

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 810**

51 Int. Cl.:

**A61P 11/00** (2006.01)

**C07D 239/69** (2006.01)

**C07D 515/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2020 PCT/US2020/026331**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2020 WO20206080**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2020 E 20722087 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2023 EP 3946595**

54 Título: **Agentes moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística**

30 Prioridad:

**03.04.2019 US 201962828699 P**

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

**14.05.2024**

73 Titular/es:

**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
(100.0%)  
50 Northern Avenue  
Boston, MA 02210, US**

72 Inventor/es:

**HADIDA RUAH, SARA SABINA;  
ISHIHARA, YOSHIHIRO;  
KRENITSKY, PAUL;  
MCCARTNEY, JASON;  
MELILLO, VITO;  
MILLER, MARK THOMAS;  
SILINA, ALINA;  
UY, JOHNNY y  
ZHOU, JINGLAN**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 968 810 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Agentes moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística

5 **[0001]** La presente solicitud reclama el beneficio de Solicitud provisional de EE.UU. N.º 62/828.699, depositada el 3 de abril de 2019

10 **[0002]** La divulgación proporciona moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), composiciones farmacéuticas que contienen los moduladores, métodos de tratamiento de la fibrosis quística (CF) y trastornos mediados por CFTR que comprenden la administración de los moduladores, y procesos para fabricar los moduladores.

15 **[0003]** La CF es una enfermedad genética recesiva que afecta aproximadamente a 70.000 niños y adultos en todo el mundo. A pesar de los avances en el tratamiento de la fibrosis quística, no existe cura.

20 **[0004]** En pacientes con CF, mutaciones en CFTR expresadas endógenamente en epitelios respiratorios conducen a una secreción apical reducida de aniones, causando un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La consiguiente disminución del transporte de aniones contribuye a una mayor acumulación de mucosidad en el pulmón y a las infecciones microbianas que la acompañan y que, en última instancia, causan la muerte en los pacientes con CF. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF suelen padecer problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, provocan la muerte. Además, la mayoría de los varones con CF son estériles, y la fertilidad se reduce entre las mujeres con CF.

25 **[0005]** El análisis de la secuencia del gen CFTR ha revelado una variedad de mutaciones causantes de enfermedades (Cutting, G. R. et al. (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. et al. (1990) Cell 61:863:870; and Kerem, B-S. et al. (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 2000 mutaciones en el gen de la fibrosis quística. Las mutaciones de la fibrosis quística figuran en la "Base de datos de mutaciones de la fibrosis quística", en <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>. La mutación más frecuente causante de la enfermedad es una delección de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos de CFTR y se conoce comúnmente como mutación *F508del*. Esta mutación se produce en aproximadamente el 90% de los casos de fibrosis quística y está asociada a una enfermedad grave.

35 **[0006]** La delección del residuo 508 en CFTR impide que la proteína nascente se pliegue correctamente. El resultado es la incapacidad de la proteína mutante para salir del retículo endoplásmico (ER) y pasar a la membrana plasmática. Como resultado, el número de canales CFTR para el transporte de aniones presentes en la membrana es mucho menor que el observado en las células que expresan CFTR de tipo salvaje, es decir, CFTR sin mutaciones. Además de un tráfico deficiente, la mutación provoca un cierre defectuoso del canal. Juntos, el número reducido de canales en la membrana y la compuerta defectuosa conducen a una reducción del transporte de aniones y fluidos a través de los epitelios. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Los canales defectuosos debido a la mutación *F508del* siguen siendo funcionales, aunque menos que los canales CFTR de tipo salvaje. (Dalemans et al. (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk and Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de *F508del*, otras mutaciones causantes de la enfermedad en CFTR que provocan un tráfico, una síntesis y/o una puerta del canal defectuosos podrían regularse al alza o a la baja para alterar la secreción de aniones y modificar la progresión y/o la gravedad de la enfermedad.

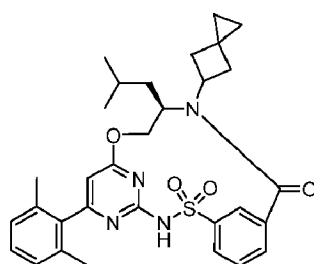
45 **[0007]** CFTR es un canal aniónico mediado por AMPc/ATP que se expresa en una variedad de tipos celulares, incluyendo células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo aniónico a través de la membrana, así como la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal del CFTR es fundamental para el mantenimiento del transporte de electrolitos en todo el organismo, incluidos los tejidos respiratorios y digestivos. La CFTR está compuesta por aproximadamente 1480 aminoácidos que codifican una proteína formada por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana están unidos por un gran dominio regulador (R) polar con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tráfico celular.

55 **[0008]** El transporte de cloruro tiene lugar por la actividad coordinada de ENaC y CFTR presentes en la membrana apical y la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  y los canales  $\text{Cl}^-$  expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que luego puede salir pasivamente de la célula a través de los canales de  $\text{Cl}^-$ , dando lugar a un transporte vectorial. La disposición del cotransportador  $\text{Na}^+/\text{2Cl}^-/\text{K}^+$ , la bomba  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$  y los canales de  $\text{K}^+$  de la membrana basolateral en la superficie basolateral y el CFTR en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro a través del CFTR en el lado luminal. Dado que el agua probablemente nunca se transporta de forma activa, su flujo a través de los epitelios depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo de sodio y cloruro.

60 **[0009]** Recientemente se han identificado varios compuestos moduladores del CFTR. Sin embargo, aún se necesitan compuestos que puedan tratar o reducir la gravedad de la CF y otras enfermedades mediadas por el CFTR, y en particular las formas más graves de estas enfermedades. El documento WO 2019/018395 se refiere a un compuesto y/o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) del mismo comprendidos en una composición farmacéutica y métodos de uso de la

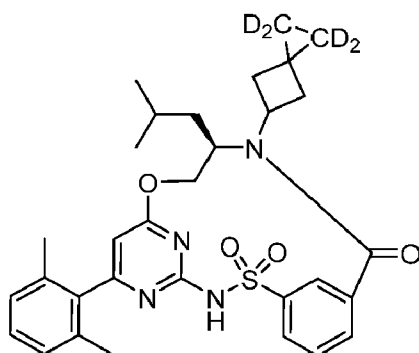
misma para tratar la fibrosis quística. El documento WO 2018/064632 se refiere a compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, derivados deuterados de cualquiera de los anteriores y metabolitos de cualquiera de los anteriores, así como composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, métodos para tratar la fibrosis quística usando los mismos y métodos para fabricar los mismos. El documento WO 2017/173274 se refiere a un compuesto o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR, como la fibrosis quística, así como a composiciones farmacéuticas, método de tratamiento y kits de los mismos. El documento WO 2016/057572 se refiere a un compuesto o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de enfermedades mediadas por CFTR, como la fibrosis quística, así como a composiciones farmacéuticas, método de tratamiento y kits de los mismos.

**[0010]** Así pues, un aspecto de la divulgación proporciona el compuesto modulador de CFTR (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto I) y sales farmacéuticamente aceptables y derivados deuterados de los mismos. Otro nombre para el Compuesto I es (R)-<sup>16</sup>-(2,6-dimetilfenil)-7-isobutil-6-(espiro[2.3]hexan-5-il)-9-oxa-3-tia-2,6-diaza-1(2,4)-pirimidina-4(1,3)-bencenacilonaphan-5-ona 3,3-dióxido. El compuesto I tiene la siguiente estructura:

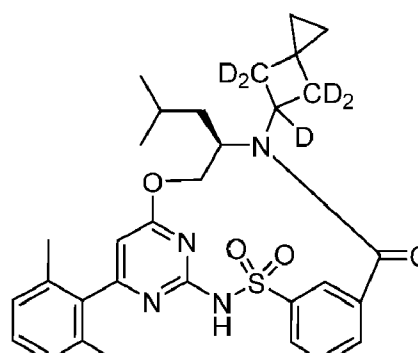


I.

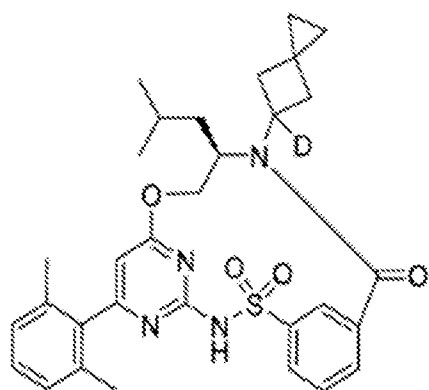
**[0011]** Los derivados deuterados ejemplares del Compuesto I incluyen los siguientes compuestos:



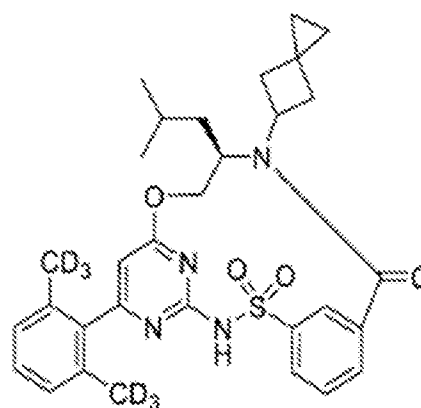
Ia,



Ib,



Ic



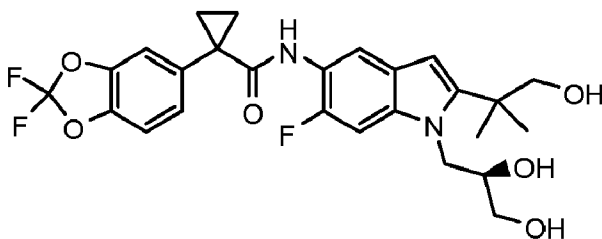
Id.

y

**[0012]** Las sales ejemplares del compuesto I y los derivados deuterados del compuesto I incluyen sales de potasio, sales de sodio y sales de calcio.

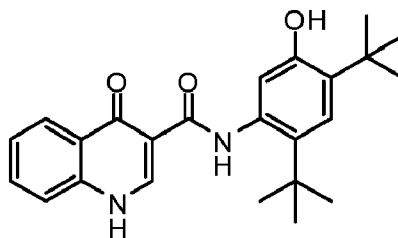
**[0013]** La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno del Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados. En algunas realizaciones, las composiciones pueden incluir además al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional y/o al menos un portador. También se divulgan métodos de tratamiento de la enfermedad CF mediada por CFTR, que comprenden la administración de al menos uno de los Compuestos I, derivados deuterados del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados. En algunas realizaciones, el método puede incluir opcionalmente la administración de uno o más principios activos farmacéuticos adicionales. En algunas realizaciones, los principios activos farmacéuticos adicionales son moduladores de CFTR. En algunas realizaciones, el modulador CFTR se elige entre potenciadores CFTR y correctores CFTR.

**[0014]** La divulgación también proporciona métodos para tratar la enfermedad CF mediada por CFTR, que comprenden administrar a un paciente que lo necesite al menos uno del Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, en combinación con uno o más de los compuestos seleccionados de (R)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxiopropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (Compuesto II):



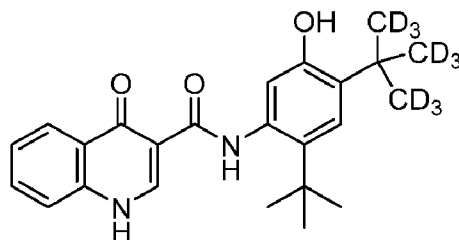
**II,**

N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida (Compuesto III):



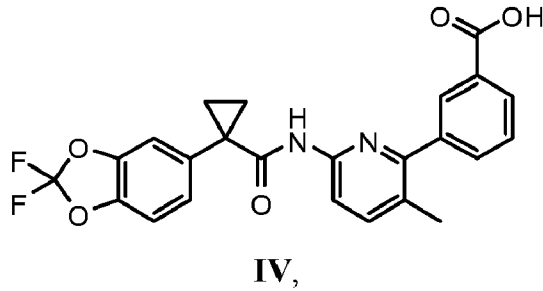
**III,**

N-(2-(terc-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida (Compuesto III-d):



**III-d,**

y ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (Compuesto IV):



y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos II, III, III-d y IV.

### Definiciones

15 **[0015]** Como se usa aquí, un "derivado deuterado" del Compuesto I se refiere a un compuesto que tiene la misma estructura química que el Compuesto I, pero con uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un átomo de deuterio.

20 **[0016]** Como se usa aquí, "mutaciones" puede referirse a mutaciones en el gen *CFTR* o en la proteína CFTR. Una "mutación del gen *CFTR*" se refiere a una mutación en el gen *CFTR*, y una "mutación de la proteína CFTR" se refiere a una mutación en la proteína CFTR. En general, un defecto o mutación genética, o un cambio en los nucleótidos de un gen, da lugar a una mutación en la proteína CFTR traducida a partir de ese gen, o a un desplazamiento de marco(s).

25 **[0017]** El término "F508del" hace referencia a una proteína CFTR mutante que carece del aminoácido fenilalanina en la posición 508.

**[0018]** Tal como se utiliza aquí, un paciente que es "homocigoto" para una mutación genética particular tiene la misma mutación en ambos alelos.

30 **[0019]** Como se utiliza aquí, un paciente que es "heterocigoto" para una mutación genética particular tiene esta mutación en un alelo, y una mutación diferente en el otro alelo.

