olumiant; Eli Lilly), ruxolitinib (Jakavi; Novartis), tofacitinib (Xeljanz; Pfizer), el inhibidor de TMPRSS2 camostat, o mesilato de camostat, Actemra (Roche), AT-100 (rhSP-D), MK-7110 (CD24Fc; Merck)), OYA1 (OyaGen9), BPI-002 (BeyondSpring), NP-120 (Ifenprodil; Algernon Pharmaceuticals), y Galidesivir (Biocryst Pharma), agentes antiinflamatorios (por ejemplo, NSAID, tales como ibuprofeno, ketorolaco, naproxeno y similares), cloroquina, hidroxiclороquina, interferones (por ejemplo, interferón beta (interferón beta-1a), tocilizumab (Actemra), lenalidomida, pomalidomida y talidomida), analgésicos (por ejemplo, paracetamol u opioides), agentes antitusivos (por ejemplo, dextrometorfano), vacunas (por ejemplo, INO-4800 de Inovio Pharmaceuticals y Beijing Advaccine Biotechnology, si están disponibles), plasma de convaleciente (PCC) de COVID-19 y/o tratamiento pasivo con anticuerpos con anticuerpos de la sangre de personas que se han recuperado de la infección por SARS-CoV o SARS-CoV-2.

Los agentes terapéuticos adicionales que pueden mencionarse incluyen antifibróticos (por ejemplo, nintedanib y, en particular, pirfenidona), vitaminas (por ejemplo, vitamina B, C y D) y mucolíticos tales como acetilcisteína y ambroxol.

Otros agentes terapéuticos que se pueden utilizar en conjunto con los compuestos de la invención o ser sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos de acuerdo con la invención incluyen corticosteroides. Los corticosteroides incluyen tanto los corticosteroides naturales como los corticosteroides sintéticos.

Corticosteroides naturales que se pueden mencionar incluyen cortisol (hidrocortisona), aldosterona, corticosterona, cortisona, pregnenolona, progesterona, así como precursores e intermediarios naturales en la biosíntesis de corticosteroides, y otros derivados de corticosteroides naturales, tales como 11-desoxicortisol, 21-desoxicortisol, 11-dehydrocorticosterona, 11-desoxicorticosterona, 18-hidroxi-11-desoxicorticosterona, 18-hidroxycorticosterona, 21-desoxicortisona, 11 β -hidroxipregnenolona, 11 β ,17 α ,21-trihidroxipregnenolona, 17 α ,21-

dihidroxipregnenolona, 17 α -hidroxipregnenolona, 21-hidroxipregnenolona, 11-cetoprogesterona, 11 β -hidroxiprogesterona, 17 α -hidroxiprogesterona y 18-hidroxiprogesterona.

Los corticosteroides sintéticos que se pueden mencionar incluyen los del tipo hidrocortisona (Grupo A), tal como acetato de cortisona, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona, tixocortol y pivalato de tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, cloroprednisona, cloprednol, difluprednato, fludrocortisona, fluocinolona, fluperolona, fluprednisolona, loteprednol, prednicarbato y triamcinolona; acetónidos y sustancias afines (Grupo B), tales como amcinonida, budesonida, desonida, cetónido de fluocinolona, fluocinonida, halcinonida, acetónido de triamcinolona, ciclesonida, deflazacort, formocortal, fludroxicortida, flunisolida y acetónido de fluocinolona, los del tipo (beta)metasona (Grupo C), tales como beclometasona, betametasona, dipropionato de betametasona y valerato de betametasona, dexametasona, fluocortolona, halometasona, mometasona y furoato de mometasona, alclometasona y dipropionato de alclometasona, clobetasol y propionato de clobetasol, clobetasona y butirato de clobetasona, clocortolona, desoximetasona, diflorasona, difluocortolona, fluclorolona, flumetasona, fluocortina, fluprednideno y acetato de fluprednideno, fluticasona, furoato de fluticasona y propionato de fluticasona, meprednisona, parametasona, prednilideno, rimexolona y ulobetasol; los del tipo progesterona, tales como flugestona, fluorometolona, medrisona y acetato de prebediolona, y derivados de progesterona (progestinas), tales como acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol y acetato de segesterona; así como otros corticosteroides, tales como cortivazol y 6-metil-11 β ,17 β -dihidroxi-17 α -(1-propinil)androsta-1,4,6-trien-3-ona.

Los corticosteroides preferidos incluyen cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona y, en especial, dexametasona.

Además, los agentes terapéuticos que se pueden utilizar en conjunto con los compuestos de la invención o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos incluyen bloqueadores del receptor H₂, anticoagulantes, fármacos antiplaquetarios, así como estatinas, agentes antimicrobianos y fármacos antialérgicos/antiasmáticos.

Los bloqueadores del receptor H₂ que se pueden mencionar incluyen famotidina. Los anticoagulantes que se pueden mencionar incluyen heparina y heparinas de bajo peso molecular (por ejemplo, bemiparina, nadroparina, reviparina,

enoxaparina, parnaparina, certoparina, dalteparina, tinzaparina); anticoagulantes orales de acción directa (por ejemplo, dabigatrán, argatrobán, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, betrixabán, darexabán, otamixabán, letaxabán, eribaxabán, hirudina, lepirudina y bivalirudina); antagonistas de la vitamina K de tipo cumarina (por ejemplo, cumarina, acenocumarol, fenprocumón, atromentina y fenindiona) e inhibidores de pentasacáridos sintéticos del factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, idraparinux e idrabiotaparinux). Los fármacos antiplaquetarios que pueden mencionarse incluyen inhibidores irreversibles de la ciclooxigenasa (por ejemplo, aspirina y triflusal); inhibidores del receptor de difosfato de adenosina (por ejemplo, cangrelor, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y ticlopidina); inhibidores de la fosfodiesterasa (por ejemplo, cilostazol); antagonistas del receptor 1 activado por proteasa (por ejemplo, vorapaxar); inhibidores de la glicoproteína IIB/IIIA (por ejemplo, abciximab, eptifibatida y tirofiban); inhibidores de la recaptación de adenosina (por ejemplo, dipiridamol); e inhibidores de tromboxano (por ejemplo, terutrobán, ramatrobán, seratrodast y picotamida). Las estatinas que se pueden mencionar incluyen atorvastatina, simvastatina y rosuvastatina. Los agentes antimicrobianos que se pueden mencionar incluyen azitromicina, ceftriaxona, cefuroxima, doxiciclina, fluconazol, piperacilina, tazobactam y teicoplanina. Los fármacos antialérgicos/antiasmáticos que pueden mencionarse incluyen clorfenamina, levocetirizina y montelukast.

Por lo tanto, los sujetos también pueden (y/o pueden ya) estar recibiendo uno o más de cualquiera de los otros agentes terapéuticos mencionados anteriormente, lo que se refiere a recibir una dosis prescrita de uno o más de esos otros agentes terapéuticos, antes, además de y/o después del tratamiento con los compuestos de la invención o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

Cuando los compuestos de la invención se "combinan" con otros agentes terapéuticos como se mencionó anteriormente, los ingredientes activos pueden administrarse juntos en la misma formulación o administrarse por separado (simultánea o secuencialmente) en formulaciones diferentes.

Tales productos combinados proporcionan la administración de los compuestos de la invención en conjunto con el otro agente terapéutico y, por lo tanto, pueden presentarse como formulaciones separadas, en donde al menos una de esas formulaciones comprende un compuesto de la invención, y al menos una comprende el otro agente terapéutico, o pueden presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una formulación única que incluye un compuesto de la invención y el otro agente terapéutico).

Por lo tanto, además se proporciona:

(1) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención; un agente terapéutico selecciona de los descritos anteriormente (por ejemplo, uno que se sabe que es metabolizado por una enzima CYP); y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico (por ejemplo, adyuvante, diluyente o portador), cuya formulación se denomina de aquí en adelante una "preparación combinada"; y

(2) un kit de piezas que comprende los componentes:

(A) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la invención en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico; y

(B) una formulación farmacéutica que incluye un agente terapéutico seleccionado de los descritos anteriormente (por ejemplo, uno que se sabe que es metabolizado por una enzima CYP), en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

cuyos componentes (A) y (B) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración junto con el otro.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de una preparación combinada como se definió anteriormente, cuyo proceso comprende asociar un compuesto de la invención, el otro agente terapéutico, y al menos un excipiente (por ejemplo, aceptable desde el punto de vista farmacéutico).

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un kit de piezas como se definió anteriormente, cuyo proceso comprende asociar los componentes (A) y (B). Como se usa en la presente, las referencias a la asociación significarán que los dos componentes se vuelven adecuados para la administración en conjunto entre ellos.

Por lo tanto, en relación con el proceso para la preparación de un kit de piezas como se definió anteriormente, al "asociar" los dos componentes entre sí, se incluye que los dos componentes del kit de piezas se pueden:

(i) proporcionar como formulaciones separadas (es decir, independientemente unas de otras) que posteriormente se juntan para su uso en conjunto entre sí en tratamiento conjunto; o

(ii) envasarse y presentarse juntos como componentes separados de un "envase de combinación" para su uso en conjunto entre sí en tratamiento conjunto.

Por lo tanto, además se proporciona un kit de piezas que comprende:

(I) uno de los componentes (A) y (B) como se define en la presente; junto con
(II) instrucciones para utilizar ese componente junto con el otro de los dos componentes.

Según el paciente a tratar y la vía de administración, los compuestos de la invención pueden administrarse en dosis variables. Aunque las dosis variarán de un paciente a otro, las dosis diarias adecuadas están en el rango de alrededor de 0,1 a alrededor de 1000 mg (por ejemplo, 0,1, 0,5, 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000 mg y similares, o cualquier rango o valor en este) por paciente, administrado en dosis únicas o múltiples. Las dosis diarias de mayor preferencia están en el rango de alrededor de 0,1 a alrededor de 250 mg (por ejemplo, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250 mg y similares, o cualquier rango o valor en este) por paciente. Una dosis diaria de particular preferencia está en el rango de alrededor de 0,3 a alrededor de 100 mg por paciente.

Las dosis individuales de los compuestos de la invención pueden estar en el rango de alrededor de 0,1 a alrededor de 100 mg (por ejemplo, 0,3, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 mg, y similares, o cualquier rango o valor en este).

En cualquier caso, el médico o la persona del oficio de nivel medio podrá determinar la dosis real, que será la más adecuada para un paciente individual, que probablemente variará según la afección que se vaya a tratar, así como la edad, peso, sexo y respuesta del paciente particular a tratar. Las dosis mencionadas anteriormente son ejemplos del caso promedio; por supuesto, puede haber casos individuales en los que se justifiquen rangos de dosis más altos o más bajos, y tales están dentro del alcance de esta invención.

Los beneficios del uso de los compuestos de la invención a través de una combinación de vías de administración, por separado, y/o secuencialmente, y/o en paralelo al mismo tiempo es producir un tratamiento personalizado para el paciente que lo necesite, con la posibilidad de prevenir y/o reducir los efectos secundarios, y también ajustar los niveles de dosis correctos de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Los kits de piezas descritos en la presente pueden comprender más de una formulación que incluye una cantidad/dosis adecuada de un compuesto de la

invención, y/o más de una formulación que incluye una cantidad/dosis adecuada del otro agente terapéutico, para permitir la repetición de la dosis. Si está presente más de una formulación (que comprende cualquiera de los compuestos activos), tales formulaciones pueden ser iguales o pueden ser diferentes en términos de la dosis de cualquier compuesto, composiciones químicas y/o formas físicas.

Con respecto a los kits de piezas como se describen en la presente, por "administración en conjunto con", se incluye que las formulaciones respectivas que comprenden un compuesto de la invención y otro agente terapéutico se administran, secuencialmente, por separado y/o simultáneamente, en el transcurso del tratamiento de la afección correspondiente.