35 **[0020]** Tal como se utiliza aquí, el término "modulador" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad de un compuesto biológico como una proteína. Por ejemplo, un modulador de CFTR es un compuesto que aumenta la actividad de CFTR. El aumento de la actividad resultante de un modulador de CFTR incluye, entre otros, compuestos que corrigen, potencian, estabilizan y/o amplifican CFTR.

40 **[0021]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "corrector de CFTR" se refiere a un compuesto que facilita el procesamiento y el tráfico de CFTR para aumentar la cantidad de CFTR en la superficie celular. Los compuestos I, II y IV, y sus sales farmacéuticamente aceptables y derivados deuterados son correctores de CFTR.

45 **[0022]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "potenciador de CFTR" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad de canal de la proteína CFTR localizada en la superficie celular, lo que da lugar a una mejora del transporte de iones. Los compuestos III y III-d son potenciadores de CFTR.

**[0023]** Tal como se utiliza aquí, el término "ingrediente farmacéutico activo" o "API" se refiere a un compuesto biológicamente activo.

50 **[0024]** Tal como se utiliza aquí, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una forma de sal de un compuesto de esta divulgación en la que la sal no es tóxica. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente divulgación incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. describen detalladamente las sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharm. Sci.

55 **[0025]** Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, por ejemplo, las descritas en S. M. Berge, et al. J. Pharm. Sci. Por ejemplo, la Tabla 1 de dicho artículo proporciona las siguientes sales farmacéuticamente aceptables:

Tabla 1. Sales farmacéuticamente aceptables

5	Acetato	Yoduro	Benzatina
	Bencenosulfonato	Isetionato	Cloroprocaina
	Benzoato	Lactato	Colina
10	Bicarbonato	Lactobionato	Dietanolamina
	Bitartrato	Malato	Etilendiamina
15	Bromuro	Maleato	Meglumina
	Edetato de calcio	Mandelato	Procaina
20	Camsilato	Mesilato	Aluminio
	Carbonato	Metilbromuro	Calcio
	Cloruro	Metilnitrato	Litio
25	Citrato	Metilsulfato	Magnesio
	Diclorhidrato	Mucato	Potasio
30	Edetato	Napsilato	Sodio
	Edisilato	Nitrato	Cinc
35	Estoiato	Pamoato (embonato)	
	Esilato	Pantotenato	
40	Fumarato	Fosfato/Difosfato	
	Gluceptato	Poligalacturonato	
45	Glucorato	Salicilato	
	Glutamato	Estearato	
	Glicilarsanilato	Subacetato	
50	Hexilresorcinato	Succinato	
	Hidrabamina	Sulfato	
55	Bromhidrato	Tanato	
	Clorhidrato	Tartrato	
60	Hidroxinaftoato	Teocisto	
		Trietyoduro	

65 [0026] Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos apropiados incluyen: sales formadas con ácidos inorgánicos, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido

perclórico; sales formadas con ácidos orgánicos, como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico; y sales formadas mediante otros métodos utilizados en la técnica, como el intercambio iónico. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato y sales de valerato. Ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N<sup>+</sup>(alquiloC<sub>1-4</sub>)<sub>4</sub>. Esta divulgación también contempla la cuaternización de cualquier grupo básico que contenga nitrógeno de los compuestos aquí divulgados. Ejemplos adecuados no limitantes de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen cationes de amonio, amonio cuaternario y amina formados con contraiones como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Otros ejemplos adecuados, no limitantes, de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de besilato y glucosamina.

[0027] Tal como se utiliza aquí, el término "amorfo" se refiere a un material sólido que no tiene un orden de largo alcance en la posición de sus moléculas. Los sólidos amorfos son, en general, líquidos sobreenfriados en los que las moléculas están dispuestas de forma aleatoria, de modo que no existe una disposición bien definida, por ejemplo, un empaquetamiento molecular, ni un orden de largo alcance. Los sólidos amorfos suelen ser isotrópicos, es decir, presentan propiedades similares en todas las direcciones y no tienen puntos de fusión definidos. Por ejemplo, un material amorfo es un material sólido que no tiene picos cristalinos característicos en su patrón de difracción de rayos X (XRPD) (es decir, no es cristalino según lo determinado por XRPD). En su lugar, aparecen uno o varios picos anchos (por ejemplo, halos) en su patrón XRPD. Los picos anchos son característicos de un sólido amorfo. Véase, US 2004/0006237 para una comparación de XRPD de un material amorfo y un material cristalino.

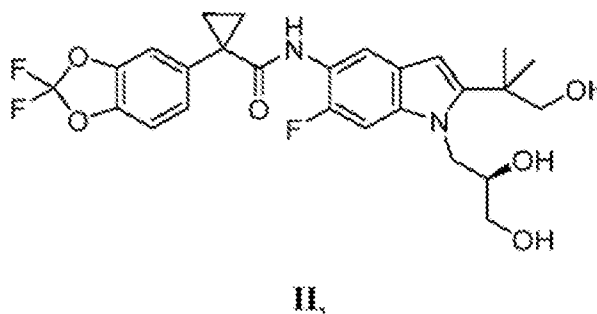
[0028] Los términos "paciente" y "sujeto" se utilizan indistintamente y se refieren a un animal, incluidos los seres humanos.

[0029] Los términos "dosis eficaz" y "cantidad eficaz" se utilizan indistintamente en el presente documento y se refieren a la cantidad de un compuesto que produce el efecto deseado para el que se administra (p. ej., mejora de la fibrosis quística o de un síntoma de la fibrosis quística, o disminución de la gravedad de la fibrosis quística o de un síntoma de la fibrosis quística). La cantidad exacta de una dosis eficaz dependerá de la finalidad del tratamiento y podrá determinarla un experto en la materia utilizando técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

[0030] Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y similares se refieren generalmente a la mejora de la fibrosis quística o de sus síntomas o a la disminución de la gravedad de la fibrosis quística o de sus síntomas, o a un retraso en la aparición de la fibrosis quística o de sus síntomas en un sujeto. "Tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, incluye, pero no se limita a, lo siguiente: aumento del crecimiento del sujeto, aumento de peso, reducción de la mucosidad en los pulmones, mejora de la función pancreática y/o hepática, reducción de las infecciones torácicas y/o reducción de la tos o de la dificultad para respirar. La mejora o disminución de la gravedad de cualquiera de estos síntomas puede evaluarse fácilmente según los métodos y técnicas estándar conocidos en la técnica.

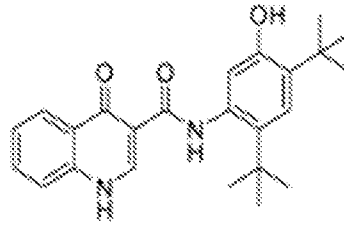
[0031] Como se usa aquí, el término "en combinación con", cuando se refiere a dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos adicionales, significa la administración de dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos al paciente antes de, concurrentemente con, o subsecuentemente entre sí. En algunas realizaciones, los métodos de la divulgación emplean la administración a un paciente que lo necesite de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, y opcionalmente pueden emplear la administración de al menos un compuesto seleccionado entre:

Compuesto II:



compuesto III:

5



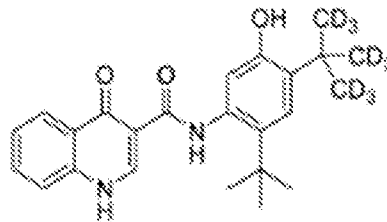
III,

10

15

compuesto III-d:

20



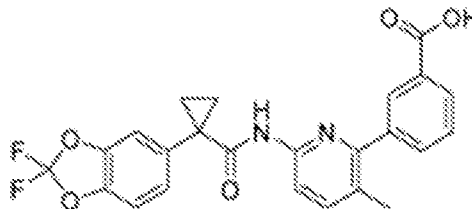
III-d y

25

30

compuesto IV:

35



IV,

40

45 y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos II, III, III-d y IV.

[0032] El compuesto I, los derivados deuterados del compuesto I y las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto I o sus derivados deuterados pueden administrarse independientemente una vez al día, dos veces al día o tres veces al día, opcionalmente en combinación con uno o más de los compuestos II, III, III-d y IV, y las sales y derivados deuterados farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, se administra una vez al día. En algunas realizaciones, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, se administra dos veces al día, opcionalmente en combinación con uno o más de los Compuestos II, III, III-d, IV, y sales farmacéuticamente aceptables y derivados deuterados de los mismos.

55

[0033] Una persona con conocimientos ordinarios en la materia reconocería que, cuando se divulga una cantidad de "un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo", la cantidad de la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es la cantidad equivalente a la concentración de la base libre del compuesto. Cabe señalar que las cantidades divulgadas de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables en el presente documento se basan en su forma de base libre. Por ejemplo, "10 mg de al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I y sus sales farmacéuticamente aceptables" incluye 10 mg del Compuesto I y una concentración de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I equivalente a 10 mg del Compuesto I.

60

[0034] En algunas realizaciones, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, se administra en

65

combinación con al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II, derivados deuterados del Compuesto II, o sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto II o sus derivados deuterados.

5 **[0035]** En algunas realizaciones, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III, derivados deuterados del Compuesto III, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto III o sus derivados deuterados. En algunas realizaciones, el derivado deuterado del compuesto III es el compuesto III-d.

10 **[0036]** En algunas realizaciones, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV, derivados deuterados del Compuesto IV, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto IV o sus derivados deuterados.

15 **[0037]** En algunas realizaciones, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, se administra en combinación con el Compuesto II o una sal o derivado deuterado farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III, derivados deuterados del Compuesto III o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. En algunas realizaciones, el derivado deuterado del compuesto III es el compuesto III-d.

20 **[0038]** En algunas realizaciones, al menos un compuesto elegido del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido del Compuesto III, derivados deuterados del Compuesto III, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un compuesto elegido del Compuesto IV, derivados deuterados del Compuesto IV, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, el derivado deuterado del compuesto III es el compuesto III-d.

25 **[0039]** Cualquiera de los Compuestos I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, junto con uno o más de los Compuestos II, III, III-d, y IV, y sus derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden combinarse en una única composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Dichas composiciones farmacéuticas pueden administrarse una vez al día o varias veces al día, por ejemplo dos veces al día. En algunas realizaciones, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

30 **[0040]** En algunas realizaciones, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II, derivados deuterados del Compuesto II, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

35 **[0041]** En algunas realizaciones, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III, derivados deuterados del Compuesto III, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, el derivado deuterado del compuesto III es el compuesto III-d.

40 **[0042]** En algunas realizaciones, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, al menos un compuesto elegido entre el Compuesto IV, derivados deuterados del Compuesto IV, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

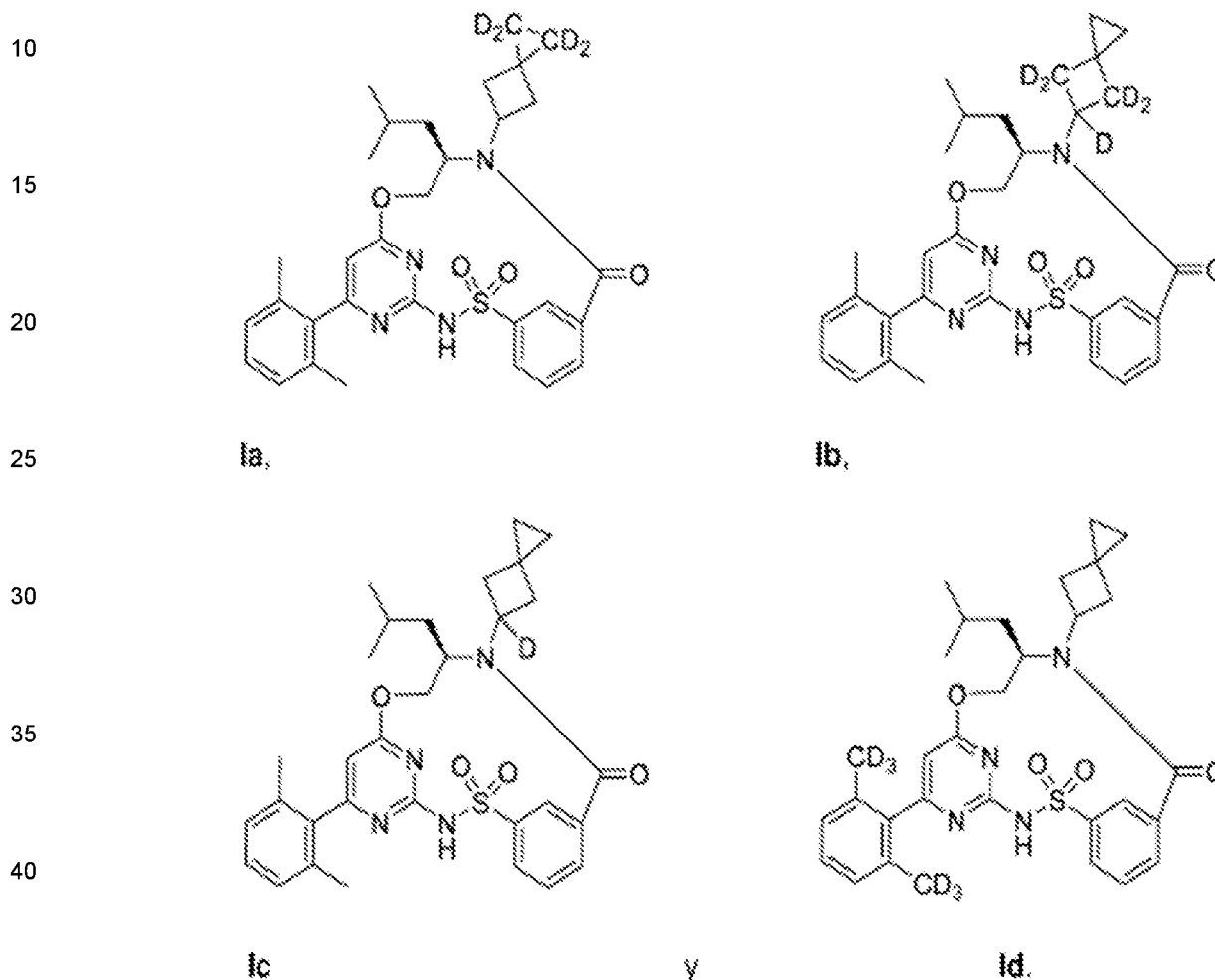
45 **[0043]** En algunas realizaciones, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende a) al menos un compuesto elegido entre el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, b) al menos un compuesto elegido entre el Compuesto II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, c) al menos un compuesto elegido entre el Compuesto III, Compuesto III-d, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y d) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

50 **[0044]** En algunas realizaciones, la divulgación presenta una composición farmacéutica que comprende a) al menos el Compuesto I, derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, b) al menos un compuesto elegido del Compuesto III, Compuesto III-d, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, c) al menos un compuesto elegido del Compuesto IV y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y d) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

55 **[0045]** En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente o a lo largo de esta especificación, la sal farmacéutica

del Compuesto I puede ser una sal potásica. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente o a lo largo de esta especificación, la sal farmacéutica del Compuesto I puede ser una sal sódica. En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente o a lo largo de esta especificación, la sal farmacéutica del Compuesto I puede ser una sal cálcica.

5 **[0046]** En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente o a lo largo de la especificación, el derivado deuterado del Compuesto I puede seleccionarse entre:



50 **[0047]** En algunas realizaciones, el derivado deuterado del Compuesto I es el Compuesto la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el derivado deuterado del compuesto I es el compuesto lb o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el derivado deuterado del compuesto I es el compuesto lc o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el derivado deuterado del compuesto I es el compuesto ld o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 **[0048]** Cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente puede comprender al menos un principio activo farmacéutico adicional. En algunas realizaciones, el al menos un principio activo farmacéutico adicional es un modulador de CFTR. En algunas realizaciones, el al menos un principio activo farmacéutico adicional es un corrector de CFTR. En algunas realizaciones, el al menos un principio activo farmacéutico adicional es un potenciador de CFTR.

**[0049]** En algunas realizaciones, al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se selecciona entre agentes mucolíticos, broncodialadores, antibióticos, agentes antiinfecciosos y agentes antiinflamatorios.

60 **[0050]** Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticas aquí divulgadas pueden comprender al menos un portador farmacéuticamente aceptable. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable puede elegirse entre adyuvantes y vehículos. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable, tal como se utiliza en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes, otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión, auxiliares de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes, agentes emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos y lubricantes, tensioactivos, desintegrantes y cargas adecuados a la forma de dosificación particular deseada. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy,

Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York divulgan diversos portadores utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier portador convencional sea incompatible con los compuestos de la presente divulgación, como por ejemplo produciendo cualquier efecto biológico indeseable o interactuando de otro modo de manera perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéutica, su uso se contempla dentro del alcance de la presente divulgación. Ejemplos no limitativos de soportes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, entre otros, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas (como albúmina sérica humana), sustancias tampón (como fosfatos, glicina, ácido sórbico y sorbato potásico), mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos (como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico y sales de zinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, grasa de lana, azúcares (como lactosa, glucosa y sacarosa), almidones (como almidón de maíz y fécula de patata), celulosa y sus derivados (como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes (como manteca de cacao y ceras para supositorios), aceites (como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), glicoles (como propilenglicol y polietilenglicol), ésteres (como oleato de etilo y laurato de etilo), agar, agentes tamponadores (como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio), ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, fosfato de potasio y fosfato de potasio alcohol etílico, soluciones tampón de fosfato, lubricantes compatibles no tóxicos (como estearato de magnesio), tensioactivos (como laurilsulfato de sodio), colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, edulcorantes, aromatizantes, perfumantes, conservantes y antioxidantes.

**[0051]** También se apreciará que una composición farmacéutica de la presente divulgación, incluida una composición farmacéutica que comprende cualquiera de las combinaciones descritas anteriormente, puede emplearse en terapias combinadas; es decir, las composiciones pueden administrarse simultáneamente con, antes de o después de al menos un principio(s) farmacéutico(s) activo(s) o procedimiento(s) médico(s). Las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto I, los derivados deuterados del Compuesto I y las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, y que opcionalmente incluyen cualquiera de las combinaciones descritas anteriormente, pueden utilizarse para tratar la CF.

**[0052]** Puede utilizarse cualquier composición farmacéutica adecuada conocida en la técnica para el Compuesto I, los derivados deuterados del Compuesto I y las sales farmacéuticamente aceptables del Compuesto I o sus derivados deuterados, el Compuesto II, el Compuesto III, el Compuesto III-d, el Compuesto IV y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Algunas composiciones farmacéuticas ejemplares para el Compuesto II y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos WO 2011/119984 , WO 2014/014841 y WO 2015/160787 . Algunas composiciones farmacéuticas ejemplares para el Compuesto III y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos WO 2007/134279 , WO 2010/019239 , WO 2011/019413 , WO 2012/027731 , y WO 2013/130669 . Algunas composiciones farmacéuticas ejemplares para el Compuesto III-d y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en los documentos WO 2017/053455 y WO 2018/080591 . Algunas composiciones farmacéuticas ejemplares para el Compuesto IV y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos WO 2010/037066 , WO 2011/127241 , WO 2013/112804 y WO 2014/071122 .

**[0053]** En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas son comprimidos. En algunas realizaciones, los comprimidos son adecuados para la administración oral.

**[0054]** Estas combinaciones son útiles para tratar la CF causada por una mutación en el gen CFTR.

**[0055]** Una mutación CFTR puede afectar a la cantidad CFTR, es decir, al número de canales CFTR en la superficie celular, o puede afectar a la función CFTR, es decir, a la capacidad funcional de cada canal para abrirse y transportar iones. Las mutaciones que afectan a la cantidad de CFTR incluyen mutaciones que causan una síntesis defectuosa (defecto de clase I), mutaciones que causan un procesamiento y tráfico defectuosos (defecto de clase II), mutaciones que causan una síntesis reducida de CFTR (defecto de clase V) y mutaciones que reducen la estabilidad superficial de CFTR (defecto de clase VI). Las mutaciones que afectan a la función CFTR incluyen mutaciones que causan una compuerta defectuosa (defecto de clase III) y mutaciones que causan una conductancia defectuosa (defecto de clase IV). Algunas mutaciones CFTR presentan características de múltiples clases.

**[0056]** En algunas realizaciones, se divulgan en el presente documento métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la CF en un paciente que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un análogo deuterado de cualquiera de los anteriores; o una composición farmacéutica de la presente divulgación a un paciente, tal como un humano, en el que el paciente tiene CF. En algunas realizaciones, el paciente tiene un genotipo F508del/función mínima (MF), un genotipo F508del/F508del (homocigoto para la mutación F508del), un genotipo F508del/gating o un genotipo F508del/función residual (RF). En algunas realizaciones, el paciente es heterocigoto para la mutación F508del.

**[0057]** Tal como se utiliza en el presente documento, las "mutaciones de función mínima (MF)" se refieren a mutaciones del gen CFTR asociadas con una función CFTR mínima (proteína CFTR poco o nada funcional) e incluyen, por ejemplo,

mutaciones asociadas con defectos graves en la capacidad del canal CFTR para abrirse y cerrarse (conocidas como compuerta de canal defectuosa o "mutaciones de compuerta"); mutaciones asociadas con defectos graves en el procesamiento celular de CFTR y su entrega a la superficie celular; mutaciones asociadas con la ausencia (o mínima) síntesis de CFTR; y mutaciones asociadas con defectos graves en la conductancia del canal.

**[0058]** En algunas realizaciones, el paciente tiene una mutación F508del en un alelo y una mutación en el otro alelo seleccionada de la Tabla 2.

**Tabla 2. Mutaciones CFTR**

Mutación				
G2X	L216X	Q525X	R792X	E1104X
S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
W19X	Y275X	G550X	W882X	R1155X
G27X	C278X	Q552X	W846X	R1182X
Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1195X
W57X	G330X	E565X	R851X	W1204X
E60X	W401X	G673X	Q880X	L1254X
R75X	Q414X	Q885X	S912X	S1255X
L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
E185X	W496X	R754X	W1096X	Q1382X
W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2822+1G→A	3121-1G→A
296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3600-2A→G
296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
405+1G→A	1248-1G→A	1811+1.6kbA→G	{G979R}	3850-1G→A
405+2A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
408-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
711+1G→T		1898+1G→C		
182delT	1078delT	1877delTA	2711delT	3737delA
200insA	1118delA	1782delA	2732insA	3791delC
306delTAGA	1138insG	1824delA	2809insG	3821delT
385-386insT	1154insTC	1833delT	2806insAG	3878delA
394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
444delA	1259insA	2183AA→G	3007delG	4016insT
457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
849delG	1548delG	2585delT	3348insT	4326delTC
935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
CFTRdele1 CFTRdele2		CFTRdele16-17b	1461insA 1924del7	
		CFTRdele17a,17b		
CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
CFTRdele2-4		CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA	
CFTRdele3-10,14b-16		CFTRdele19-21	2372del8	
CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11	
CFTRdele4-11		CFTRdele22-24	2991del32	
CFTR50kdel		CFTRdele22,23	3067ins4	
CFTRdup8b-10		124del23bp	4010del4	
CFTRdele11		802del14	4209TGTT→AA	

(Continuación)

Mutación			
5	CFTRdele13,14a	R52del22	
	CFTRdele14b-17b	G91del5	
	A48D	V529F	Y868D N1303K
	G85E	A559T	L1065P
10	R247P	R560T	R1066C
	L467P	R560S	L1077P
	I507del	A581E	M1101K

15 **[0059]** En algunas realizaciones, las composiciones aquí divulgadas son útiles para tratar o disminuir la gravedad de la CF en pacientes con ciertos genotipos que exhiben actividad CFTR residual.

20 **[0060]** En algunas realizaciones, las composiciones aquí divulgadas son útiles para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la CF en pacientes dentro de ciertos fenotipos clínicos, por ejemplo, un fenotipo clínico de leve a moderado que típicamente se correlaciona con la cantidad de actividad CFTR residual en la membrana apical de los epitelios. Entre estos fenotipos se incluyen los pacientes que presentan suficiencia pancreática.

25 **[0061]** En algunas realizaciones, las composiciones aquí divulgadas son útiles para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente a pacientes diagnosticados con suficiencia pancreática, pancreatitis idiopática y ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, o enfermedad pulmonar leve, en la que el paciente presenta actividad CFTR residual.

30 **[0062]** En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a un método para aumentar o inducir la actividad del canal aniónico *in vitro* o *in vivo*, que comprende el contacto del canal con una composición divulgada en el presente documento. En algunas realizaciones, el canal aniónico es un canal de cloruro o un canal de bicarbonato. En algunas realizaciones, el canal aniónico es un canal de cloruro.

35 **[0063]** La cantidad exacta de una composición farmacéutica requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad y condición general del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de esta divulgación pueden formularse en forma de unidades de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosis. La expresión "forma de unidad de dosificación", tal como se utiliza aquí, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiado para el paciente a tratar. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y composiciones de esta divulgación será decidido por el médico tratante dentro del ámbito del buen juicio médico. La dosis efectiva específica para cualquier paciente u organismo dependerá de una variedad de factores, incluyendo el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

45 **[0064]** En algunas realizaciones, la divulgación también se dirige a métodos de tratamiento que utilizan derivados marcados con isótopos de los compuestos mencionados anteriormente, que tienen las mismas estructuras que las divulgadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos en el mismo han sido sustituidos por un átomo o átomos que tienen una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o número de masa del átomo que normalmente se produce de forma natural (marcado con isótopos). Ejemplos de isótopos comercialmente disponibles y adecuados para la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

55 **[0065]** Los compuestos y sales marcados con isótopos pueden utilizarse de varias formas beneficiosas. Pueden ser adecuados para medicamentos y/o diversos tipos de ensayos, como los ensayos de distribución tisular de sustratos. Por ejemplo, los compuestos marcados con tritio ( $^3\text{H}$ ) y/o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ) son especialmente útiles para diversos tipos de ensayos, como los de distribución tisular de sustratos, debido a su preparación relativamente sencilla y a su excelente detectabilidad. Por ejemplo, los marcados con deuterio ( $^2\text{H}$ ) son terapéuticamente útiles y presentan ventajas terapéuticas potenciales sobre los compuestos no marcados con  $^2\text{H}$ . En general, los compuestos y sales marcados con deuterio ( $^2\text{H}$ ) pueden tener una mayor estabilidad metabólica en comparación con los que no están marcados con isótopos debido al efecto isotópico cinético que se describe a continuación. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en un aumento de la semivida *in vivo* o en dosis más bajas, que podrían ser las deseadas. Los compuestos y sales marcados con isótopos pueden prepararse normalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y en la descripción correspondiente, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación del presente texto, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

65 **[0066]** En algunas realizaciones, los compuestos y sales marcados con isótopos están marcados con deuterio (marcado

con ( $^2\text{H}$ )). En algunas realizaciones específicas, los compuestos y sales marcados con isótopos están marcados con deuterio, en los que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos por deuterio. En las estructuras químicas, el deuterio se representa como " $^2\text{H}$ " o "D."