Por lo tanto, con respecto al producto combinado de acuerdo con la invención, la expresión "administración en conjunto con" incluye que los dos componentes del producto combinado (el compuesto de la invención y otro agente terapéutico) se administran (opcionalmente de manera repetida), ya sea juntos, o suficientemente cerca en el tiempo, para permitir un efecto beneficioso para el paciente, que es mayor, durante el curso del tratamiento de la afección relevante, que si se administrara una formulación que comprenda el compuesto de la invención, o una formulación que comprenda el otro agente, (opcionalmente de manera repetida) solos, en ausencia del otro componente, durante el mismo curso de tratamiento. La determinación de si una combinación proporciona un mayor efecto beneficioso con respecto a, y durante el curso del tratamiento de, una afección particular dependerá de la afección a tratar o prevenir, pero las personas del oficio de nivel medio pueden lograrla de manera rutinaria.

Además, en el contexto de un kit de piezas de acuerdo con la invención, la expresión "en conjunto con" incluye que una u otra de las dos formulaciones puede administrarse (opcionalmente de manera repetida) antes de, luego de, y/o al mismo tiempo que la administración del otro componente. Cuando se usan en este contexto, las expresiones "administrar simultáneamente" y "administrar al mismo tiempo que" incluyen que las dosis individuales del compuesto relevante de la invención y el otro agente antiinflamatorio se administran dentro de las 48 horas (por ejemplo, 24 horas) de diferencia entre sí.

Las composiciones/formulaciones farmacéuticas, productos combinados y kits como se describe en la presente pueden prepararse de acuerdo con prácticas farmacéuticas aceptadas y/o estándar.

Por lo tanto, en un aspecto adicional de la invención se proporciona un proceso

para la preparación de una composición/formulación farmacéutica, como se definió anteriormente, cuyo proceso comprende asociar ciertos compuestos de la invención, como se definió anteriormente, con uno o más excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico (por ejemplo, un adyuvante, diluyente y/o portador).

En aspectos adicionales de la invención, se proporciona un proceso para la preparación de un producto combinado o kit de piezas como se definió anteriormente, cuyo proceso comprende asociar ciertos compuestos de la invención, como se definió anteriormente, con el otro agente terapéutico que es útil en el tratamiento de la enfermedad o trastorno relevante, y al menos un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Los sujetos adecuados a tratar con formulaciones de la presente invención incluyen, entre otros, sujetos mamíferos, en particular sujetos humanos.

Cuando se usa en la presente en relación con un valor específico (tal como una cantidad) la expresión "alrededor de" (o términos similares, tales como "aproximadamente") se entiende que indica que tales valores pueden variar hasta 10 % (particularmente, hasta 5 %, tal como hasta 1 %) del valor definido. Se contempla que, en cada instancia, tales expresiones puedan reemplazarse con la indicación " ± 10 %", o similares (o al indicar una varianza de una cantidad específica calculada en función del valor relevante). También se contempla que, en cada caso, se pueden eliminar tales expresiones.

Los compuestos de la invención tienen la ventaja de que son más potentes y/o son estables frente a la hidrólisis metabólica y/o no inhiben las enzimas CYP mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces, ser menos tóxicos, tener una acción más prolongada, ser más potentes, producir menos efectos secundarios, absorberse más fácilmente y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor depuración), y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles que los compuestos conocidos en el estado de la técnica, ya sea para su uso en el tratamiento de IPF o de otro modo. Tales efectos pueden ser evaluados clínica, objetiva y/o subjetivamente por un profesional de la salud, un sujeto de tratamiento o un observador.

Ejemplos

La invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar el alcance de la invención.

En el caso de que exista una discrepancia entre la nomenclatura y cualquier compuesto representado de forma gráfica, entonces esta última es la que preside (a menos que se contradiga por cualquier detalle experimental que se pueda otorgar o a menos que sea claro por el contexto).

Procedimientos experimentales

Los materiales de inicio y los intermediarios utilizados en la síntesis de los compuestos descritos en la presente están disponibles en el comercio o pueden prepararse a través de los métodos descritos en la presente o a través de métodos conocidos en la técnica.

Los experimentos generalmente se llevaron a cabo en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), en particular en los casos en que se utilizaron reactivos o intermediarios sensibles al oxígeno o a la humedad. Los experimentos se llevaron a cabo en un recipiente de vidrio secado en horno, y con el empleo de técnicas estándar para manipular aire y materiales sensibles a la humedad, a menos que se indique lo contrario.

Todos los solventes y productos químicos adquiridos se utilizaron sin purificación adicional. Las reacciones de calentamiento por microondas se llevaron a cabo en viales Biotage sellados con septo con un reactor de microondas Biotage monomodo que produce irradiación controlada a 2450 MHz con una potencia de 0-400 W, equipado con un sensor de infrarrojos en línea incorporado. Las reacciones se controlaron mediante cromatografía en capa fina (TLC) llevada a cabo en placas Merck Silica Gel 60 F-254 y se visualizaron con luz UV ($\lambda = 254$ nm). La cromatografía en columna flash (FCC) se llevó a cabo en instrumentos Biotage Isolera Dalton 2000 mediante el uso de cartuchos de sílice comerciales. La FCC manual se llevó a cabo mediante el uso de cartuchos de sílice comerciales. La HPLC analítica/ESI-MS se llevó a cabo mediante el uso de detección UV (214, 254 y 280 nm) e ionización por electropulverización (ESI) MS en una columna C18 (50 x 3,0 mm, tamaño de partícula de 2,6 μm , tamaño de poro de 100 Å) con gradientes de acetonitrilo en 0,05 % de HCOOH acuoso como fase móvil a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. Las masas moleculares de alta resolución (HRMS) se determinaron en un espectrómetro de masas equipado con una fuente ESI y una trampa de iones lineal híbrida (LTQ) 7-T. Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se registraron en un instrumento Bruker Avance III HD o Bruker Avance Neo. Los espectros de NMR de ^1H , ^{13}C y ^{19}F NMR se registraron a 400, 101, 126 y 376 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm con referencia al trimetilsilano a

través de señales de solvente residual (^1H : CDCl_3 -*d* a 7,26 ppm, MeOD -*d*4: quinteto de 3,31 ppm, Acetona *d*6: 2,09 ppm, septeto; DMSO -*d*6 a 2,50 ppm septeto, ^{13}C : CDCl_3 : 77,16 ppm, triplete; MeOD -*d*4: 49,00 ppm, septeto; Acetona-*d*6: 29,84 ppm, septeto; DMSO -*d*6: 39,52 septeto). Se registraron espectros de ^{13}C NMR y ^{19}F NMR mediante desacoplamiento de protones. Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico δ /ppm, integración (^1H solamente), multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br. = amplio, m = multiplete o combinaciones de estos; Las señales ^{13}C son singletes a menos que se indique lo contrario), constantes de acoplamiento *J* en Hercios (Hz), asignación. Se utilizaron ^1H COSY, HSQC y HMBC cuando fue apropiado para facilitar la asignación estructural. Todos los compuestos finales tuvieron una pureza $\geq 95\%$ según lo determinado mediante HPLC (UV a 254 nm) y NMR. Los datos de espectrometría de masas se obtienen a partir de cromatografía de líquidos-espectrometría de masas (LC-MS). Los desplazamientos químicos para los datos de NMR se expresan en partes por millón (ppm, δ) con referencia a los picos residuales del solvente deuterado utilizado.

Para las síntesis que hacen referencia a procedimientos generales, las condiciones de reacción (tal como la duración de la reacción o la temperatura) pueden variar. En general, a las reacciones les siguieron cromatografía en capa fina o LC-MS, y se sometieron a análisis cuando se consideró apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los solventes y las relaciones de solventes utilizados para los eluyentes/gradientes se eligieron para proporcionar un tiempo de retención y/o R_f adecuados. Algunos productos se purificaron mediante el uso de cromatografía de fluidos supercríticos, por ejemplo en una columna de fase inversa mediante el uso de combinaciones de solvente con fase móvil A; CO_2 y B: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$. Algunos compuestos se purificaron mediante el uso de HPLC preparativa, cromatografía en columna flash o columna inversa C18 manual con polaridad $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$.

Ejemplos

Ejemplo 1

N-(5-Bromopirimidin-2-il)-4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

(a) 1-[(4-Bromofenil)metil]-2-ter-butil-imidazol

Se agregó NaH (0,460 g, 12,0 mmol, 1,5 equiv.) a una solución agitada de 2-ter-butil-1H-imidazol (0,993 g, 8,00 mmol, 1 equiv.) en DMF (0,27 M) a 0 °C. Después de 20 min, se agregó bromuro de 4-bromobencilo (2,00 g, 8,00 mmol, 1 equiv.). La

mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche, luego se inactivó con agua (15 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 20 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron *in vacuo* para obtener el producto como un sólido cristalino de color amarillo pálido (2,34 g, >99 % de rendimiento) en >95 % de pureza. ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,48 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,08 – 6,98 (m, 1H), 6,96 – 6,85 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 1,42 (s, 9H).

(b) *N*-(ter-Butil)-4-isobutil-2-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)bencenosulfonamida

Se agregó por goteo *n*-butil-litio (7,59 ml, 19,0 mmol, 4,74 equiv.) a una solución agitada de *N*-ter-butil-4-isobutil-bencenosulfonamida (1,08 g, 4,00 mmol, 1 equiv.) en THF a -78 °C. La solución de color amarillo pálido resultante se agitó durante 30 min a -78 °C y posteriormente durante 45 min a 0 °C. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se agregó por goteo borato de triisopropilo (2,71 ml, 11,7 mmol, 2,94 equiv.). Después de 15 min, la solución se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 45 minutos más durante los cuales se observó la formación de un precipitado blanco. Se agregó ácido clorhídrico (25 ml, 2 M aq.) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. La solución transparente resultante se evaporó parcialmente, se diluyó con agua (10 ml) y el producto se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO₄ y se concentraron para obtener un aceite amarillo viscoso. El ácido borónico crudo se disolvió en DMSO (2 ml) y tolueno (30 ml). Se agregó ácido metiliminodiacético (0,696 g, 4,73 mmol, 1,18 equiv.) y la mezcla se sometió a reflujo durante 3 h. Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico (3 x 50 ml, 0,1 M aq.). La fase orgánica se secó en MgSO₄ y se concentró para obtener el producto crudo, un sólido amarillo. El producto crudo se purificó mediante FCC (10-100 % de acetato de etilo en isohexano) para obtener el producto como un sólido amorfo blanco (0,92 g, 54 % de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,42 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 3,7 Hz, 0H), 4,46 (s, 1H), 2,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,07 – 1,76 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

(c) *N*-(ter-Butil-2-[4-[(2-ter-butilimidazol-1-il)metil]fenil]-4-isobutil)bencenosulfonamida

1-[(4-bromofenil)metil]-2-ter-butil-bencimidzol (0,293 g, 1,00 mmol, 1 equiv.), *N*-(ter-butil)-4-isobutil-2-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)bencenosulfonamida (de la etapa (b) anterior; se suspendieron 0,446 g, 1,05 mmol,

1,05 equiv.), K₂CO₃ (0,415 g, 3,00 mmol, 3 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (57,8 mg, 0,50 mmol, 0,05 equiv.) en una mezcla de tolueno desgasificado (6 ml), EtOH (2 ml) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 60 min en irradiación de microondas en un vial para microondas sellado y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron para obtener un aceite viscoso amarillo. El producto crudo se disolvió en ácido trifluoroacético (12 ml) y se agitó a 45 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml) y se secaron en Na₂SO₄ anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante FCC (0-10 % MeOH en CH₂Cl₂) para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido amorfo blanco con 61 % de rendimiento (0,260 g). ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,00 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,53 – 7,47 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,68 (s, br. 2H), 2,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,59 (s, 9H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

(d) *N*-(5-Bromopirimidin-2-il)-4'-((2-(ter-butil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

La sulfonamida de la etapa (c) anterior (23,9 mg, 50,5 μmol, 1 equiv.), 5-bromo-2-cloropirimidina (10,9 mg, 56,5 μmol, 1,12 equiv.) y carbonato de potasio (41,8 mg, 0,303 mmol, 6 equiv.) en acetonitrilo (0,5 ml) se calentaron a 120 °C durante 1 h bajo irradiación MW. La mezcla cruda se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (30-70 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (10,9 mg, 37 % de rendimiento) tras la liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,53 (bs, 1H), 8,34 (s, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 7,11 – 6,94 (m, 4H), 6,92 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,15 – 1,77 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 159,5, 156,4, 155,2, 148,3, 141,3, 140,1, 137,5, 136,2, 134,0, 131,5, 130,5, 129,2, 126,9, 125,6, 123,3, 112,8, 51,6, 45,7, 34,3, 30,9, 30,1, 22,6. HRMS (ESI⁺): calculado para C₂₈H₃₃BrN₅O₂S [M+H]⁺ 582,1538; encontrado: 582,1542.