5 **[0067]** Los compuestos y sales marcados con deuterio pueden manipular el metabolismo oxidativo del compuesto mediante el efecto cinético isotópico primario. El efecto cinético isotópico primario es un cambio en la velocidad de una  
 10 reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez está causado por el cambio en las energías del estado fundamental necesarias para la formación de enlaces covalentes tras este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado suele dar lugar a una disminución de la energía de estado fundamental para un  
 15 enlace químico y, por tanto, provoca una reducción de la velocidad de ruptura del enlace. Si la rotura del enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de ensilladura a lo largo de la coordenada de una reacción multiproducto, las relaciones de distribución de los productos pueden alterarse sustancialmente. A modo de explicación: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias de velocidad de  $k_M/k_D = 2-7$  son típicas. Para más información, véase S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417; and T.G. Gant "Using deuterium in drug discovery: leaving the label in the drug" J. Med. Chem. 2014, 57, 3595-3611.

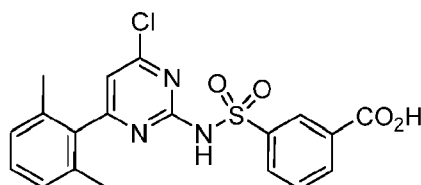
20 **[0068]** En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular se entiende que representa cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

25 **[0069]** La concentración del isótopo o isótopos (por ejemplo, deuterio) incorporados en los compuestos y sales marcados isotópicamente de la divulgación puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se utiliza aquí, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico. En algunas realizaciones, si un sustituyente en un compuesto de la divulgación se denota deuterio, dicho compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

35 **[0070]** Al descubrir y desarrollar agentes terapéuticos, el experto en la materia intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos conservando las propiedades *in vitro* deseables. Puede ser razonable suponer que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos deficientes son susceptibles al metabolismo oxidativo.

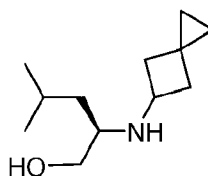
40 **[0071]** Un experto en la materia comprendería que la deuteración de una o más posiciones metabólicamente lábiles en un compuesto o metabolito activo puede conducir a la mejora de una o más propiedades DMPK superiores manteniendo la actividad biológica, en comparación con los análogos de hidrógeno correspondientes. La propiedad o propiedades DMPK superiores pueden repercutir en la exposición, la semivida, el aclaramiento, el metabolismo y/o incluso los requisitos alimentarios para una absorción óptima del medicamento. La deuteración también puede cambiar el metabolismo en otras posiciones no deuteradas del compuesto deuterado.

45 **[0072]** La divulgación proporciona un proceso para preparar el Compuesto I, que comprende hacer reaccionar el compuesto **8**:



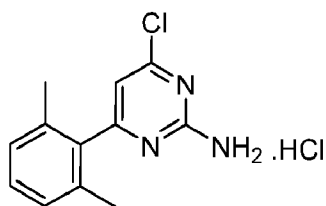
55 **8**

60 con el compuesto **3**:



**3**



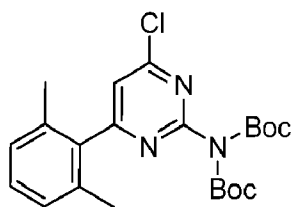


7·HCl

10 con una base para producir el compuesto 7.

15 [0084] En algunas realizaciones, la base es hidróxido de sodio.

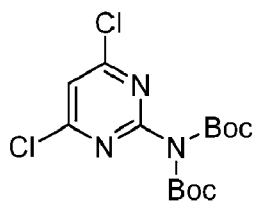
[0085] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto 7·HCl, que comprende hacer reaccionar el compuesto 6:



6

25 con HCl para producir el compuesto 7·HCl.

30 [0086] La disyuntiva proporciona además un proceso para preparar el compuesto 6, que comprende hacer reaccionar el compuesto 5:



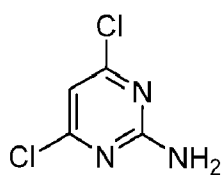
5

40 con ácido 2,6-dimetilfenilborónico, un catalizador de metal de transición y base para producir el compuesto 6.

45 [0087] En algunas realizaciones, el catalizador de metal de transición es Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.

50 [0088] En algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio.

[0089] La disyuntiva proporciona además un proceso para preparar el compuesto 5, que comprende hacer reaccionar el compuesto 4:

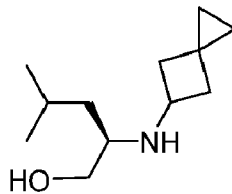


4

60 con Boc<sub>2</sub>O y una base para producir el compuesto 5.

[0090] En algunas realizaciones, la base es DMAP.

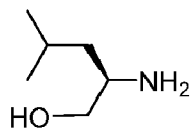
[0091] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **3**:



**3,**

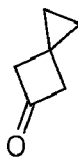
que comprende:

a) haciendo reaccionar el compuesto **1**:



**1**

con el compuesto **2**:

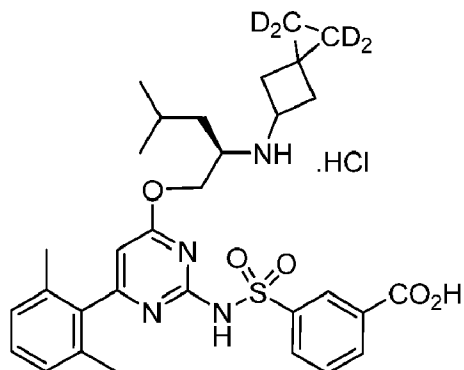


**2**

y un agente reductor para producir el compuesto **3**.

[0092] En algunas realizaciones, el agente reductor es  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

[0093] La divulgación proporciona un proceso para preparar el Compuesto **1a**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **20**:



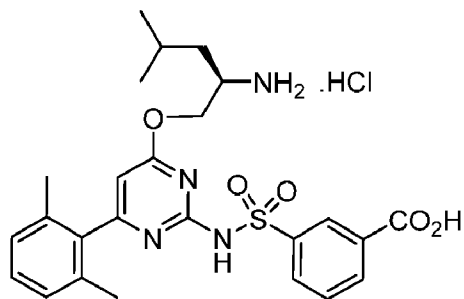
**20**

con una base y un agente de acoplamiento para producir el compuesto **1a**.

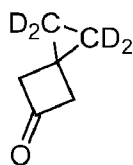
[0094] En algunas realizaciones, la base es DIEA.

[0095] En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es HATU.

[0096] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **20**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **19**:

**19**

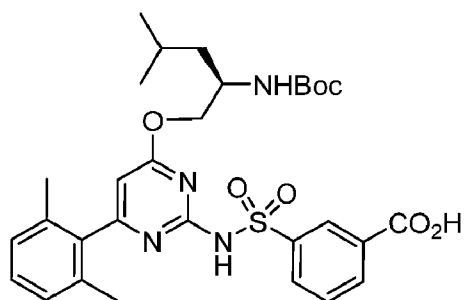
y el compuesto **17**:

**17**

con un agente reductor para producir el compuesto **20**.

[0097] En algunas realizaciones, el agente reductor es NaBH(OAc)<sub>3</sub>.

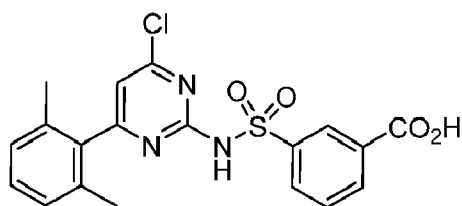
[0098] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **19**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **18**:

**18**

con HCl para producir el compuesto **19**.

[0099] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **18**, que comprende:

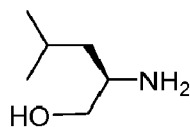
- a) hacer reaccionar el compuesto **8**:

**8**

10

con el compuesto **1**:

15

**1**

20

y una base y

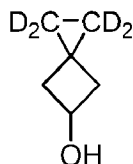
25

b) hacer reaccionar el producto de la etapa a) con  $\text{Boc}_2\text{O}$  para producir el compuesto **18**.

**[0100]** En algunas realizaciones, la base es *tert*-butóxido sódico.

**[0101]** La divulgación proporciona un proceso para preparar el compuesto **17**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **16**:

35

**16**

40

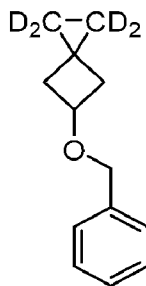
con un oxidante para producir el compuesto **17**.

**[0102]** En algunas realizaciones, el oxidante es  $\text{CrO}_3$ /piridina.

45

**[0103]** La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **16**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **15**:

50

**15**

55

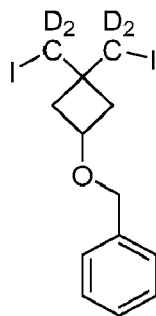
60

con  $\text{H}_2$  y un catalizador de metal de transición para producir el compuesto **16**.

65

**[0104]** En algunas realizaciones, el catalizador de metal de transición es paladio sobre carbono.

**[0105]** La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **15**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **14**:

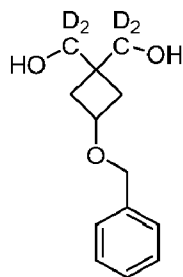
**14**

20 con un agente reductor para producir el compuesto **15**.

**[0106]** En algunas realizaciones, el agente reductor es Zn.

25 **[0107]** La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **14**, que comprende

a) haciendo reaccionar el compuesto **13**:

**13**

con un cloruro de sulfonilo y una base, y

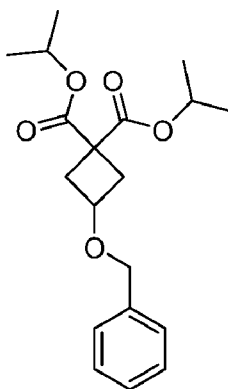
45 b) hacer reaccionar el producto de la etapa a) con una fuente de yoduro para producir el compuesto **14**.

**[0108]** En algunas realizaciones, el cloruro de sulfonilo es cloruro de metanosulfonilo.

**[0109]** En algunas realizaciones, la fuente de yoduro es yoduro sódico.

50 **[0110]** La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **13**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **12**:

55



12

20

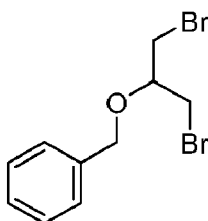
con un agente reductor para producir el compuesto 13.

25

[0111] En algunas realizaciones, el agente reductor es  $\text{LiAlD}_4$ .

[0112] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto 12, que comprende hacer reaccionar el compuesto 11:

30



35

11

40

con un dialquilmalonato y una base para producir el compuesto 12.

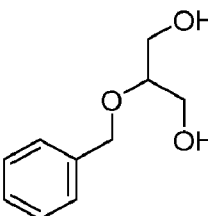
[0113] En algunas realizaciones, el dialquilmalonato es propanodioato de diisopropilo.

45

[0114] En algunas realizaciones, la base es hidruro de sodio.

[0115] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto 11, que comprende convertir el compuesto 10:

50



55

10

60

en el compuesto 11.

[0116] En algunas realizaciones, la conversión del compuesto 10 en el compuesto 11 se lleva a cabo con  $\text{CBr}_4$  y  $\text{PPh}_3$ .

65

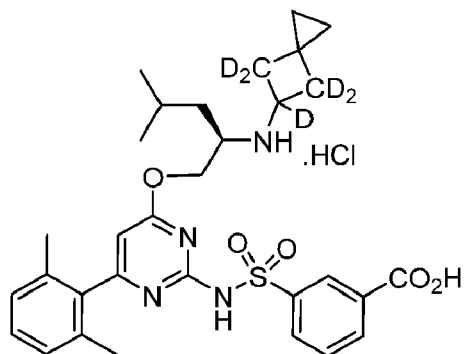
[0117] La divulgación proporciona un proceso para preparar el Compuesto 1b, que comprende hacer reaccionar el

compuesto **22**:

5

10

15

**22**

20

con una base y un agente de acoplamiento para producir el compuesto **1b**.

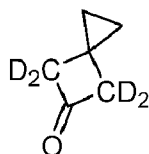
[0118] En algunas realizaciones, la base es DIEA.

[0119] En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es HATU.

25

[0120] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **22**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **19** con el compuesto **21**:

30



35

**21**

y un agente reductor para producir el compuesto **22**.

40

[0121] En algunas realizaciones, el agente reductor es NaBD<sub>3</sub>CN.

[0122] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **21**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **2** con una base y una fuente de deuterio para producir el compuesto **21**.

45

[0123] En algunas realizaciones, la base es carbonato potásico.

[0124] En algunas realizaciones, la fuente de deuterio es D<sub>2</sub>O.

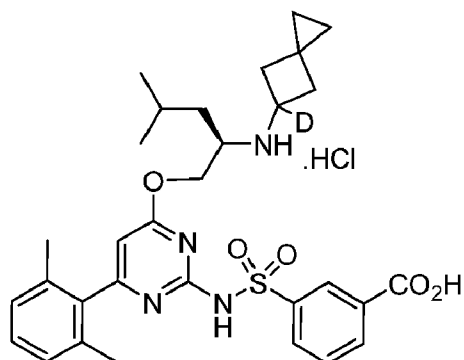
50

[0125] La divulgación proporciona un proceso para preparar el Compuesto **1c**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **23**:

55

60

65

**23**

con una base un agente de acoplamiento para producir el compuesto **1c**.