Ejemplo 2

4'-((2-(ter-Butil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-(5-cloropirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se emplearon 2-bromo-5-cloro-pirimidina (0,165 mmol, 1,5 equiv.), yoduro de cobre (I) (11,0 μ mol, 0,1 equiv.) y *N,N'*-dimetiletilendiamina (0,110 mmol, 1 equiv.) en la etapa final. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (25-70 % MeCN en agua con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (5,6 mg, 9 % de rendimiento) tras la liofilización. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,30 (s, 2H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 7,11 – 6,96 (m, 4H), 6,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,36 (s, 2H), 2,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,11 – 1,72 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 157,5, 156,4, 155,2, 148,4, 141,4, 140,3, 137,3, 136,6, 134,1, 131,4, 130,6, 129,4, 127,2, 125,4, 124,6, 123,9, 52,0, 45,7, 34,5, 31,0, 29,9, 22,6. HRMS (ESI $^+$): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 538,2044; encontrado: 538,2044.

Ejemplo 3

4'-((2-(ter-Butil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se empleó 2-bromo-5-fluoropirimidina (116 μ mol, 1,22 equiv.) en la etapa final. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-50 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (11,1 mg, 23 % de rendimiento) tras la liofilización. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,24 (s, 2H), 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 5,1, 3,1 Hz, 3H), 6,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,97 – 1,70 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 154,9 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 256,0 Hz), 154,9, 153,5 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 2,5 Hz), 148,2, 146,6 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22,7 Hz), 140,8, 139,7, 136,9, 135,4, 133,8, 131,3, 130,2, 129,1, 126,7, 125,0, 123,1, 51,4, 45,5, 34,1, 30,6, 29,9, 22,5. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ -147,1. HRMS (ESI $^+$): calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522,2339; encontrado: 522,2317.

Ejemplo 4

4'-((2-(ter-Butil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-*N*-(5-(trifluorometil) pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se empleó 2-bromo-5-

(trifluorometil)pirimidina (0,129 mmol, 1,1 equiv.) en la etapa final. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-70 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (10,9 mg, 16 % de rendimiento) tras la liofilización. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,48 (s, 2H), 8,10 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 2H), 7,00 – 6,83 (m, 5H), 5,31 (s, 2H), 2,46 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,91 – 1,73 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,82 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 163,3, 162,5, 155,2, 153,4, 144,4, 139,6, 139,4, 136,4, 132,6, 129,6, 129,3, 127,7, 125,4, 124,7, 124,5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 270,3$ Hz), 122,8, 113,5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34,3$ Hz), 50,2, 48,7, 44,0, 33,3, 29,6, 22,2. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ -63,05 – -70,11 (m). HRMS (ESI $^+$): calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 572,2307; encontrado: 572,2302.

Ejemplo 5

4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(tiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se emplearon 2-bromotiazol (0,117 mmol, 1 equiv.), yoduro de cobre (I) (11,7 μmol , 0,1 equiv.) y N,N' -dimetiletilendiamina (0,110 mmol, 1 equiv.) en la etapa final. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-50 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (17,2 mg, 29 % de rendimiento) tras la liofilización. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,08 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,45 – 7,20 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 4H), 6,89 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 6,55 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,08 – 1,77 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,89 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 169,5, 154,5, 147,3, 141,1, 141,0, 137,5, 135,4, 133,8, 130,7, 129,5, 128,9, 126,7, 124,5, 124,0, 122,7, 108,7, 52,1, 45,5, 34,3, 30,8, 29,5, 22,6. HRMS (ESI $^+$): calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 509,2045; encontrado: 509,2047.

Ejemplo 6

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(5-cianopirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-cloropirimidina-5-carbonitrilo (94,5 μmol , 1,1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (25-40 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanquecino (5,2 mg, 10 % de rendimiento)

tras liofilización. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,55 (s, 2H), 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,5, 3,0 Hz, 2H), 7,05 – 6,96 (m, 3H), 6,96 – 6,84 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 2,53 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,06 – 1,70 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,95 – 0,53 (m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 161,7, 154,8, 146,7, 141,8, 140,9, 139,4, 135,6, 133,6, 131,0, 130,5, 129,1, 127,2, 124,6, 122,3, 122,3, 117,2, 99,1, 52,6, 45,8, 34,6, 31,1, 29,4, 22,6. HRMS (ESI $^+$): calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 529,2386; encontrado: 529,2386.

Ejemplo 7

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

(a) 1-(4-Bromo-2-fluorobencil)-2-(ter-butil)-1H-imidazol

El compuesto del subtítulo se preparó usando un proceso análogo al descrito en la etapa (a) del Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se usó 4-bromo-1-(bromometil)-2-fluoro-benceno (8,21 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó mediante FCC (30 % de acetato de etilo en isohexano) para obtener el producto como un sólido amorfo amarillo pálido (2,56 g, 39 % de rendimiento). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,24 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 1H), 6,93 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 1,35 (s, 9H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, Cloroformo- d) δ -115,61 (t, J = 8,7 Hz).

(b) 4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

Los compuestos del subtítulo se prepararon usando un proceso análogo al descrito en la etapa (c) del Ejemplo 1 anterior, con la excepción de usar 1-[(4-bromo-2-fluoro-fenil)metil]-2-terc-butil-imidazol (etapa (a) anterior; 0,942 mmol). El producto crudo se purificó mediante FCC (0-10 % MeOH en CH_2Cl_2) para obtener el producto como un sólido amorfo amarillo pálido (0,250 g, rendimiento del 60 %). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Cloroformo- d) δ 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 3H), 7,13 – 6,97 (m, 3H), 5,50 (s, 2H), 5,32 (s, br. 2H), 2,51 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,96 – 1,78 (m, 1H), 1,57 (s, 9H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H). $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, Cloroformo- d) δ -75,37.

(c) 4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en la etapa (d) del Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se empleó 2-bromopirimidina (0,144 mmol, 1,5 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (25-45 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se

obtuvo como un sólido amorfo blanco (20,1 mg, 40 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,38 (t, *J* = 3,7 Hz, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,09 – 6,90 (m, 3H), 6,90 – 6,80 (m, 2H), 6,73 – 6,59 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 2,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,97 – 1,75 (m, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (126 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 159,7 (d, ¹*J*_{C-F} = 247,5 Hz), 158,8, 157,0, 154,9, 148,2, 142,2 (d, ³*J*_{C-F} = 8,4 Hz), 139,2, 135,9, 133,4, 131,2, 129,6, 128,9 (d, ³*J*_{C-F} = 4,0 Hz), 125,9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,2 Hz), 125,0, 123,9 (d, ²*J*_{C-F} = 14,5 Hz), 123,0, 117,4 (d, ²*J*_{C-F} = 22,2 Hz), 116,1, 45,9 (d, ³*J*_{C-F} = 4,2 Hz), 45,5, 34,1, 30,7, 29,7, 22,5. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -115,09 (t, *J* = 8,9 Hz). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₈H₃₃FN₅O₂S [M+H]⁺ 522,2339; encontrado: 522,2328.

Ejemplo 8

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(tiazol-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-bromotiazol (91,0 μmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (27-38 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (10,4 mg, 22 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,06 – 7,02 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 2H), 6,78 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,56 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,09 – 1,77 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 169,8, 159,8 (d, ¹*J*_{C-F} = 246,6 Hz), 155,1, 147,2, 143,2 (d, ³*J*_{C-F} = 8,4 Hz), 139,8 (d, ⁵*J*_{C-F} = 1,8 Hz), 138,1, 133,5, 129,2 (d, ³*J*_{C-F} = 5,2 Hz), 128,5 (d, ⁴*J*_{C-F} = 4,0 Hz), 126,6 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,3 Hz), 125,5, 124,1, 123,5 (d, ²*J*_{C-F} = 14,3 Hz), 123,0, 117,6 (d, ²*J*_{C-F} = 22,0 Hz), 108,8, 46,0 (d, ³*J*_{C-F} = 4,7 Hz), 45,5, 34,2, 30,8, 29,9, 22,6. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -118,68. HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₇H₃₂FN₄O₂S₂ [M+H]⁺ 527,1951; encontrado: 527,1944.

Ejemplo 9

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-N-(5-fluoropirimidin-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-bromo-5-

fluoro-pirimidina (0,111 mmol, 1,22 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (32-55 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (13,7 mg, 28 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,30 (d, *J* = 0,6 Hz, 2H), 8,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,01 – 6,96 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 2,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,02 – 1,73 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,91 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (126 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 159,7 (d, ¹*J*_{C-F} = 247,4 Hz), 155,0 (d, ¹*J*_{C-F} = 256,3 Hz), 155,0, 153,6 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2,7 Hz), 148,3, 146,6 (d, ²*J*_{C-F} = 22,6 Hz), 142,0 (d, ³*J*_{C-F} = 8,2 Hz), 139,4, 135,6, 133,5, 131,3, 129,6, 128,8 (d, ³*J*_{C-F} = 3,9 Hz), 126,0 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,2 Hz), 125,6 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2,9 Hz), 124,2 (d, ²*J*_{C-F} = 14,3 Hz), 122,8, 117,3 (d, ²*J*_{C-F} = 22,1 Hz), 45,7 (d, ³*J*_{C-F} = 4,5 Hz), 45,5, 34,1, 30,6, 29,9, 22,5. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -114,59 (d, *J* = 10,1 Hz), -141,47. HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₈H₃₂F₂N₅O₂S [M+H]⁺ 540,2245; encontrado: 540,2229.

Ejemplo 10

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(5-cloropirimidin-2-il)-3'-fluoro-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-bromo-5-cloro-pirimidina (0,144 mmol, 1,5 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-50 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (5,7 mg, 11 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, metanol-*d*₄) δ 8,45 (s, 2H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 7,09 – 6,95 (m, 3H), 6,83 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,79 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,51 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,95 – 1,71 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 0,85 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, metanol-*d*₄) δ 158,5 (d, ¹*J*_{C-F} = 245,0 Hz), 156,4, 156,1, 153,5, 146,1, 141,0 (d, ³*J*_{C-F} = 8,4 Hz), 138,4, 136,6, 132,7, 129,4, 128,7, 128,0 (d, ³*J*_{C-F} = 4,3 Hz), 125,5 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,0 Hz), 125,3, 123,8 (d, ²*J*_{C-F} = 14,6 Hz), 123,1, 122,2, 116,3 (d, ²*J*_{C-F} = 22,0 Hz), 44,7 (d, ³*J*_{C-F} = 3,9 Hz), 44,0, 33,2, 29,7, 29,5, 22,1. ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆, metanol-*d*₄) δ -118,76 (dd, *J* = 11,0, 8,2 Hz). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₈H₃₂ClFN₅O₂S [M+H]⁺ 556,1949; encontrado: 556,1938.