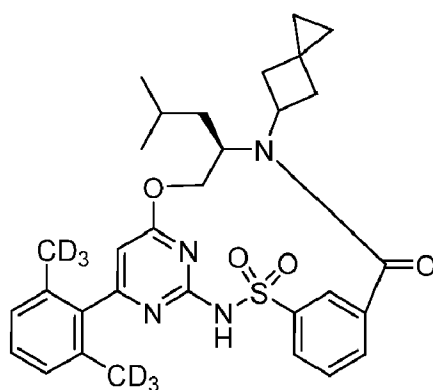
[0126] En algunas realizaciones, la base es DIEA.

[0127] En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es HATU.

[0128] La divulgación proporciona además un proceso para preparar **23**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **19** con el compuesto **2** y un agente reductor para producir el compuesto **23**.

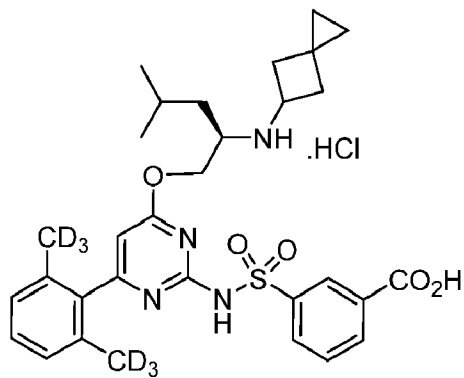
[0129] En algunas realizaciones, el agente reductor es NaBD<sub>3</sub>CN.

[0130] La divulgación proporciona un proceso para preparar el compuesto **1d**:



**1d**,

que comprende hacer reaccionar el compuesto **35**:



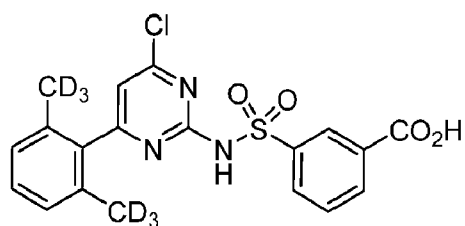
**35**

con una base y un agente de acoplamiento para producir el compuesto **1d**.

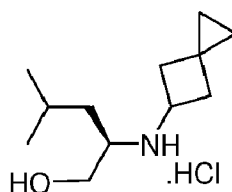
[0131] En algunas realizaciones, la base es DIEA.

[0132] En algunas realizaciones, el agente de acoplamiento es COMU.

[0133] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **35**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **34**:

**34**

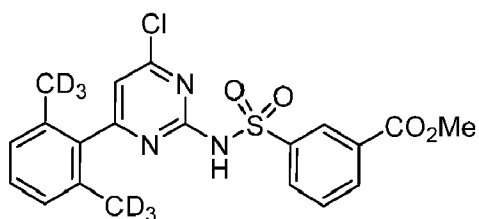
15 con compuesto **3-HCl**:

**3·HCl**

y una base para producir el compuesto **35**.

30 **[0134]** En algunas realizaciones, la base es *terc*-butóxido de sodio.

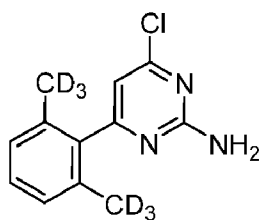
**[0135]** La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **34**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **33**:

**33**

45 con una base para producir el compuesto **34**.

**[0136]** En algunas realizaciones, la base es hidróxido de sodio.

50 **[0137]** La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **33**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **32**:

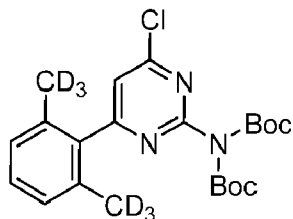
**32**

65 con 3-clorosulfonilbenzoato de metilo y una base para producir el compuesto **33**.

**[0138]** En algunas realizaciones, la base es *terc*-amóxido de litio.

[0139] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **32**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **31**:

5

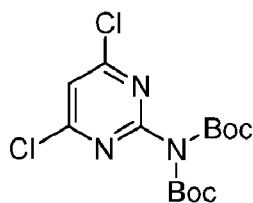
**31**

con un ácido para producir el compuesto **32**.

[0140] En algunas realizaciones, el ácido es HCl.

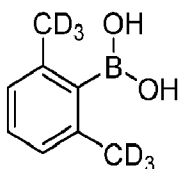
[0141] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **31**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **5**:

25

**5**

con el compuesto **30**:

40

**30**

45

y un catalizador de metal de transición y una base para producir el compuesto **31**.

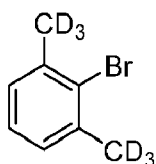
[0142] En algunas realizaciones, la base es carbonato de cesio.

[0143] En algunas realizaciones, el catalizador de metal de transición es Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>.

[0144] La divulgación proporciona además un proceso para preparar **30**, que comprende

a) convertir el compuesto **29**:

55

**29**

60

en el derivado de yoduro de aril magnesio,

b) hacer reaccionar el producto de la etapa a) con un borato de trialquilo, y

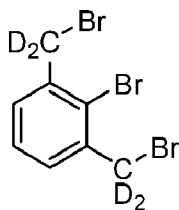
c) hacer reaccionar el producto de la etapa b) con un ácido para producir el compuesto **30**.

[0145] En algunas realizaciones, la etapa a) se lleva a cabo con Mg e I<sub>2</sub>.

5 [0146] En algunas realizaciones, el borato de trialquilo es borato de trimetilo.

[0147] En algunas realizaciones, el ácido es HCl.

10 [0148] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **29**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **28**:

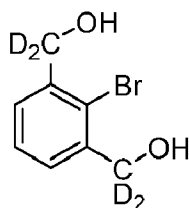


**28**

con un agente reductor para producir el compuesto **29**.

25 [0149] En algunas realizaciones, el agente reductor es LiAlD<sub>4</sub>.

[0150] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **28**, que comprende convertir el compuesto **27**:

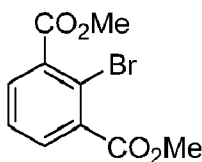


**27**

40 en el compuesto **28**.

[0151] En algunas realizaciones, la conversión del compuesto **27** en compuesto **28** se lleva a cabo con CBr<sub>4</sub> y PPh<sub>3</sub>.

45 [0152] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **27**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **26**:



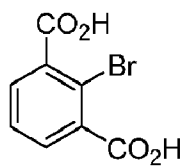
**26**

con un agente reductor para producir el compuesto **27**.

60 [0153] En algunas realizaciones, el agente reductor es LiAlD<sub>4</sub>.

[0154] La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **26**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **25**:

65



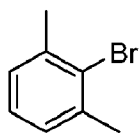
10 **25**

con una base y un agente alquilante para producir el compuesto **26**.

15 **[0155]** En algunas realizaciones, la base es carbonato potásico.

**[0156]** En algunas realizaciones, el agente alquilante es yodometano.

20 **[0157]** La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **25**, que comprende hacer reaccionar el compuesto **24**:



30 **24**

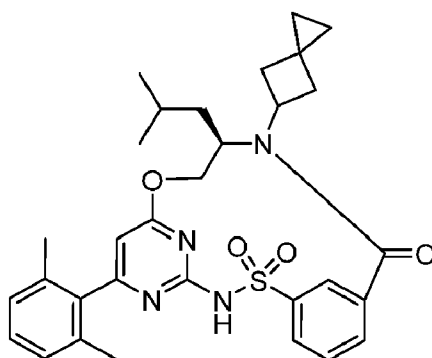
con un oxidante para producir el compuesto **25**.

**[0158]** En algunas realizaciones, el oxidante es permanganato potásico.

35 **[0159]** La divulgación proporciona además un proceso para preparar el compuesto **3-HCl**, que comprende tratar el compuesto **3** con HCl para producir el compuesto **3-HCl**.

**[0160]** Las realizaciones ejemplares de la divulgación incluyen:

40 1. Un compuesto seleccionado del Compuesto I:



50 **I,**

55 derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 2. El compuesto de la realización 1, en el que el compuesto es el Compuesto I.

3. El compuesto de la realización 1, en el que el derivado deuterado del compuesto I se selecciona de:

65

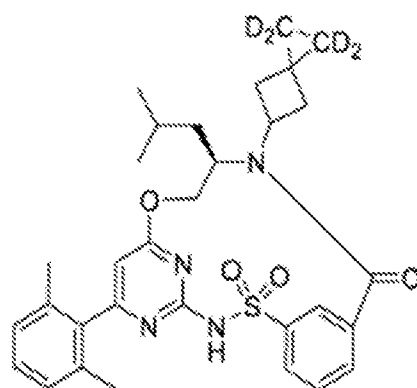
Compuesto **1a**:

5

10

15

20



**1a**,

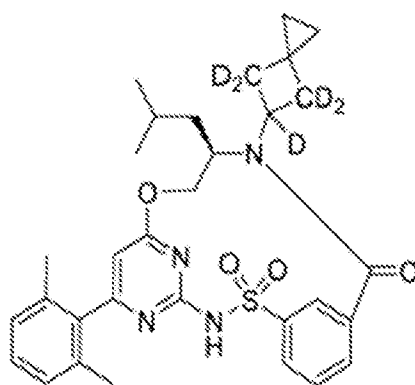
Compuesto **1b**:

25

30

35

40



**1b**,

Compuesto **1c**:

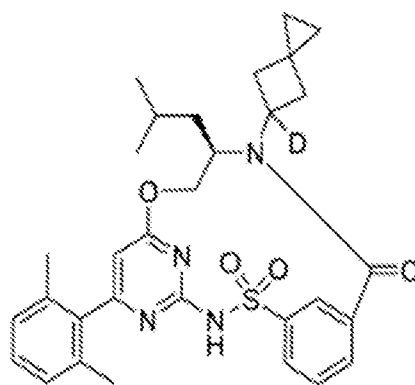
45

50

55

60

65



**1c**,

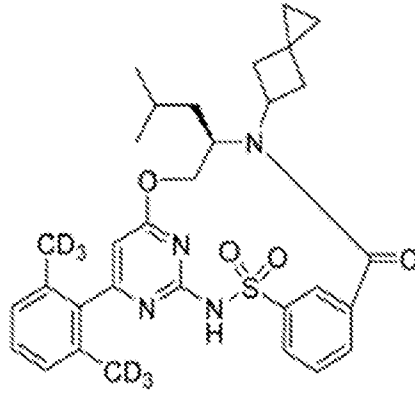
Compuesto Id:

5

10

15

20



Id,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

25

4. El compuesto de la realización 1 o 2, en el que el compuesto es una sal de potasio.

5. El compuesto de la realización 1 o 2, en el que el compuesto es una sal de sodio.

30

6. El compuesto de la realización 1 o 2, en el que el compuesto es una sal de calcio.

7. Un método para tratar un trastorno mediado por CFTR, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 6 a un paciente que lo necesite.

35

8. El método de la realización 7, en el que el trastorno mediado por CFTR es la fibrosis quística.

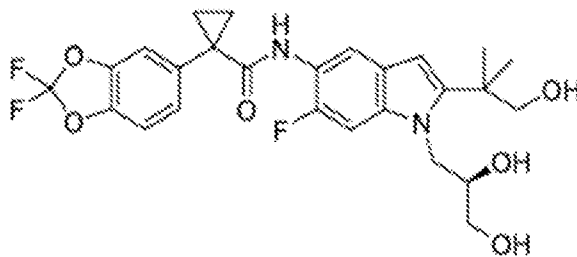
9. El método de la realización 7, en el que el compuesto es el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40

10. El método de cualquiera de las realizaciones 7 a 9, comprende además administrar uno o más compuestos seleccionados de:

compuesto II:

45

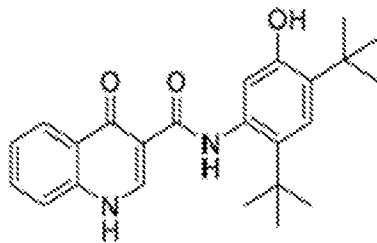


II,

compuesto III:

5

10



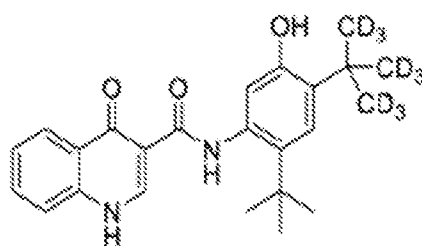
III,

15

compuesto III-d:

20

25



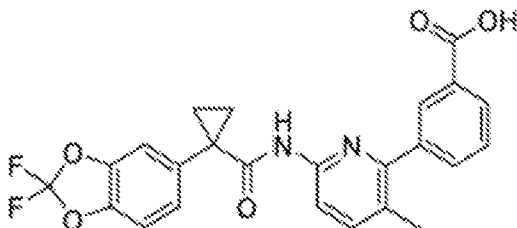
III-d y

30

compuesto IV:

35

40



IV,

45

y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos II, III, III-d y IV.

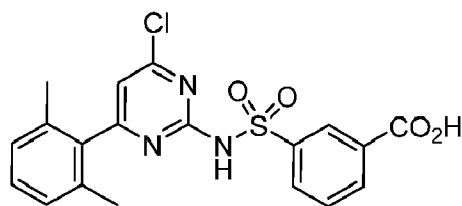
11. El método de la realización 10, que comprende administrar el Compuesto I y el Compuesto III o el Compuesto III-d.