Ejemplo 11

N-(5-Bromopirimidin-2-il)-4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 5-bromo-2-cloro-pirimidina (97,8 μ mol, 1,12 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (35-50 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (4,5 mg, 9 % de rendimiento) tras liofilización. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,55 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 1H), 7,07 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 2H), 6,90 – 6,85 (m, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,52 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 1,95 – 1,74 (m, J = 6,7 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 0,85 (d, J = 6,5 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, DMSO- d_6) δ 158,5 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 245,2 Hz), 158,5, 155,8, 153,3, 146,2, 140,8 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,5 Hz), 138,3, 136,2, 132,7, 129,4, 128,7, 128,0 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4,7 Hz), 125,4, 124,9, 123,6 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14,6 Hz), 122,2, 116,2 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 21,9 Hz), 111,9, 44,7 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4,0 Hz), 43,8, 33,1, 29,5, 29,4, 22,1. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6) δ -118,76 (dd, J = 11,0, 8,2 Hz). HRMS (ESI $^+$): calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{BrFN}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 600,1444; encontrado: 600,1451.

Example 12

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(5-cianopirimidin-2-il)-3'-fluoro-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-cloropirimidina-5-carbonitrilo (90,7 μ mol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-45 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (10,2 mg, 21 % de rendimiento) tras liofilización. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,51 (s, 2H), 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,16 – 7,00 (m, 4H), 7,00 – 6,89 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 2,51 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,99 – 1,78 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6 , metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 161,0, 160,5, 159,1 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 245,7 Hz), 153,3, 145,5, 142,6 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,5 Hz), 138,4, 138,1, 132,4, 129,6, 128,6, 128,5 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,9 Hz), 125,8 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 2,9 Hz), 123,0, 122,4 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 6,1 Hz), 122,1 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14,4 Hz), 116,8 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22,1 Hz), 116,7, 98,5, 45,8 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4,0 Hz), 44,4, 33,5, 29,9, 29,0, 22,2. $^{19}\text{F-NMR}$ (376 MHz, DMSO- d_6 , metanol- d_4 , cloroformo- d) δ -118,77. HRMS (ESI $^+$): calcd para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547,2291; encontrado: 547,2299.

Ejemplo 13

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-

2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-bromo-4,5-dimetil-oxazol (0,117 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-45 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo de color blanco (3,2 mg, 5 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,15 – 7,02 (m, 3H), 7,03 – 6,90 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 156,6, 155,0, 147,1, 141,3, 141,2, 139,4, 137,1, 136,3, 134,0, 131,1, 129,0, 129,0, 126,7, 124,0, 123,9, 119,3, 52,1, 45,7, 34,4, 31,0, 29,8, 22,6, 9,3, 8,1. HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₉H₃₇N₄O₃S [M+H]⁺ 521,2586; encontrado: 521,2590.

Ejemplo 14

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(6-metoxipiridazin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 3-bromo-6-metoxi-piridazina (0,129 mmol, 1,1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (35-40 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo de color rosa (6,1 mg, 10 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,05 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,14 (m, 2H), 7,04 – 6,91 (m, 4H), 6,86 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,96 – 1,79 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (126 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 159,0, 154,3, 154,0, 147,4, 142,0, 141,1, 139,6, 134,7, 134,0, 131,4, 130,0, 129,5, 129,0, 127,4, 127,3, 125,3, 119,7, 55,4, 52,9, 45,7, 34,7, 31,1, 28,8, 22,6. HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₉H₃₆N₅O₃S [M+H]⁺ 534,2539; encontrado: 534,2531.

Ejemplo 15

4'-((2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

(a) 2-(1-(4-Bromobencil)-1H-imidazol-2-yl)propan-2-ol

A una solución agitada de diisopropilamina (0,143 ml, 1,01 mmol, 1,20 equiv.) en THF a -78 °C se agregó por goteo *n*-butilitio (0,371 ml, 0,928 mmol, 1,10 equiv.). La solución amarilla pálida resultante se agitó durante 30 min y después se agregó por

goteo una solución de 1-[(4-bromofenil)metil]imidazol (; 0,200 g, 0,844 mmol, 1 equiv.) en THF. La solución naranja resultante se agitó durante 30 min más. Se agregó por goteo acetona (0,125 ml, 1,69 mmol, 2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más. La solución incolora se dejó calentar hasta 0 °C y se inactivó con cloruro amónico (aq., sat.). Se agregó agua y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), se lavó con agua (50 ml) y luego con salmuera (25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró para obtener un aceite amarillo. El producto crudo se purificó mediante FCC (100 % de acetato de etilo) para obtener el producto como un sólido amorfo blanco (249 g, 68 % de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,71 – 6,57 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

(b) 4'-((2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

Los compuestos del subtítulo se prepararon usando un proceso análogo al descrito en la etapa (c) en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se usó 2-[1-[(4-bromofenil)metil]imidazol-2-il]propan-2-ol (etapa (a) anterior; 0,115 g, 0,390 mmol). El producto crudo se purificó mediante FCC (MeOH al 0-10 % en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (93,0 mg, rendimiento del 56 % en dos etapas). ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,96 (dd, *J* = 8,1, 5,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 7,8, 4,4 Hz, 2H), 7,22 (dq, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,17 – 7,09 (m, 2H), 7,05 (q, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,59 (s, br., 2H), 3,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,04 – 1,78 (m, 1H), 1,65 – 1,59 (m, 9H), 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H).

(c) 4'-((2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando un proceso análogo al descrito en la etapa (d) del Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se emplearon 4'-((2-(2-Hidroxiopropan-2-il)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida (de la etapa (b) anterior; 39,1 mg, 82,3 μmol) y 2-bromopirimidina (0,099 mmol, 1,2 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (25-45 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (5,6 mg, 14 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,31 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,39 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,12 – 6,95 (m, 5H), 6,92 – 6,81 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 2,49 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,62 (s, 6H), 0,86 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (126 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 158,9, 157,1, 152,5, 148,1, 140,9, 140,0, 136,5,

135,9, 133,7, 131,4, 130,3, 129,2, 127,6, 123,6, 123,1, 116,0, 70,5, 51,7, 45,6, 30,7, 30,0, 22,5. HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₇H₃₂N₅O₃S⁺: [M+H]⁺ 506,2226; encontrado: 506,2220.

Ejemplo 16

3-(4-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida

(a) N-(ter-butil)-5-isobutil-3-(6-metil-4,8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)tiofen-2-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó usando un proceso análogo al descrito en la etapa (b) del Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se usó N-ter-butil-5-isobutil-tiofen-2-sulfonamida (1,00 g, 3,65 mmol), borato de triisopropilo (2,53 ml, 10,9 mmol) y ácido metiliminodiacético (0,748 g, 5,09 mmol). El producto crudo se purificó mediante FCC (10-100 % de acetato de etilo en isohexano) para obtener el producto como un sólido amorfo amarillo pálido (1,56 g, 77 % de rendimiento). ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6,87 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,98 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

(b) 3-(4-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutiltiofen-2-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó usando un proceso análogo al descrito en la etapa (c) del Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se usó N-(ter-butil)-4-isobutil-2-(6-metil-4, 8-dioxo-1,3,6,2-dioxazaborocan-2-il)bencenosulfonamida (de la etapa (a) anterior; 0,451 g, 1,05 mmol, 1,05 equiv.). El producto crudo se purificó mediante FCC (0-10 % de MeOH en CH₂Cl₂) para proporcionar el producto en forma de un sólido amorfo de color amarillo pálido (0,364 g, 75 % de rendimiento en dos etapas, 90 % de pureza). ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,19 – 6,93 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,76 (s, br., 2H), 5,46 (s, 2H), 2,61 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,12 – 1,78 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,92 (d, *J* = 6,6, 6H).

(c) 3-(4-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofen-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando un proceso análogo al descrito en la etapa (d) del Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que se emplearon 3-(4-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutiltiofen-2-sulfonamida (de la etapa (b) anterior; 92,6 mg, 0,204 mmol) y 2-bromopirimidina (0,306 mmol, 1,5 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (25-45 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (10,0 mg, 9 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ

8,45 – 8,32 (m, 2H), 7,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,80 – 6,71 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 2,68 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 1,98 – 1,82 (m, 2H), 1,33 (s, 9H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). ^{13}C -NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 158,6, 156,6, 154,7, 151,3, 145,3, 137,5, 134,4, 132,3, 129,8, 129,6, 126,6, 125,0, 123,1, 116,0, 51,2, 39,6, 33,9, 31,0, 29,8, 22,4. HRMS (APCI $^+$): calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510,1992; encontrado: 510,1992.

Ejemplo 17

4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó siguiendo un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-bromopirimidina (0,099 mmol, 1,2 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (25-45 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (6,7 mg, 16 % de rendimiento) tras liofilización. ^1H -NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,33 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 8,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,32 – 7,18 (m, 4H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,94 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,96 – 1,78 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). ^{13}C -NMR (126 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 159,2, 157,6, 154,3, 148,4, 141,1, 140,9, 136,6, 135,0, 133,9, 131,3, 130,9, 129,5, 127,7, 125,2, 120,1, 116,5, 52,8, 45,7, 34,7, 31,0, 29,0, 22,6. HRMS (APCI $^+$): calcd para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504,2428; encontrado: 504,2438.

Ejemplo 18

4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(4-metoxipirimidin-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 5-bromo-4-metoxi-pirimidina (0,095 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-50 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (9,2 mg, 18 % de rendimiento) tras liofilización. ^1H -NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,40 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,12 – 6,98 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,56 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,02 – 1,72 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,90 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). ^{13}C -NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 162,5, 154,9, 154,1, 148,7, 148,2, 141,9, 140,8, 137,0, 136,3, 134,5, 131,2, 130,5, 129,8, 127,1, 125,1, 122,1, 121,7, 54,8, 52,6, 45,7, 34,7, 31,2, 29,2, 22,6. HRMS

(ESI⁺): calcd para C₂₉H₃₆N₅O₃S [M+H]⁺ 534,2539; encontrado: 534,2538.

Ejemplo 19

4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 5-bromo-4,6-dimetoxipirimidina (0,095 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-60 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (7,4 mg, 14 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,22 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 3H), 7,03 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 5,48 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,17 – 1,79 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄) δ 167,4, 155,6, 154,9, 147,4, 141,4, 141,1, 137,9, 136,3, 133,8, 130,7, 129,9, 128,8, 126,7, 123,9, 123,8, 103,7, 54,8, 52,0, 45,6, 34,3, 30,9, 29,7, 22,6. HRMS (ESI⁺): calcd para C₃₀H₃₈N₅O₄S⁺: [M+H]⁺ 564,2645; encontrado: 564,2640.

Ejemplo 20

4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(5-metilpirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 1 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-cloro-5-metil-pirimidina (0,120 mmol, 1,69 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-40 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo amarillo pálido (4,6 mg, 13 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,32 – 8,11 (m, 3H), 7,36 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 4H), 5,23 (s, 2H), 2,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,01 – 1,77 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 159,0, 155,7, 155,3, 148,3, 141,3, 140,1, 137,7, 136,6, 134,1, 131,5, 130,6, 129,4, 127,0, 125,9, 125,4, 123,8, 51,7, 45,7, 34,4, 31,1, 30,1, 22,6, 14,8. HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₉H₃₆N₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 518,2590; encontrado: 518,2591.

Ejemplo 21

4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando un proceso análogo al descrito en el

Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-bromo-5-(trifluorometil)pirimidina (0,0744 mmol, 1,1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-55 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (13,9 mg, 35 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,57 (s, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,16 – 6,83 (m, 6H), 5,41 (s, 2H), 2,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,03 – 1,81 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,89 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 160,6, 160,1 (d, ¹*J*_{C-F} = 247,7 Hz), 156,4, 154,6, 148,1, 143,0 (d, ³*J*_{C-F} = 9,3 Hz), 139,5, 136,5, 133,4, 131,1, 129,6, 129,3 (d, ³*J*_{C-F} = 3,7 Hz), 126,3 (d, ³*J*_{C-F} = 3,4 Hz), 124,1 (q, ¹*J*_{C-F} = 270,9 Hz), 123,6, 123,3, 123,0 (d, ²*J*_{C-F} = 14,4 Hz), 118,8 (q, ²*J*_{C-F} = 34,2 Hz), 117,5 (d, ²*J*_{C-F} = 22,1 Hz), 46,5 (d, ³*J*_{C-F} = 4,4 Hz), 45,6, 34,2, 30,7, 29,5, 22,6. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -62,55, -119,00 (dd, *J* = 10,5, 7,2 Hz). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₉H₃₂F₄N₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 590,2213; encontrado: 590,2206.