50

12. El método de la realización 10, que comprende administrar el Compuesto I, el Compuesto II y el Compuesto III o el Compuesto III-d.

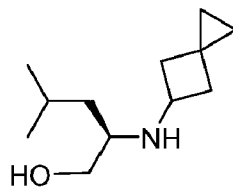
13. Un procedimiento para preparar el compuesto I, que comprende hacer reaccionar el compuesto 8:

55



8

con el compuesto **3**:

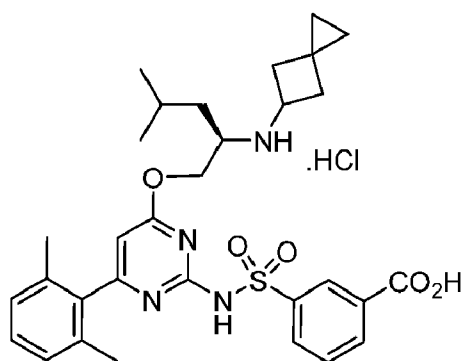


**3**

para producir el compuesto I.

14. Un proceso para preparar el Compuesto I, que comprende:

- a) haciendo reaccionar el compuesto **8** con el compuesto **3** y posterior tratamiento con HCl para producir el compuesto **9**:



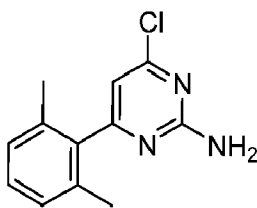
**9**,

y

- b) convertir el compuesto **9** en el compuesto I.

15. El proceso de la realización 13 o 14, en el que el compuesto **8** se prepara mediante

- a) haciendo reaccionar el compuesto **7**:

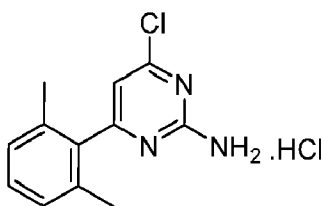


**7**

con 3-clorosulfonilbenzoato de metilo y una primera base,

- b) tratamiento con una segunda base, y  
c) tratar la mezcla de reacción con HCl para producir el compuesto **8**.

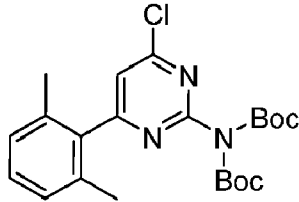
16. El proceso de la realización 15, en el que el compuesto **7** se prepara convirtiendo el compuesto **7·HCl**:



**7·HCl**

en el compuesto 7.

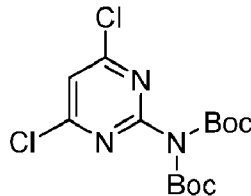
17. El proceso de la realización 16, en el que el compuesto **7-HCl** se prepara convirtiendo el compuesto **6**:



**6**

en el compuesto **7-HCl**.

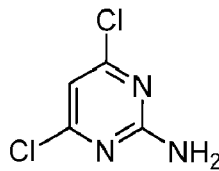
18. El proceso de la realización 17, en el que el compuesto **6** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **5**:



**5**

con ácido 2,6-dimetilfenilborónico para producir el compuesto **6**.

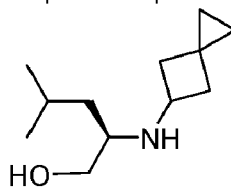
19. El proceso de la realización 18, en el que el compuesto **5** se prepara mediante la conversión del compuesto **4**:



**4**

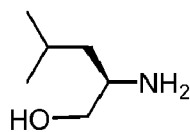
en el compuesto **5**.

20. El procedimiento de la realización 13 o 14, en el que el compuesto **3**:



**3**

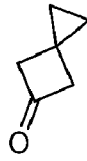
se prepara haciendo reaccionar el compuesto **1**:



**1**

con el compuesto **2**:

5



2

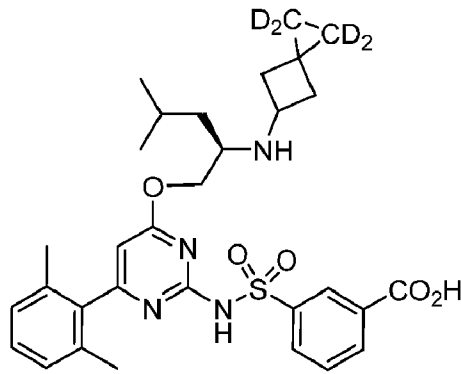
10

para producir el compuesto 3.

15

21. Un procedimiento para preparar el compuesto la, que comprende la conversión del compuesto 20:

20



20

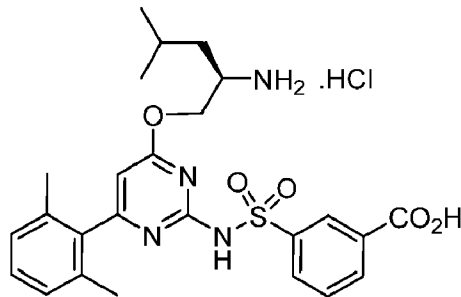
30

en el compuesto la.

35

22. El proceso de la realización 21, en el que el compuesto 20 se produce haciendo reaccionar el compuesto 19:

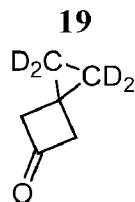
40



45

y el compuesto 17:

50



17

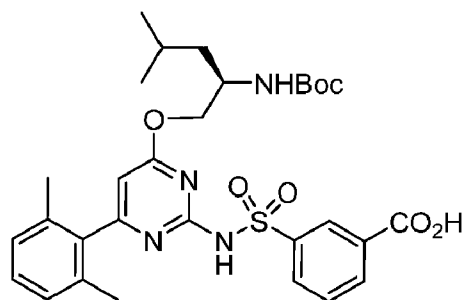
55

para producir el compuesto 20.

60

23. El procedimiento de la realización 22, en el que el compuesto 19 se prepara mediante la conversión del compuesto 18:

65



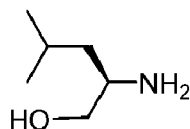
15

**18**

en el compuesto **19**.

24. El procedimiento de la realización 23, en el que el compuesto **18** se prepara mediante

20 a) haciendo reaccionar el compuesto **8** con el compuesto **1**:

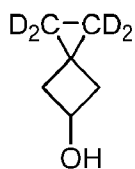


30

**1**

b) convertir el producto de la etapa a) en el compuesto **18**.

25. El procedimiento de la realización 22, en el que el compuesto **17** se prepara mediante la conversión del compuesto **16**:

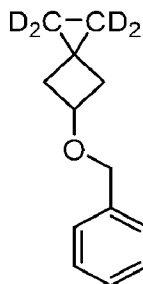


45

**16**

en el compuesto **17**.

26. El procedimiento de la realización 25, en el que el compuesto **16** se prepara mediante la conversión del compuesto **15**:

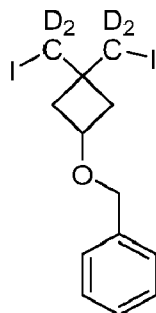


65

**15**

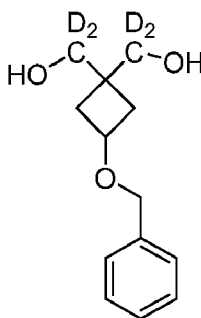
en el compuesto **16**.

27. El procedimiento de la realización 26, en el que el compuesto **15** se prepara mediante la conversión del compuesto **14**:

**14**

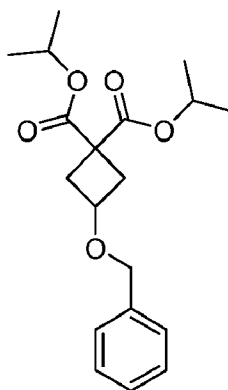
en el compuesto **15**.

28. El procedimiento de la realización 27, en el que el compuesto **14** se prepara mediante conversión del compuesto **13**:

**13**

en el compuesto **14**.

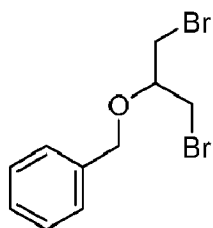
29. El procedimiento de la realización 28, en el que el compuesto **13** se prepara mediante conversión del compuesto **12**:

**12**

en el compuesto **13**.

30. El proceso de la realización 29, en el que el compuesto **12** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **11**:

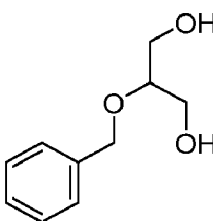
65



11

15 con propanodiolato de diisopropilo para formar el compuesto 12.

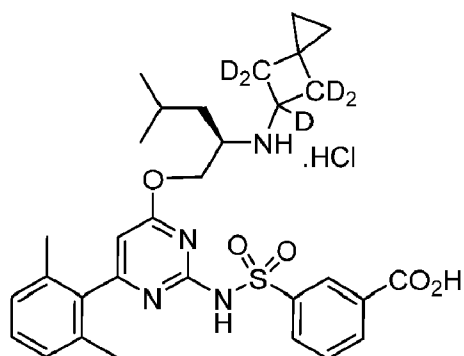
31. El procedimiento de la realización 30, en el que el compuesto 11 se prepara mediante conversión del compuesto 10:



10

30 en el compuesto 11.

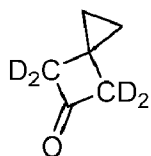
32. Un proceso para preparar el Compuesto Ib, que comprende convertir el compuesto 22:



22

en el compuesto Ib.

33. El procedimiento de la realización 32, en el que el compuesto 22 se prepara haciendo reaccionar el compuesto 19 con el compuesto 21:

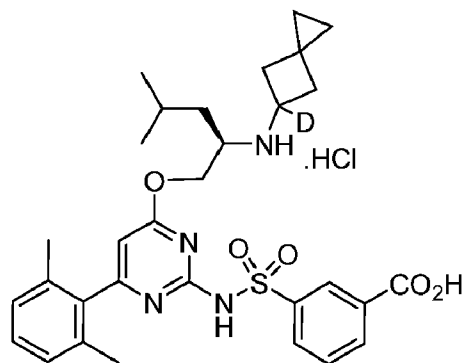


21

para producir el compuesto **22**.

34. El procedimiento de la realización **33**, en el que el compuesto **21** se prepara convirtiendo el compuesto **2** en compuesto **21**.

35. Un procedimiento para preparar el compuesto **1c**, que comprende la conversión del compuesto **23**:

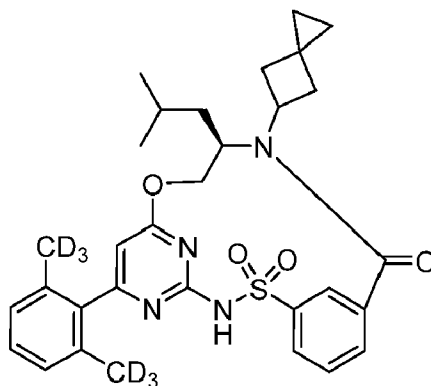


**23**

en el compuesto **1c**.

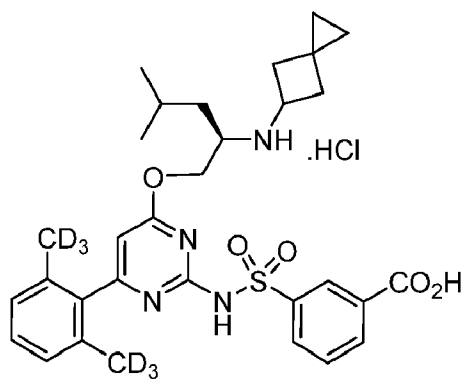
36. El procedimiento de la realización **35**, en el que el compuesto **23** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **19** con el compuesto **2** para producir el compuesto **23**.

37. Un procedimiento para preparar el compuesto **1d**:



**1d,**

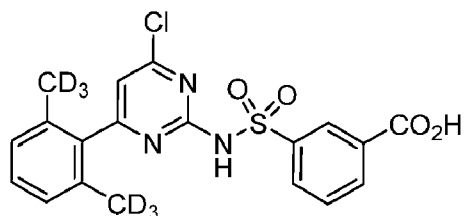
que comprende convertir el compuesto **35**:



**35**

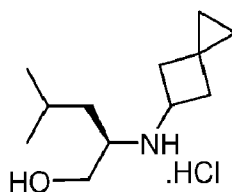
en el compuesto **1d**.

5 38. El procedimiento de la realización 37, en el que el compuesto **35** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **34**:



10  
15  
**34**

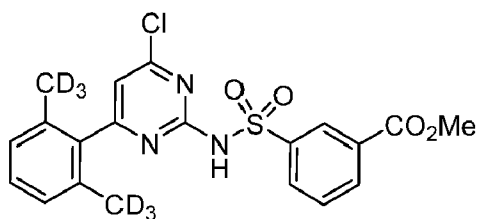
con compuesto **3-HCl**:



20  
25  
**3·HCl**

30 para producir el compuesto **35**.

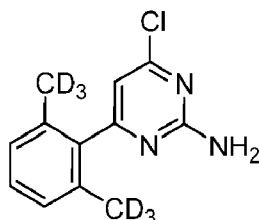
39. El procedimiento de la realización 38, en el que el compuesto **34** se prepara mediante la conversión del compuesto **33**:



35  
40  
**33**

45 en el compuesto **34**.