Ejemplo 22

4'-((2-(ter-Butil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-*N*-(4-metoxipirimidin-5-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 5-bromo-4-metoxi-pirimidina (0,0676 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-50 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (13,1 mg, 35 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,51 – 8,33 (m, 1H), 8,22 – 8,10 (m, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,13 – 6,96 (m, 5H), 6,90 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,97 – 1,80 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 160,0 (d, ¹*J*_{C-F} = 247,1 Hz), 155,2, 153,7, 148,6, 147,6 (d, ⁴*J*_{C-F} = 2,4 Hz), 142,5 (d, ³*J*_{C-F} = 7,9 Hz), 140,3, 136,5, 134,1, 130,4, 129,9, 128,8, 126,8, 125,0, 124,2 (d, ²*J*_{C-F} = 14,3 Hz), 123,4, 121,8, 117,6 (d, ²*J*_{C-F} = 22,3 Hz), 54,8, 46,3 (d, ³*J*_{C-F} = 3,9 Hz), 45,5, 34,4, 30,9, 29,8, 22,6. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -116,73 – -122,27 (m). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₉H₃₅FN₅O₃S⁺: [M+H]⁺ 552,2445; encontrado: 552,2436.

Ejemplo 23

4'-((2-(ter-Butil)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-*N*-(6-metoxipiridazin-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 3-bromo-6-metoxi-piridazina (0,0676 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (32-37 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo de color rosa (14,7 mg, 39 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,56 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,99 – 1,82 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 159,8^a (d, ¹*J*_{C-F} = 247,2 Hz), 158,5, 154,8^a, 147,1, 143,4 (d, ³*J*_{C-F} = 8,0 Hz), 139,4 (d, ⁴*J*_{C-F} = 1,5 Hz), 139,1^a, 135,3, 133,4, 129,4, 128,6, 128,5, 127,2, 126,7 (d, ³*J*_{C-F} = 3,3 Hz), 124,6, 123,0 (d, ²*J*_{C-F} = 14,5 Hz), 122,9, 121,5, 117,7 (d, ²*J*_{C-F} = 22,1 Hz), 55,2, 46,2 (d, ³*J*_{C-F} = 4,4 Hz), 45,5, 34,2, 30,7, 29,7, 22,6. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -119,45 (dd, *J* = 11,0, 7,7 Hz). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₉H₃₅FN₅O₃S⁺: [M+H]⁺ 552,2445; encontrado: 552,2437. *[a]* Identificada a través de 2D NMR.

Ejemplo 24

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4,5-dimetiloxazol-2-il)-3'-fluoro-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-bromo-4,5-dimetil-oxazol (0,0676 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-45 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (16,6 mg, 46 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,12 (m, 3H), 7,09 – 6,82 (m, 4H), 5,45 (s, 2H), 2,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 160,1 (d, ¹*J*_{C-F} = 247,0 Hz), 156,4, 154,8, 147,1, 143,9 (d, ³*J*_{C-F} = 8,7 Hz), 139,5 (d, ⁴*J*_{C-F} = 1,5 Hz), 139,2, 137,2, 133,5, 129,4, 129,0, 128,8 (d, ³*J*_{C-F} = 3,9 Hz), 126,9 (d, *J* = 2,6 Hz), 124,0, 123,2, 122,8 (d, ²*J*_{C-F} = 14,4 Hz), 119,2, 117,8 (d, ²*J*_{C-F} = 22,2 Hz), 46,5 (d, ³*J*_{C-F} = 4,0 Hz), 45,6, 34,3, 30,9, 29,6, 22,6, 9,4, 8,1. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -113,55 – -122,11 (m). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₉H₃₆FN₄O₃S⁺: [M+H]⁺ 539,2492; encontrado: 539,2477.

Ejemplo 25

4'-((2-(ter-butilo)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(4,6-dimetoxipirimidin-5-il)-3'-fluoro-5-

isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 5-bromo-4,6-dimetoxi-pirimidina (0,0676 mmol, 1 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-50 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (5,0 mg, 13 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,21 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,21 – 7,03 (m, 3H), 6,96 – 6,74 (m, 3H), 5,42 (s, 2H), 3,70 (s, 6H), 2,56 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,99 – 1,79 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 167,6, 160,0 (d, ¹*J*_{C-F} = 246,3 Hz), 155,7, 155,3, 147,6, 143,3 (d, ³*J*_{C-F} = 8,2 Hz), 140,3 (d, ⁴*J*_{C-F} = 1,8 Hz), 137,9, 133,5, 130,1, 129,2, 128,6 (d, ³*J*_{C-F} = 3,9 Hz), 126,5, 125,6, 124,0 (d, ²*J*_{C-F} = 14,7 Hz), 123,1, 117,5 (d, ²*J*_{C-F} = 22,3 Hz), 103,6, 54,8, 46,2 (d, ³*J*_{C-F} = 4,4 Hz), 45,6, 34,3, 31,0, 29,9, 22,6. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -115,55 – -124,89 (m). HRMS (ESI⁺): calcd para C₃₀H₃₇FN₅O₄S⁺: [M+H]⁺ 582,2550; encontrado: 582,2540.

Ejemplo 26

4'-((2-(ter-butilo)-1*H*-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-*N*-(5-metilpirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-cloro-5-metil-pirimidina (0,115 mmol, 1,69 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (30-35 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (6,8 mg, 19 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,22 (s, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,17 – 6,73 (m, 6H), 5,39 (s, 2H), 2,58 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,04 – 1,79 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 0,92 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 159,5 (d, ¹*J*_{C-F} = 248,1 Hz), 158,7, 154,9 (d, ³*J*_{C-F} = 7,0 Hz), 149,6, 148,2, 141,9 (d, ³*J*_{C-F} = 8,1 Hz), 139,2, 139,1, 135,7, 133,5, 131,4, 129,6, 128,9 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,3 Hz), 125,8 (d, ⁵*J*_{C-F} = 2,9 Hz), 125,6 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,9 Hz), 124,2 (d, ²*J*_{C-F} = 14,4 Hz), 123,0, 117,6 (d, ²*J*_{C-F} = 22,1 Hz), 45,5 (d, ³*J*_{C-F} = 4,7 Hz), 34,1, 30,7, 29,8, 22,5, 15,0. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -118,91 – -119,71 (m). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₉H₃₅FN₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 536,2496; encontrado: 536,2493.

Ejemplo 27

3'-Fluoro-5-isobutil-4'-((2-isopropil-1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó siguiendo un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que en la etapa final se empleó 2-bromopirimidina (0,148 mmol, 1,5 equiv.). El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (25-45 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (13,3 mg, 27 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,39 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 8,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,10 – 6,55 (m, 5H), 6,84 – 6,63 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,20 – 3,02 (m, 1H), 2,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,00 – 1,71 (m, 1H), 1,24 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 0,87 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 160,1 (d, ¹*J*_{C-F} = 248,2 Hz), 159,0, 156,9, 153,8, 148,5, 142,4, 139,2, 135,9, 133,4, 131,4, 129,8, 129,5, 126,1, 125,2, 123,5 (d, ²*J*_{C-F} = 15,1 Hz), 121,1, 117,6 (d, ²*J*_{C-F} = 22,7 Hz), 116,2, 45,5, 44,0 (d, ³*J*_{C-F} = 3,3 Hz), 30,8, 26,3, 22,5, 21,7. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -118,95. HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₇H₃₁FN₅O₂S [M+H]⁺ 508,2183; encontrado: 508,2186.

Ejemplo 28

3'-Fluoro-5-isobutil-4'-((2-metil-1*H*-imidazol-1-il)metil)-*N*-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que 2-metil-1*H*-imidazol se empleó en la etapa (a) y la 2-bromopirimidina (0,149 mmol, 1,5 equiv.) se empleó en la etapa final. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (20-40 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (5,6 mg, 12 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,49 – 8,32 (m, 2H), 8,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,13 – 6,94 (m, 5H), 6,92 – 6,83 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 2,54^a (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,96 – 1,71 (m, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 158,9 (d, ¹*J*_{C-F} = 245,3 Hz), 158,0, 156,7, 146,1, 144,2, 141,2 (d, ³*J*_{C-F} = 8,2 Hz), 138,2, 136,4, 132,6, 129,4, 128,7 (d, ³*J*_{C-F} = 3,5 Hz), 128,6, 125,4 (d, *J* = 3,3 Hz), 124,3, 122,8 (d, ²*J*_{C-F} = 14,8 Hz), 120,6, 116,3 (d, ²*J*_{C-F} = 22,9 Hz), 115,1, 43,8, 43,0 (d, ³*J*_{C-F} = 4,2 Hz), 29,4, 22,1, 12,4. ¹⁹F-NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆) δ -118,69 – -118,94 (m). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₅H₂₇FN₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 480,1870; encontrado: 480,1861. *[a]* esta señal se identifica mediante espectros 2D, ya que se encuentra por debajo de la señal del solvente. La constante de acoplamiento se determina a partir del espectro

registrado en MeOD.

Ejemplo 29

4'-((2-etil-1*H*-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que 2-etil-1*H*-imidazol se empleó en la etapa (a) y 2-bromopirimidina (0,144 mmol, 1,5 equiv.) se empleó en la etapa final. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (25-35 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (4,2 mg, 9 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,39 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,03 – 6,89 (m, 4H), 6,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,85 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,01 – 1,72 (m, 1H), 1,32 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 160,4 (d, ¹*J*_{C-F} = 248,1 Hz), 159,0, 157,1, 150,1^a, 148,4, 142,9 (d, ³*J*_{C-F} = 8,9 Hz), 139,3, 136,1, 133,4, 131,3, 129,8 (d, ³*J*_{C-F} = 4,0 Hz), 129,8, 126,3 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3,1 Hz), 123,6, 122,6 (d, ²*J*_{C-F} = 14,0 Hz), 121,1^a, 117,7 (d, ²*J*_{C-F} = 22,0 Hz), 116,3, 45,6, 44,6 (d, ³*J*_{C-F} = 3,7 Hz), 30,8, 22,5, 19,9, 11,7. ¹⁹F-NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -118,34 – -118,51 (m). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₆H₂₉FN₅O₂S⁺: [M+H]⁺ 494,2026; encontrado: 494,2027. [*a*] Identificada a través de 2D NMR.

Ejemplo 30

4'-((1*H*-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-*N*-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó utilizando un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 7 anterior, con la excepción de que 1*H*-imidazol se empleó en la etapa (a) y 2-bromopirimidina (0,155 mmol, 1,5 equiv.) se empleó en la etapa final. El producto crudo se purificó con HPLC preparativa (20-40 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (6,7 mg, 13 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H-NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,48 – 8,31 (m, 2H), 8,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 8,11 – 7,75 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,37 – 6,89 (m, 5H), 6,90 – 6,80 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 2,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,00 – 1,78 (m, 1H), 0,88 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). ¹³C-NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 160,7 (d, ¹*J*_{C-F} = 249,7 Hz), 159,3, 152,9, 148,6, 139,8, 136,5, 133,7, 132,0, 131,6, 130,4 (d, ³*J*_{C-F} = 3,7 Hz), 130,0, 126,5 (d, ³*J*_{C-F} = 3,7 Hz), 126,4, 122,1 (d, ²*J*_{C-F} = 16,0 Hz), 121,9, 117,8 (d, ²*J*_{C-F} = 22,3 Hz), 117,8, 116,5, 45,7,

45,7 (d, $^3J_{C-F} = 3,8$ Hz), 31,1, 22,6. ^{19}F -NMR (376 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ -119,88 – -120,00 (m). HRMS (ESI $^+$): calcd para $C_{24}H_{25}FN_5O_2S^+$: $[M+H]^+$ 466,1713; encontrado: 466,1714.