40. El procedimiento de la realización 39, en el que el compuesto **33** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **32**:



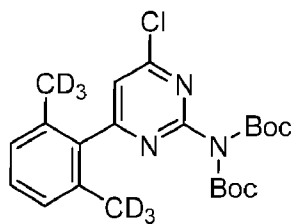
50  
55  
**32**

60 con 3-clorosulfonilbenzoato de metilo para producir el compuesto **33**.

41. El proceso de la realización 40, en el que el compuesto **32** se prepara mediante la conversión del compuesto **31**:

65

5

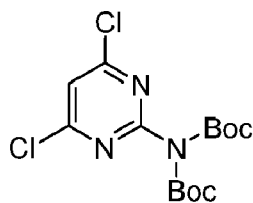


**31**

15 en el compuesto **32**.

42. El procedimiento de la realización 41, en el que el compuesto **31** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **5**:

20



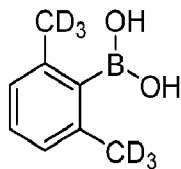
25

**5**

30 con el compuesto **30**:

30

35



40

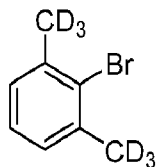
**30**

para producir el compuesto **31**.

45

43. El procedimiento de la realización 42, en el que el compuesto **30** se prepara mediante la conversión del compuesto **29**:

50



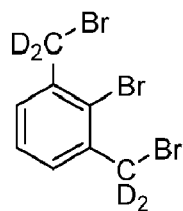
55

**29**

en el compuesto **30**.

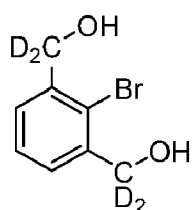
60

44. El procedimiento de la realización 43, en el que el compuesto **29** se prepara mediante conversión del compuesto **28**:

**28**

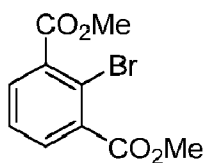
en el compuesto **29**.

15 45. El proceso de la realización 44, en el que el compuesto **28** se prepara mediante la conversión del compuesto **27**:

**27**

en el compuesto **28**.

30 46. El procedimiento de la realización 45, en el que el compuesto **27** se prepara mediante conversión del compuesto **26**:

**26**

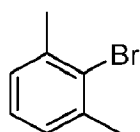
en el compuesto **27**.

47. El proceso de la realización 46, en el que el compuesto **26** se prepara mediante la conversión del compuesto **25**:

**25**

en el compuesto **26**.

55 48. El proceso de la realización 47, en el que el compuesto **25** se prepara mediante la conversión del compuesto **24**:

**24**

en el compuesto **25**.

49. El proceso de la realización 38, en el que el compuesto **3-HCl** se prepara tratando el compuesto **3** con HCl para producir el compuesto **3-HCl**.

### Ejemplos

5

Abreviaturas:

#### [0161]

10

Anhídrido de Boc ((Boc)<sub>2</sub>O): dicarbonato de di-terc-butilo

DCM: diclorometano

DIEA (DIPEA): N,N-diisopropiletilamina

DMAP: 4-Dimetilaminopiridina

DMF: N,N-dimetilformamida

15

DMSO: dimetilsulfóxido

HATU: 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

COMU: (1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio hexafluorofosfato

MeOH: metanol

THF: tetrahidrofurano

20

EtOAc: acetato de etilo

Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II)

MeTHF: 2-metiltetrahidrofurano

### Métodos analíticos generales UPLC/HPLC

25

**[0162] LC Método A:** UPLC analítica de fase inversa utilizando una columna Acquity UPLC BEH C<sub>18</sub> (50 × 2,1 mm, partícula de 1,7 μm) fabricada por Waters (pn: 186002350), y un doble gradiente de 1-99% de fase móvil B durante 3,0 min. Fase móvil A = H<sub>2</sub>O (0,05 % CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Fase móvil B = CH<sub>3</sub>CN (0,035 % CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Caudal = 1,2 mL/min, volumen de inyección = 1,5 μL y temperatura de la columna = 60 °C.

30

**[0163] LC Método B:** Columna Merck Millipore Chromolith SpeedROD Cis (50 × 4,6 mm) y un gradiente doble de 5 - 100% de fase móvil B durante 6 min. Fase móvil A = agua (0,1 % CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Fase móvil B = acetonitrilo (0,1 % CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H).

**[0164] LC Método C:** Columna Merck Millipore Chromolith SpeedROD Cis (50 × 4,6 mm) y un gradiente doble de 5 - 100% de fase móvil B durante 12 min. Fase móvil A = agua (0,1 % CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H). Fase móvil B = acetonitrilo (0,1 % CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H).

35

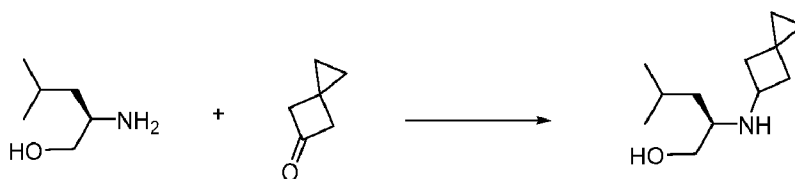
**Ejemplo 1: Síntesis de (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tiazol-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto I)}**

### Síntesis de (2R)-4-Metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentan-1-ol (3)

40

#### [0165]

45



**[0166]** Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h una mezcla de espiro[2.3]hexan-5-ona (100 g, 1,040 mol) y (2R)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (123,5 g, 1,054 mol) en dicloroetano (DCE) (1,5 L). A la mezcla se añadió triacetoxiborohidruro sódico (228 g, 1,076 mol) por porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl (1,1 L de 2 M, 2,200 mol) hasta que el pH fue ~1. La fase acuosa se separó y la orgánica se extrajo con HCl (600 mL de 2 M, 1,200 mol). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se basificó con NaOH (550 g de 50 % p/p, 6,875 mol) obteniéndose una solución a ~ pH 12. La mezcla se extrajo 2 veces con EtOAc (1 L) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron *in vacuo* para obtener (2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentan-1-ol (160,7 g, 78%) como un aceite claro. Se utiliza sin más purificación. ESI-MS m/z calc. 197.17796, encontrada 198.2 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 0,54 minutos (LC Método A).

50

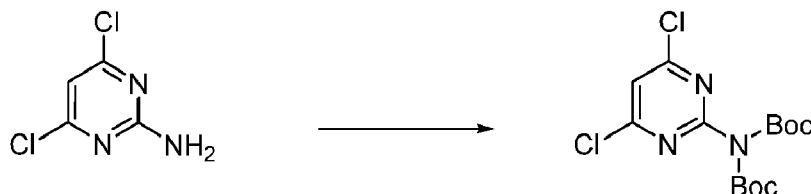
55

### Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloro-pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo (5)

60

#### [0167]

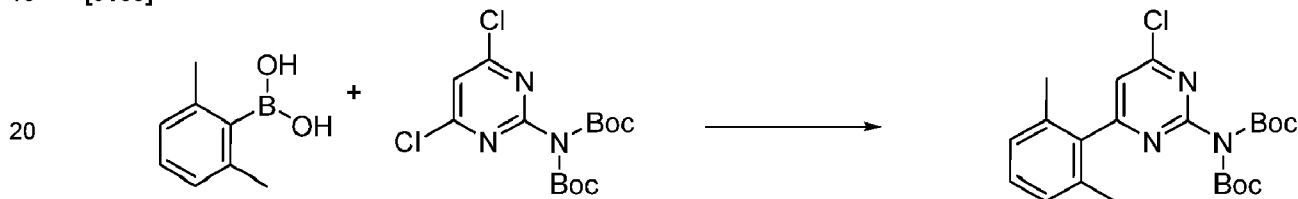
65



[0168] A una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (300 g, 1,829 mol) en DCM (2,1 L) se añadió (Boc)<sub>2</sub>O (838 g, 3,840 mol) seguido de DMAP (5,6 g, 45,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió DMAP adicional (5,6 g, 45,84 mmol) y la reacción se continuó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (2,1 L) y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con agua (2,1 L), 2,1 L de salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró sobre celita y se concentró *in vacuo* obteniéndose un aceite de color naranja claro que presentaba un sedimento en la suspensión. La mezcla se diluyó con ~500 mL de heptano y se filtró con un filtro M. El precipitado (material de partida) se lavó con 250 mL de heptano. El filtrado se concentró *in vacuo* para obtener un aceite espeso de color naranja que se sembró con el sólido de un experimento anterior y cristalizó en reposo para producir N-terc-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo (645 g, 97%) como sólido duro de color naranja claro. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.07 (s, 1H), 1.44 (s, 18H). ESI-MS m/z calc. 363.07526, encontrada 364.1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,12 minutos (LC Método A).

#### Síntesis de N-terc-butoxicarbonil-N-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilo (6)

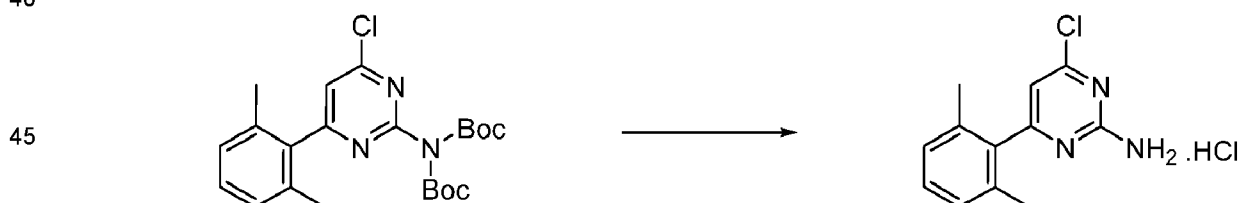
[0169]



[0170] Todos los disolventes se desgasificaron antes de su uso. A una suspensión de N-terc-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo (88 g, 241,6 mmol), ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (aproximadamente 36,24 g, 241,6 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (aproximadamente 196,8 g, 604,0 mmol) en DME (704 mL) y agua (176 mL) se añadió. Se añadió Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (aproximadamente 8,839 g, 12,08 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo N<sub>2</sub> a 80 °C (reflujo) durante 1 h (no quedó material de partida). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (704 mL). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (704 mL). La fase orgánica se lavó con 700 mL de salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto bruto se cromatografió en una columna de gel de sílice de 1500 g eluyendo con 0-30% EtOAc/hexanos. Las fracciones del producto (eluidas al 15% de EtOAc) se combinaron y se concentraron *in vacuo* para obtener N-terc-butoxicarbonil-N-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilo (81,3 g, 78%) como un aceite claro, que cristalizó al reposar. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.88 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.38 (s, 18H). ESI-MS m/z calc. 433.17682, encontrada 434.1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,32 minutos (LC Método A).

#### Síntesis de 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (sal clorhidrato) (7-HCl)

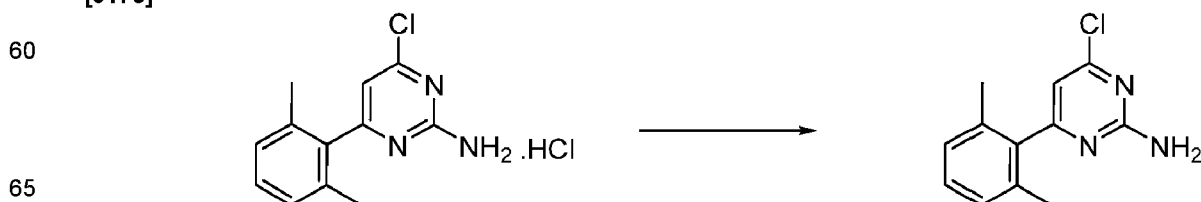
[0171]



[0172] Se disolvió N-terc-butoxicarbonil-N-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilo (514,8 g, 915,9 mmol) en diclorometano (4 L). Se añadió cloruro de hidrógeno en p-dioxano (1 L, 4 mol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó *in vacuo* para obtener clorhidrato de 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (213,5 g, 64%) como sólido blanco (213,5 g, 82%). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.45-6.91 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 2.08 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 233.072, encontrada 234.1 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,1 minutos (LC Método C).

#### Síntesis de 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (7)

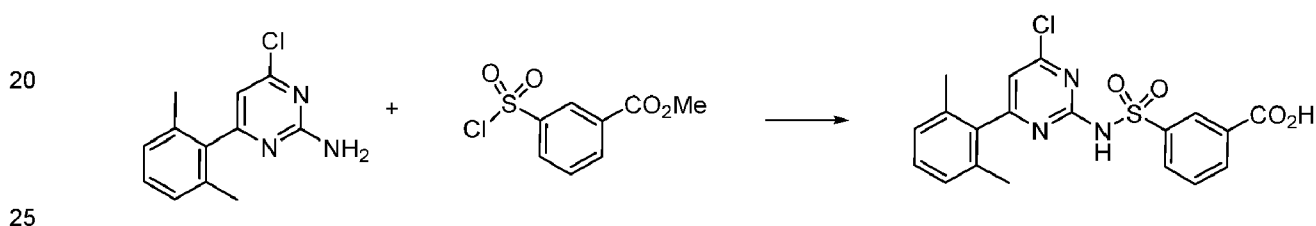
[0173]



5 [0174] La 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (sal de clorhidrato) (166 g, 614,5 mmol) y la 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (sal de clorhidrato) (30 g, 111,0 mmol) se suspendieron en DCM (2,5 L), se trataron con NaOH (725 mL de 1 M, 725,0 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se dejó reposar toda la noche. La fase DCM se separó y la fase acuosa con material insoluble se extrajo dos veces más con DCM (2 x 500 ml). Las fases marrones combinadas de DCM se agitaron con sulfato de magnesio y carbón durante 1 h, se filtraron y la solución amarilla se concentró hasta un volumen de ~ 500 mL. La solución se diluyó con heptano (750 mL) y el DCM se eliminó a presión reducida a 60 °C para dar una suspensión cremosa. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se filtró, se lavó con heptano frío y se secó para dar 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (157 g, 91%) como sólido crema. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.28 - 7.14 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 2.06 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 233.07198, encontrada 234.0 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,45 minutos (LC Método A).