Ejemplo 31

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 5 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 67,6 μ mol) y 2-bromo-5-metoxi-pirimidina (12,8 mg, 67,6 μ mol). La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (30-40 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo rosa (6,5 mg, 17 % de rendimiento) tras liofilización. 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,37 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 6,97 – 6,86 (m, 3H), 6,83 – 6,71 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 159,8 (d, $^1J_{C-F} = 247,5$ Hz), 154,7, 150,9, 150,7, 148,4, 145,2, 142,4 (d, $^3J_{C-F} = 8,3$ Hz), 139,2, 135,7, 133,5, 131,5, 129,7, 129,3, 126,1, 124,3, 123,6 (d, $^2J_{C-F} = 14,6$ Hz), 123,2, 117,7 (d, $^2J_{C-F} = 22,0$ Hz), 56,8, 46,0 (d, $^3J_{C-F} = 4,1$ Hz), 45,5, 34,2, 30,7, 29,6, 22,6. ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol- d_4) δ -118,92 – -119,02 (m). HRMS (ESI $^+$): calcd para $C_{29}H_{35}FN_5O_3S^+$: $[M+H]^+$ 552,2445; encontrado: 552,2440.

Ejemplo 32

4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(isotiazol-3-il)-[1,1'-bifenilo]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 5 anterior, con la excepción de que se usó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 67,6 μ mol) y 3-bromoisotiazol (6,09 μ l, 67,6 μ mol). La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (30-50 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo rosa (7,2 mg, 20 % de rendimiento) tras liofilización. 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,66 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,17 – 7,01 (m, 5H), 6,94 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 2,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4) δ 160,6 (d, $^1J_{C-F} = 246,7$ Hz), 158,0, 155,4, 150,9, 148,7, 143,0 (d, $^3J_{C-F} = 8,4$ Hz), 140,6 (d, $^4J_{C-F} = 1,7$ Hz), 137,2, 134,2, 130,7, 130,0, 129,4 (d, $^3J_{C-F} = 4,0$ Hz), 127,0 (d,

$^4J_{C-F} = 3,3$ Hz), 124,8, 124,5 (d, $^2J_{C-F} = 14,6$ Hz), 123,8, 117,9 (d, $^2J_{C-F} = 22,3$ Hz), 115,1, 46,7 (d, $^3J_{C-F} = 4,4$ Hz), 45,7, 34,6, 31,2, 29,8, 22,6. ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol- d_4) δ -120,13 (dd, $J = 10,9, 7,9$ Hz). HRMS (ESI $^+$): calcd para $C_{27}H_{32}FN_4O_2S_2^+$: $[M+H]^+$ 527,1951; encontrado: 527,1938.

Ejemplo 33

4'-((2-(ter-butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(isotiazol-3-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó usando un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 5 anterior, con la excepción de que se usó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 67,6 μ mol) y 3-bromoisotiazol (6,09 μ l, 67,6 μ mol). La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (30-40 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo rosa (5,6 mg, 16 % de rendimiento) tras liofilización. 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,55 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,43 – 7,33 (m, 4H), 7,28 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 2,52 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,97 – 1,81 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 157,2, 154,2, 150,4, 148,1, 141,2, 140,6, 136,3, 135,1, 134,0, 130,9, 130,1, 129,4, 127,1, 124,6, 121,0, 114,6, 52,5, 45,5, 34,4, 30,7, 29,1, 22,5. HRMS (ESI $^+$): calcd para $C_{27}H_{33}N_4O_2S_2^+$: $[M+H]^+$ 509,2045; encontrada: 509,2041.

Ejemplo 34

4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 5 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (40,4 mg, 95,0 μ mol) y 4-bromo-2,6-dimetoxi-pirimidina (20,8 mg, 95,0 μ mol). La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (35-45 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo rosa (6,2 mg, 12 % de rendimiento) tras liofilización. 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,8, 3,0$ Hz, 3H), 7,27 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,97 – 1,80 (m, 1H), 1,56 (s, 9H), 0,89 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 173,0, 164,9, 160,1, 154,3, 148,1, 140,9, 140,2, 136,5, 135,5, 133,8, 130,7, 130,2, 129,2, 126,9, 124,2, 121,8, 55,3, 54,5, 52,2, 45,5, 34,3, 30,7, 29,3, 22,5. HRMS (ESI $^+$):

calcd para $C_{30}H_{38}N_5O_4S^+$: $[M+H]^+$ 564,2645; encontrada: 564,2646.

Ejemplo 35

4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(2,6-dimetoxipirimidin-4-il)-3'-fluoro-5-isobutil-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 5 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (40,4 mg, 91,1 μ mol) y 4-bromo-2,6-dimetoxi-pirimidina (20,0 mg, 91,1 μ mol). La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (30-40 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo rosa (12,2 mg, 23 % de rendimiento) tras liofilización. 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,17 – 7,10 (m, 3H), 7,01 (dd, J = 6,5, 1,5 Hz, 2H), 6,91 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 2,59 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,00 – 1,84 (m, J = 6,7 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4) δ 168,2, 160,5 (d, $1JC-F$ = 246,1 Hz), 156,2, 155,5, 148,0, 144,0 (d, $3JC-F$ = 8,6 Hz), 140,6 (d, $4JC-F$ = 1,7 Hz), 138,3, 133,9, 130,5, 129,6, 129,1 (d, $3JC-F$ = 4,0 Hz), 126,9 (d, $4JC-F$ = 3,2 Hz), 125,0, 124,2 (d, $2JC-F$ = 14,6 Hz), 123,7, 117,7 (d, $2JC-F$ = 22,2 Hz), 103,9, 54,9, 46,7 (d, $3JC-F$ = 4,4 Hz), 45,7, 34,6, 31,3, 29,8, 22,7. ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol- d_4) δ -120,63 – -120,78 (m). HRMS (ESI $^+$): calcd para $C_{30}H_{37}FN_5O_4S^+$: $[M+H]^+$ 582,2550; encontrada: 582,2534.

Ejemplo 36

4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(5-metoxipirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 5 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 70,5 μ mol) y 2-bromo-5-metoxi-pirimidina (13,3 mg, 70,5 μ mol). La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (30-45 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo rosa (11,8 mg, 31 % de rendimiento) tras liofilización. 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,31 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,93 – 1,78 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 154,6, 150,5, 150,0, 147,8, 144,9, 140,4, 139,4, 136,6, 135,2, 133,5, 131,3, 129,9, 128,9, 126,4, 125,0, 122,9, 56,7, 51,1, 45,3, 33,8, 30,4,

29,8, 22,5. HRMS (ESI+): calcd para $C_{29}H_{35}N_5O_3S^+$: $[M+H]^+$ 534,2539; encontrada: 534,2551.

Ejemplo 37

5-Isobutil-4'-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 78,2 μ mol) y 2-bromopirimidina (18,7 mg, 0,117 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 30 min. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (20-35 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (6,2 mg, 17 % de rendimiento) luego de la liofilización. 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,34 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,02 – 6,83 (m, 6H), 6,79 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 4,84 (s, 2H), 2,49 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,01 – 1,77 (m, 1H), 0,85 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 158,7, 156,4, 148,0, 145,1^a, 140,2, 139,5, 135,7, 135,2, 133,5, 131,2, 130,0, 129,0, 126,7, 125,2, 121,3, 115,7, 49,8, 45,3, 30,4, 22,5, 12,4. HRMS (ESI+): calcd para $C_{25}H_{28}N_5O_2S^+$: $[M+H]^+$ 461,5840; encontrada: 462,1954 [a] Identificada a través de 2D NMR.

Ejemplo 38

4'-((1H-Imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 81,2 μ mol) y 2-bromopirimidina (19,4 mg, 0,122 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 60 min. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (20-35 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (5,0 mg, 14 % de rendimiento) luego de la liofilización. 1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,33 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 4H), 6,95 – 6,83 (m, 4H), 4,99 (s, 2H), 2,50 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,04 – 1,71 (m, 1H), 0,86 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) 158,8, 156,6, 148,1, 140,5, 139,7, 136,4, 135,4, 133,6, 131,3, 130,7, 130,1, 129,1, 128,6, 127,6, 127,1, 115,8, 50,8, 45,5, 30,6, 22,5. HRMS (ESI+): calcd para $C_{24}H_{26}N_5O_2S^+$: $[M+H]^+$ 448,1807; encontrada: 448,1803.

Ejemplo 39

5-Isobutil-4'-((2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil)-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 72,9 μ mol) y 2-bromopirimidina (17,4 mg, 0,109 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 60 min. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (20-35 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (3,3 mg, 9 % de rendimiento) luego de la liofilización. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,36 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,08 – 7,03 (m, 1H), 7,04 – 6,93 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,19 – 3,02 (m, 1H), 2,55 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 2,04 – 1,76 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 6H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 158,9, 157,2, 154,0, 148,0, 141,0, 139,8, 137,0, 136,1, 133,8, 131,2, 130,3, 129,1, 126,8, 126,5, 120,9, 116,1, 49,6, 45,6, 30,7, 26,5, 22,6, 21,9. HRMS (ESI+): calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490,2277; encontrada: 490,2270.

Ejemplo 40

4'-((2-Etil-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 5 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 75,5 μ mol) y 2-bromopirimidina (18,0 mg, 0,113 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 60 min. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (20-35 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (2,1 mg, 6 % de rendimiento) luego de la liofilización. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,33 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,82 (m, 5H), 4,99 (s, 2H), 2,63 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,96 – 1,80 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 158,9, 157,1, 150,3, 148,1, 140,9, 139,8, 136,7, 136,0, 133,8, 131,3, 130,3, 129,2, 126,9, 126,3, 121,3, 116,0, 49,8, 45,6, 30,7, 22,6, 20,4, 12,3. HRMS (ESI+): calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476,2120; encontrada: 476,2119.

Ejemplo 41

4'-((2-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)metil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (20,0 mg, 48,8 μ mol) y 2-bromopirimidina (11,6 mg, 73,3 μ mol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 60 min. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (20-35 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (3,4 mg, 14 % de rendimiento) luego de la liofilización. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,34 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 – 6,87 (m, 8H), 5,16 (s, 2H), 2,52 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,03 – 1,69 (m, 2H), 1,13 – 1,04 (m, 2H), 1,00 – 0,92 (m, 2H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 158,9, 157,0, 149,9, 148,1, 140,7, 140,2, 135,9, 135,6, 133,7, 131,3, 130,4, 129,2, 127,4, 123,1, 122,0, 116,1, 50,4, 45,5, 30,7, 22,5, 7,7, 7,0. HRMS (ESI+): calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488,2120; encontrada: 488,2114.

Ejemplo 42

4'-((2-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)metil)-3'-fluoro-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)-[1,1'-bifenil]-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (15,0 mg, 35,1 μ mol) y 2-bromopirimidina (8,37 mg, 52,6 μ mol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 120 °C durante 6 h. La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (20-35 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (2,9 mg, 16 % de rendimiento) tras liofilización. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,34 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 1H), 7,04 – 6,96 (m, 3H), 6,97 – 6,86 (m, 2H), 5,34 (s, 2H), 2,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 1H), 1,17 – 1,05 (m, 2H), 1,03 – 0,94 (m, 2H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 160,0 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 248,0 Hz), 158,9, 156,9, 150,1, 148,3, 142,1 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,2 Hz), 139,2, 135,7, 133,4, 131,3, 129,7, 129,5 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4,0 Hz), 125,9 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,2 Hz), 125,4, 123,6 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14,6 Hz), 121,3, 117,5 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22,3 Hz), 116,1, 45,5, 43,8 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4,2 Hz), 30,7, 22,5, 7,3, 7,2. ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ -118,98. HRMS (ESI+): calcd para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,2026; encontrada: 506,2018.

Ejemplo 43

3-(4'-((2-(ter-Butil)-1H-imidazol-1-il)metil)-3-fluorofenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 66,7 μ mol) y 2-bromopirimidina (15,9 mg, 0,100 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 90 min. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (27-31 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanquecino (9,8 mg, 28 % de rendimiento) luego de la liofilización. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,41 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,02 – 6,79 (m, 4H), 6,71 – 6,54 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 2,68 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,07 – 1,83 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 159,6 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 247,7 Hz), 158,6, 156,6, 154,7, 151,6, 143,5, 136,7 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,4 Hz), 133,0, 129,2, 128,6 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4,0 Hz), 125,5 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,3 Hz), 124,9, 124,3 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14,6 Hz), 122,8, 116,9 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22,3 Hz), 116,0, 45,7 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4,5 Hz), 39,6, 33,9, 31,0, 29,6, 22,3. ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ -115,91 – -121,47 (m). HRMS (ESI+): calcd para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 528,1903; encontrada: 528,1912.

Ejemplo 44

3-(3-Fluoro-4-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 73,6 μ mol) y 2-bromopirimidina (17,6 mg, 0,110 μ mol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 8 h. La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (23-24 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (8,9 mg, 25 % de rendimiento) tras liofilización. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,40 (dd, J = 7,5, 4,6 Hz, 2H), 7,16 – 7,02 (m, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 2H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,84 – 6,75 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,69 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,09 – 1,76 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 160,3 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 247,8 Hz), 158,8, 157,0, 151,6, 145,6, 143,7, 137,3 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,4 Hz), 133,6, 129,4, 125,9 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,5 Hz), 125,6, 123,8 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 15,1 Hz), 121,3, 117,2 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22,3 Hz), 116,1, 44,3 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,6 Hz), 39,7, 31,2, 22,4, 12,3. ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ -109,77 – -120,83 (m). HRMS (ESI+): calcd para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 486,1434; encontrada: 486,1431.

Ejemplo 45

3-(4-((2-Etil-1H-imidazol-1-il)metil)-3-fluorofenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofeno-2-

sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 71,2 μ mol) y 2-bromopirimidina (17,0 mg, 0,107 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 6 h. La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (25-26 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (5,1 mg, 14 % de rendimiento) tras liofilización. ^1H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*, metanol-*d*₄) δ 8,36 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,84 (m, 2H), 6,69 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,65 – 6,59 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 2,67 – 2,48 (m, 4H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,22 – 1,11 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*, metanol-*d*₄) δ 159,3 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 248,4 Hz), 158,1, 155,8, 151,3, 149,2, 142,9 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 1,8 Hz), 136,5 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,5 Hz), 132,3, 128,6, 128,5, 125,0 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,2 Hz), 124,2, 122,8 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14,6 Hz), 120,5, 116,6 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22,2 Hz), 115,6, 43,5 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4,2 Hz), 39,2, 30,5, 22,0, 19,3, 11,5. ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*, metanol-*d*₄) δ -118,08 – -118,31 (m). HRMS (ESI⁺): calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 500,1590; encontrada: 500,1581.

Ejemplo 46

3-(3-Fluoro-4-((2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 66,7 μ mol) y 2-bromopirimidina (15,9 mg, 0,100 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 90 min. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (25-27 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (5,8 mg, 16 % de rendimiento) luego de la liofilización. ^1H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,41 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,01 – 6,82 (m, 4H), 6,72 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,14 – 2,91 (m, 1H), 2,67 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,07 – 1,72 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,95 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 160,0 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 238,3 Hz), 158,6, 156,7, 153,7, 151,5, 143,6, 136,9, 133,1, 129,2, 128,9, 126,0, 125,6, 124,0 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 13,9 Hz), 120,5, 117,1 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 23,5 Hz), 116,0, 44,4 – 43,2 (m), 39,6, 31,0, 26,1, 22,4, 21,7. ^{19}F NMR (376 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -114,48 (dd, J = 10,8, 7,6 Hz). HRMS (ESI⁺): calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{FN}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514,1747; encontrada: 514,1738.

Ejemplo 47

3-(4-((2-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)metil)-3-fluorofenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 69,2 μ mol) y 2-bromopirimidina (16,5 mg, 0,104 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 90 min. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (25-28 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (2,8 mg, 8 % de rendimiento) luego de la liofilización. ^1H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*, metanol-*d*₄) δ 8,42 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 7,01 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,89 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,67 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,64 – 6,58 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,65 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,06 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,56 (m, 1H), 1,04 – 0,72 (m, 10H). ^{13}C NMR (126 MHz, Cloroformo-*d*, metanol-*d*₄) δ 159,3 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 248,2 Hz), 158,2, 155,9, 151,4, 149,4, 143,1 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 1,7 Hz), 136,1 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,5 Hz), 132,3, 128,6, 128,5 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 4,3 Hz), 125,3, 124,8 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,3 Hz), 123,6 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14,7 Hz), 120,4, 116,6 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22,3 Hz), 115,7, 43,1 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,5 Hz), 39,3, 30,6, 22,2, 7,1, 6,7. ^{19}F NMR (376 MHz, Cloroformo-*d*, metanol-*d*₄) δ – 17,48 – -119,54 (m). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₅H₂₇FN₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 512,1590; encontrada: 512,1603.

Ejemplo 48

3-(4-((1H-Imidazol-1-il)metil)-3-fluorofenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 76,2 μ mol) y 2-bromopirimidina (18,2 mg, 0,114 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 90 min. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC preparativa (25-27 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (3,3 mg, 9 % de rendimiento) luego de la liofilización. ^1H NMR (500 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,39 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 7,09 – 6,87 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 2,69 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,06 – 1,80 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 160,5 (d, $^1J_{\text{C-F}}$ = 248,0 Hz), 158,8, 157,0, 151,6, 150,1, 143,9, 137,6 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 8,5 Hz), 133,7, 130,0 (d, $^3J_{\text{C-F}}$ = 3,9 Hz), 129,5, 129,1, 127,8, 126,0 (d, $^4J_{\text{C-F}}$ = 3,3 Hz), 123,9 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 14,8 Hz), 120,8, 117,2 (d, $^2J_{\text{C-F}}$ = 22,6 Hz), 116,2, 47,2 – 44,9 (m), 39,7, 31,3, 22,4. ^{19}F NMR (376 MHz,

Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ -114,34 – -114,74 (m). HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₂H₂₃FN₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 472,1277; encontrada: 472,1286.

Ejemplo 49

5-Isobutil-3-(4-((2-isopropil-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-N-(pirimidin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 71,8 μmol) y 2-bromopirimidina (17,1 mg, 0,108 μmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 2 h. La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (26 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (9,7 mg, 27 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H NMR (500 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,22 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,97 – 6,90 (m, 3H), 6,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,14 – 2,90 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,03 – 1,78 (m, 1H), 1,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 158,6, 156,8, 153,7, 151,3, 145,4, 136,9, 134,7, 132,5, 130,0, 129,6, 126,8, 125,6, 120,8, 116,0, 49,6, 39,6, 31,1, 26,2, 22,4, 21,7. HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₅H₃₀N₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 496,1841; encontrada: 496,1832.

Ejemplo 50

5-Isobutil-3-(4-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-N-(pirimidin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 77,0 μmol) y 2-bromopirimidina (18,4 mg, 0,116 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 8 h. La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (24 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanquecino (7,2 mg, 20 % de rendimiento) tras liofilización. ¹H NMR (400 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 8,37 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 7,31 – 7,19 (m, 2H), 7,05 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,02 – 6,83 (m, 4H), 6,66 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,69 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,08 – 1,69 (m, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, Metanol-*d*₄, cloroformo-*d*) δ 158,8, 157,1, 151,3, 145,5, 136,5, 135,0, 133,0, 130,3, 129,8, 127,3, 127,3, 124,9, 121,7, 116,2, 50,3, 39,8, 31,3, 22,4, 12,3. HRMS (ESI⁺): calcd para C₂₃H₂₆N₅O₂S₂⁺: [M+H]⁺ 468,1528; encontrada: 468,1537.

Ejemplo 51

3-(4-((2-Etil-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 74,3 μ mol) y 2-bromopirimidina (17,7 mg, 0,112 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 6 h. La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (24 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanco (8,2 mg, 23 % de rendimiento) tras liofilización. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,38 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,00 – 6,85 (m, 3H), 6,82 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,67 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 2,60 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,14 – 1,81 (m, 1H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,6 Hz, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 158,7, 157,2, 151,1, 150,1, 145,5, 136,3, 135,2, 133,0, 130,3, 129,7, 127,3, 124,7, 121,5, 116,1, 50,2, 39,7, 31,2, 22,4, 20,1, 11,9. HRMS (ESI $^+$): calcd para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482,1688; encontrada: 482,1684.

Ejemplo 52

3-(4-((2-Ciclopropil-1H-imidazol-1-il)metil)fenil)-5-isobutil-N-(pirimidin-2-il)tiofeno-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante el uso de un proceso análogo al descrito en el Ejemplo 2 anterior, con la excepción de que se utilizó la sulfonamida correspondiente (30,0 mg, 72,2 μ mol) y 2-bromopirimidina (17,2 mg, 0,108 mmol) y que la reacción se calentó con irradiación MW a 140 °C durante 6 h. La mezcla cruda se purificó con HPLC preparativa (25 % de agua en MeCN con 0,05 % de ácido fórmico) y el producto se obtuvo como un sólido amorfo blanquecino (6,9 mg, 19 % de rendimiento) tras liofilización. ^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 8,38 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 2H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 3H), 6,80 – 6,75 (m, 1H), 6,72 – 6,47 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,67 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,17 – 1,81 (m, 1H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,01 – 0,89 (m, 6H), 0,91 – 0,77 (m, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, Metanol- d_4 , cloroformo- d) δ 158,5, 156,6, 151,2, 149,9, 145,3, 137,1, 134,3, 132,2, 129,7, 129,4, 126,8, 126,1, 120,7, 115,9, 49,4, 39,5, 30,9, 22,3, 7,2, 7,0. HRMS (ESI $^+$): calcd para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 494,1684; encontrada: 494,1691.

Ejemplo 53

Potasio ((3'-fluoro-5-isobutil-4'-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)-[1,1'-bifenil]-2-il)sulfonil)(pirimidin-2-il)amida

A una suspensión agitada de KHMDS (2,25 mg, 11,3 μ mol, 1,08 equiv.) en THF

(0,2 ml) se agregó una solución de la sulfonamida correspondiente (5,00 mg, 10,4 μ mol, 1 equiv.) en cloroformo (1 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y se trituró de la mezcla de cloroformo y THF con pentano (50 ml). Los sólidos resultantes se filtraron y luego se disolvieron en agua (5 ml). La solución se filtró para asegurar la eliminación de residuos orgánicos. El producto se obtuvo como un sólido amorfo blanquecino (4,8 mg, 89 % de rendimiento) tras la liofilización. ^1H NMR (400 MHz, Acetona- d_6) δ 8,34 – 8,25 (m, 2H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 1H), 7,07 – 7,00 (m, 4H), 6,98 – 6,89 (m, 1H), 6,80 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,34 – 1,23 (m, 1H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, Acetona- d_6) δ -74,95 – -75,01 (m).

Ensayos Biológicos

La actividad biológica de los compuestos de ejemplo como se describieron anteriormente en la presente se evaluó (y comparó con C21) mediante el uso de los siguientes ensayos biológicos.

Estabilidad metabólica

Los microsomas de hígado humano combinados en PBS en una concentración de 0,5 mg/ml se incubaron con o sin 1 mM de NADPH por 70 min a 37 °C. El compuesto de prueba se agregó luego de 10 minutos a una concentración final de 1 μ M. Las mezclas se extrajeron a 0, 5, 15 y 60 minutos y se agregaron a tubos de ensayo que contenían acetonitrilo, para parar la reacción, y con terfenadina, utilizada como patrón interno. Luego de la centrifugación a 10000 x g durante 5 minutos, el sobrenadante se diluyó 1:1 con 1 % de ácido fórmico. Las muestras se separaron en una columna de fase reversa y se detectaron por un MSMS cuadrupolo triple (modelo Agilent 6540). La concentración del compuesto original en los diferentes puntos temporales se midió con una curva estándar externa mediante el uso de terfenadina como patrón interno y se calculó la tasa metabólica inicial en la presencia o ausencia de NADPH.

	$T_{1/2}$, sin NaDPH [min]	$T_{1/2}$, + NaDPH [min]
C21	30	35
Ejemplo 1	>60	>60
Ejemplo 2	>60	>60
Ejemplo 3	>60	>60
Ejemplo 4	>60	>60
Ejemplo 5	>60	43

Ejemplo 7	>60	54
Ejemplo 8	>60	34
Ejemplo 9	>60	>60
Ejemplo 10	>60	>60
Ejemplo 11	>60	>60
Ejemplo 12	>60	58
Ejemplo 13	>60	34
Ejemplo 14	>60	20
Ejemplo 15	>60	>60
Ejemplo 16	>60	>60
Ejemplo 17	>60	>60
Ejemplo 18	>60	7
Ejemplo 19	>60	9
Ejemplo 20	>60	40
Ejemplo 21	>60	>60
Ejemplo 22	>60	8
Ejemplo 23	>60	14
Ejemplo 24	>60	33
Ejemplo 25	>60	6
Ejemplo 26	>60	44
Ejemplo 27	>60	>60
Ejemplo 28	>60	>60
Ejemplo 29	>60	>60
Ejemplo 30	>60	60
Ejemplo 31	>60	47
Ejemplo 31	>60	35
Ejemplo 31*	>60	41
Ejemplo 32	>60	14
Ejemplo 32	>60	13
Ejemplo 32*	>60	13,5
Ejemplo 33	>60	12
Ejemplo 33	>60	13
Ejemplo 33*	>60	12,5
Ejemplo 34	>60	17

Ejemplo 34	>60	11
Ejemplo 34*	>60	14
Ejemplo 35	>60	8
Ejemplo 36	>60	42
Ejemplo 37	>60	>60
Ejemplo 38	>60	58
Ejemplo 39	>60	57
Ejemplo 40	>60	45
Ejemplo 41	>60	>60
Ejemplo 42	>60	>60
Ejemplo 43	>60	>60
Ejemplo 44	>60	>60
Ejemplo 45	>60	>60
Ejemplo 46	>60	>60
Ejemplo 47	>60	>60
Ejemplo 48	>60	>60
Ejemplo 49	>60	>60
Ejemplo 50	>60	>60
Ejemplo 51	>60	>60
Ejemplo 52	>60	>60

Un asterisco (*) representa el promedio de los datos obtenidos a partir de dos ejecuciones.

Unión al receptor AT1 y AT2

Los compuestos se evaluaron para la unión a los receptores recombinantes humanos AT2 y AT1, de acuerdo con el protocolo de Eurofins ITEM26 e ITEM24 mediante el uso de un ensayo de centelleo radiométrico.

Brevemente, para las mediciones de IC₅₀, la proteína recombinante se incubó durante 2-4 h a 37 °C con compuestos de prueba en la concentración 1, 10, 100 y 1000 nM para el receptor AT2 y 1 y 10 µM para el receptor AT1. Los valores Ki para el receptor AT2 se determinaron mediante el uso de una curva de respuesta de dosis de siete puntos. ¹²⁵I(sar1,Ile8)-AT-II se utilizó como un ligando para el receptor AT1 y ¹²⁵ICGP 42112A se utilizó como un ligando para el receptor AT2. El porcentaje de inhibición de la unión específica de control se calculó de acuerdo a 100 - (unión específica medida/unión específica de control) x 100.

	AT2 Ki [nM]	AT2 GraFit IC ₅₀ [nM]	AT1 IC ₅₀ [nM]
C21		2,5	14.000
C21		3,2	10.000
C21		5,1	18.000
C21		3,6	13.000
C21*		3,6	13.750
Ejemplo 1	2,12	4,2	12.500
Ejemplo 2	1,35	2,7	14.300
Ejemplo 3	2,4	4,79	14.300
Ejemplo 4	6,18	12,4	6.200
Ejemplo 5	14,1	28,2	1.900
Ejemplo 6	6,17	12,3	9.100
Ejemplo 6	3,48	6,96	3.500
Ejemplo 6*	4,83	9,63	6.300
Ejemplo 7	1,27	2,54	15.000
Ejemplo 8	2,92	5,85	2.200
Ejemplo 9	2,05	4,11	5.200
Ejemplo 10	1,50	3,00	3.300
Ejemplo 11	1,54	3,07	4.000
Ejemplo 12	2,08	4,17	1.700
Ejemplo 13	22,9	45,8	4.100
Ejemplo 14	2,60	5,20	2.700
Ejemplo 15		4,78	49.000
Ejemplo 15	2,63	5,27	
Ejemplo 15*		5,03	
Ejemplo 16		5,0	3.000
Ejemplo 16	2,08	4,16	
Ejemplo 16*		4,58	
Ejemplo 17		6,23	64.000
Ejemplo 17	2,61	5,22	
Ejemplo 17*		5,73	
Ejemplo 20	3,75	7,5	22.700
Ejemplo 21	1,35	2,7	9.900
Ejemplo 22	71	142	58.700

Ejemplo 23	0,32	0,64	19.100
Ejemplo 24	0,72	1,45	1.100
Ejemplo 25	75	150	34.500
Ejemplo 26	1,68	0,84	5.500
Ejemplo 27	0,31	0,61	20.000
Ejemplo 28	0,40	0,80	41.000
Ejemplo 29	0,45	0,90	23.400
Ejemplo 30	0,50	1,01	125.0000
Ejemplo 31	1,21	2,43	26.200
Ejemplo 31	1,84	3,68	18.700
Ejemplo 31*	1,53	3,06	22.450
Ejemplo 32	0,92	1,84	14.100
Ejemplo 32	0,92	1,84	8.500
Ejemplo 32*	0,92	1,84	11.300
Ejemplo 33	1,13	2,25	16.500
Ejemplo 33	7,18	14,4	10.800
Ejemplo 33*	4,16	8,33	13.650
Ejemplo 34	38,3	76,6	10.000
Ejemplo 34	24,5	49	7.700
Ejemplo 34*	31,4	62,8	8.850
Ejemplo 35	59,7	119	30.800
Ejemplo 36	5,99	12	59.100
Ejemplo 37	0,58	1,16	
Ejemplo 38	1,38	2,76	207.600
Ejemplo 39	1,04	2,08	51.300
Ejemplo 40	0,53	1,05	41.600
Ejemplo 41	1,95	3,9	60.500
Ejemplo 42	0,50	1,01	19.800
Ejemplo 43	0,30	0,60	7.000
Ejemplo 44		0,72	19.800
Ejemplo 45		<0,3 (0,22)	4.300
Ejemplo 46	0,33	0,65	4.400
Ejemplo 47		<0,3 (0,25)	4.900
Ejemplo 48	0,33	0,67	41.300

Ejemplo 49	0,68	1,36	6.700
Ejemplo 50	0,72	1,44	35.100
Ejemplo 51	0,64	1,28	13.900
Ejemplo 52	0,77	1,53	5.900
Ejemplo 53		<0,3 (0,25)	46.000

Un asterisco (*) representa el promedio de los datos obtenidos a partir de dos ejecuciones.

Inhibición de CYP

Los compuestos se evaluaron a 10 μ M por la inhibición de los isoformas P450 del citocromo principal (CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 y CYP3A4&5) mediante el uso de sustratos específicos de isoforma incubados con microsomas de hígado humano (protocolo Eurofins ITEMG232). Se utilizaron los siguientes sustratos; CYP1A fenacetina, CYP2B6 bupropión, CYP2C8 paclitaxel y amodiaquina, CYP2C9 diclofenaco, CYP2C19 omeprazol, CYP2D6 dextrometorfano, CYP3A midazolam y testosterona.

Al final de la incubación, la formación de metabolitos se monitoreó mediante HPLC-MS/MS como la respuesta de área máxima.

	CYP1A2 Inh %	CYP2B6 Inh %	CYP2C19 Inh %	CYP2C8 Inh %	CYP2C9 Inh %	CYP2D6 Inh %
C21	91	49	96	80	99	81
Ejemplo 1	85,4	19,5	37,2	87,8	60,5	14,1
Ejemplo 2	84,0	14,0	37,0	88,7	46,0	5,7
Ejemplo 3	-33,8	-0,5	36,9	89,2	4,0	17,2
Ejemplo 4	19,5	36,2	62,3	94,3	68,3	21,5
Ejemplo 5	19,2	56,5	70,1	92,1	72,9	44,5
Ejemplo 6	65,6	97,5	66,6	95,6	71,9	47,7
Ejemplo 6	36,2	-4,5	38,6	49,2	37,1	0,3
Ejemplo 7	45,9	38,9	41,0	78,0	41,3	15,0
Ejemplo 8	43,0	55,0	71,2	88,3	86,6	32,6
Ejemplo 9	48,6	30,4	35,8	91,6	73,1	16,4
Ejemplo 10	37,7	58,3	55,3	93,2	87,0	31,9
Ejemplo 11	14,3	48,0	47,5	89,6	82,0	20,0
Ejemplo 12	16,7	35,8	48,9	89,6	82,3	18,4
Ejemplo 13	19,8	30,4	52,1	71,3	50,9	17,6

Ejemplo 14	30,0	25,9	58,4	74,3	55,5	24,6
Ejemplo 18	9,7	40,4	87,8	59,7	90,8	16,4
Ejemplo 19	21,7	27,5	74,8	54,3	87,6	45,2
Ejemplo 20	10,7	12,5	48,0	40,9	69,0	20,1
Ejemplo 21	-6,4	37,9	60,2	59,1	76,8	6,8
Ejemplo 22	-1,1	20,5	85,7	58,1	94,7	4,0
Ejemplo 23	6,6	5,7	63,5	24,6	42,9	4,5
Ejemplo 24	-19,4	26,9	57,0	59,6	52,7	1,1
Ejemplo 25	-5,4	19,4	65,8	40,0	80,7	11,9
Ejemplo 26	10,3	16,9	46,5	9,9	66,4	44,1
Ejemplo 27	17,4	15,7	22,2	21,3	31,6	13,8
Ejemplo 28	22,2	40,8	65,0	41,6	31,1	14,2
Ejemplo 29	13,6	25,0	43,6	58,2	43,0	7,4
Ejemplo 30	60,2	38,4	95,7	62,4	98,0	50,9
Ejemplo 44	33	14	64	43	30	9
Ejemplo 45	54	16	65	64	20	13

	CYP3A4 midazolam Inh %	CYP3A4&5 testosterona Inh %
C21	95	94
Ejemplo 1	41,7	18,2
Ejemplo 2	36,0	3,3
Ejemplo 3	49,8	26,8
Ejemplo 4	33,8	1,5
Ejemplo 5	-11,4	56,0
Ejemplo 6	48,5	3,7
Ejemplo 6	28,2	22,4
Ejemplo 7	-12,5	3,7
Ejemplo 8	0,4	42,6
Ejemplo 9	7,7	-14,9
Ejemplo 10	32,1	-17,5
Ejemplo 11	16,1	-19,3
Ejemplo 12	14,6	-41,8
Ejemplo 13	-48,7	-2,8
Ejemplo 14	10,3	24,8

Ejemplo 18	98,4	97,9
Ejemplo 19	73,0	63,0
Ejemplo 20	47,5	28,1
Ejemplo 21	45,8	26,4
Ejemplo 22	98,2	97,0
Ejemplo 23	55,8	39,7
Ejemplo 24	36,0	47,5
Ejemplo 25	65,1	57,3
Ejemplo 26	48,7	34,9
Ejemplo 27	28,3	25,9
Ejemplo 28	34,8	37,4
Ejemplo 29	15,4	21,8
Ejemplo 30	94,0	92,2
Ejemplo 44	35	67
Ejemplo 45	15	62

Abreviaturas

En la presente se pueden usar las siguientes abreviaturas.

DCM	diclorometano
DMF	dimetilformamida
EtOAc	acetato de etilo
FCC	cromatografía en columna flash
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MW	microondas
NMR	resonancia magnética nuclear