15 **Síntesis del ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (8)**

[0175]

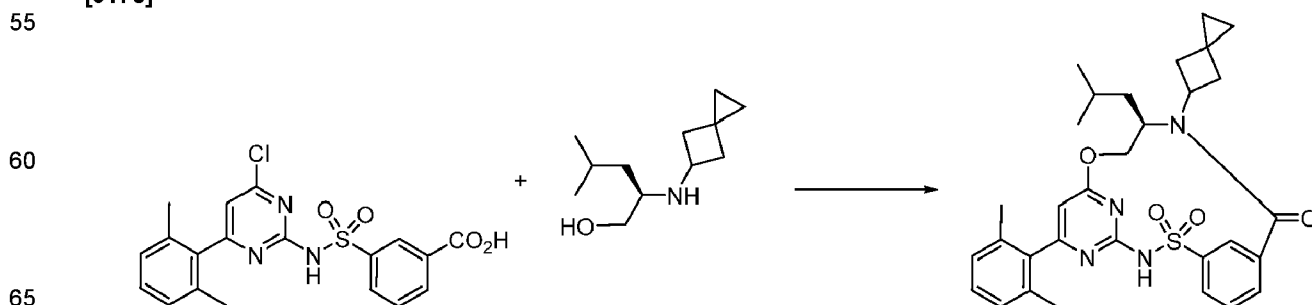


[0176] Se disolvió 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (235 g, 985,5 mmol) en MeTHF (2,3 L) y se enfrió en un baño de hielo bajo agitación y nitrógeno. A la solución fría se añadió 3-clorosulfamoylbenzoato de metilo (347 g, 1,479 mol) en una porción (parece ligeramente endotérmica) y a la solución amarilla pálida fría se añadió gota a gota una solución de 2-metilbutan-2-ol (sal de litio) (875 mL de 3,1 M, 2,712 mol) (en heptano) durante 1,25 h (exotérmica, temperatura interna de 0 °C a 10 °C). Se retiró el baño de hielo y la solución verdosa se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. A la solución verdosa se añadió HCl frío (2 L de 1,5 M, 3,000 mol), se separaron las fases y la fase orgánica se lavó una vez con agua (1 L) y otra con salmuera (500 mL). Las fases acuosas se volvieron a extraer una vez con MeTHF (350 mL) y las fases orgánicas se combinaron. Esta solución amarilla de MeTHF de 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (ESI-MS m/z calc. 431.07065, encontrada 432.0 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,81 minutos) se trató con NaOH (2,3 L de 2 M, 4,600 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Las fases se separaron y la fase de NaOH se lavó dos veces con MeTHF (2 x 500 mL) y las fases orgánicas combinadas se extrajeron una vez con NaOH 2M (1 x 250 mL).

40 [0177] Las fases combinadas de NaOH se combinaron, se agitaron en un baño de hielo y se acidificaron lentamente añadiendo HCl (416 mL de 36 % p/p, 4,929 mol) mientras se mantenía la temperatura interna entre 10 y 20 °C. Al final de la adición (pH ~5-6), el pH final se ajustó a 2-3 mediante la adición de ácido cítrico sólido. La suspensión pegajosa amarilla formada se agitó a temperatura ambiente durante la noche para obtener una suspensión crujiente de color crema. El sólido se recogió por filtración, se lavó con abundante agua y se aspiró en seco durante 3 h. El sólido se secó a presión reducida con una fuga de nitrógeno a 45-50 °C durante 120 h. El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (395 g, 96%) se aisló como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.44 (s, 1H), 12.46 (s, 1H), 8.48 - 8.39 (m, 1H), 8.25 - 8.15 (m, 1H), 8.15 - 8.08 (m, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.84 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 417.055, encontrada 418.0 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1.56 minutos. (LC Método A).

50 **Síntesis de (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-[espiro[2.3]hexan-5-il]-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]-nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto I)**

55 [0178]



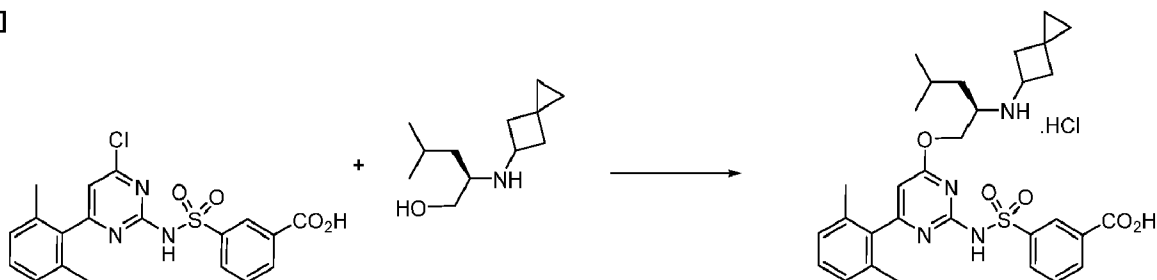
[0179] El ácido (2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentan-1-ol (1,42 g, 7,197 mmol), el ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (3,077 g, 7,209 mmol) y el terc-butóxido sódico (2,731 g, 28,42 mmol) se combinaron en THF (25 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora.077 g, 7,209 mmol), y terc-butóxido sódico (2,731 g, 28,42 mmol) se combinaron en THF (25 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (ligera exotermia). Después de 1 h, la mezcla de reacción se añadió gota a gota a una solución agitada de HATU (5,436 g, 14,30 mmol) en DMF (50 mL). La reacción se agitó 16 h más a temperatura ambiente. La reacción se evaporó hasta obtener un aceite. El aceite resultante se repartió entre acetato de etilo (100 mL) y una solución de HCl 1M (100 mL). Los orgánicos se separaron, se lavaron con HCl 1M adicional (100 mL) y luego con salmuera (100 mL). Los orgánicos se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron.

[0180] El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-80% de acetato de etilo en hexanos para dar (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il}-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18), 15-hexaeno-2,2,13-triona (1,73 g, 42%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.07 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.77 - 7.60 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.23 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.66 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.23 - 1.83 (m, 8H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.30 (s, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.56 - 0.41 (m, 4H), 0.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 560.2457, encontrada 561.4 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,01 minutos (LC Método A).

#### Síntesis Alternativa del Compuesto I

Síntesis del ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexano-5-ilamino) pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (9)

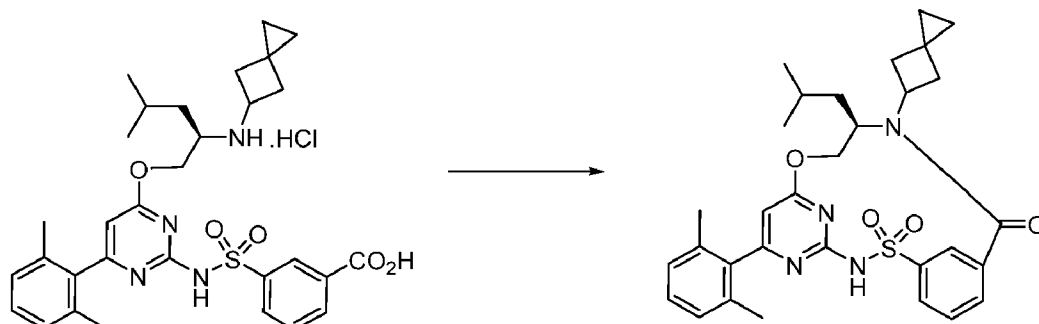
[0181]



[0182] A una disolución de (2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentan-1-ol (52,26 g, 264,9 mmol) y ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (103 g, 242,8 mmol) en MeTHF (700 mL) se añadió *terc*-butóxido sódico (93,4 g, 971,9 mmol) por partes manteniendo la temperatura de reacción <40°C. La adición es exotérmica y la temperatura de reacción se controló utilizando un baño de hielo y agua y la velocidad de adición de la base. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con la adición lenta de HCl (1,2 L de 1 M, 1,200 mol) y se agitó durante 5 min. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación con MeTHF. Se separó la fase acuosa y se extrajo con 250 mL de MeTHF. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 500 mL de salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. El sólido amarillo claro se mezcló con EtOAc (200 mL) y se agitó durante 1 h. El sólido se recogió utilizando una frita M y lavando 3X con 10 mL de EtOAc. El sólido blanquecino se secó al aire y *in vacuo* durante 20 h para obtener ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexano-5-ilamino)pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (120 g, 76%). ESI-MS m/z calc. 578.2563, encontrada 579.2 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1.02 minutos. (LC Método A).

Síntesis de (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il}-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto I)

[0183]

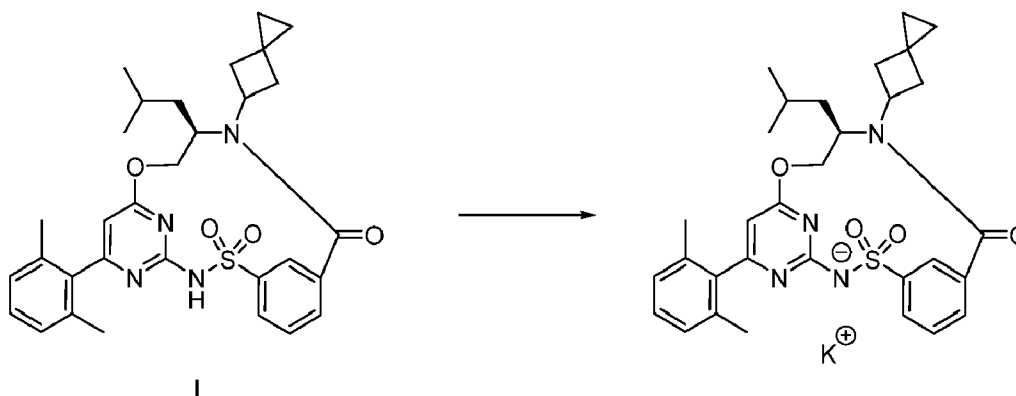


**[0184]** Se combinaron ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (4.41 g, 7,169 mmol) y HATU (2,80 g, 7,364 mmol) se combinaron en DMF (100 mL) y se añadió trietilamina (3,0 mL, 21,52 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución agitada de agua (150 mL) y HCl (35 mL de 1 M, 35,00 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min y el sólido blanco resultante se recogió por filtración. El sólido se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó con HCl 1M (100 mL), salmuera (100 mL), después se secó sobre sulfato sódico y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 0-70% de acetato de etilo en hexanos para dar (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il}-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (2,94 g, 73%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.07 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (s amplio, 1H), 7.68 (s amplio, 2H), 7.25 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.23 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 2.21 - 1.84 (m, 8H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 1H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.55 - 0.41 (m, 4H), 0.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 560.2457, encontrada 561.5 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,02 minutos (LC Método A).

**[0185]** Las sales del Compuesto I se prepararon de acuerdo con los siguientes Ejemplos.

### Ejemplo 2: Síntesis de una sal potásica del compuesto I

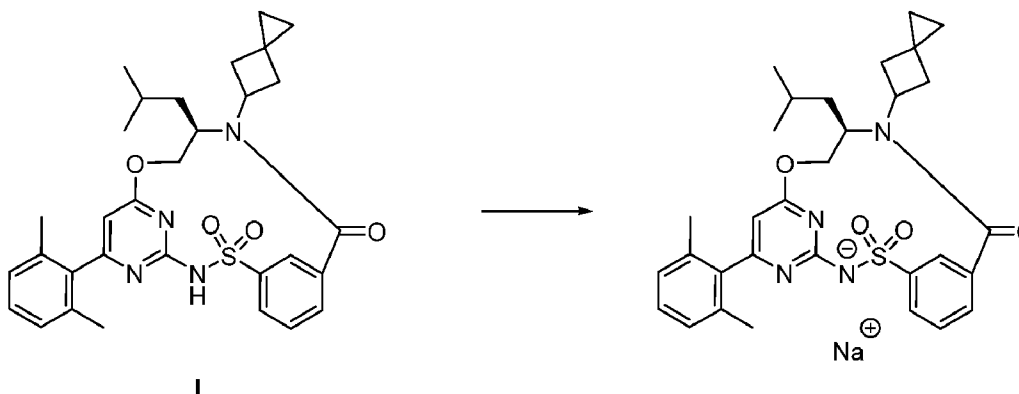
**[0186]**



**[0187]** (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il}-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (2 g, 3,448 mmol) se disolvió en metanol (20 mL) y se trató lentamente con KOH (6,896 mL de 0,5 M, 3,448 mmol) (en metanol) bajo agitación. La solución clara se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se evaporó para dar un vidrio y se secó al vacío doméstico con fuga de nitrógeno a 50-55 °C durante 16h para dar amorfo (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il}-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (ion potasio) (2,033 g, 98%) como sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 4.17 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.88 (dq, J = 11.1, 7.3, 5.5 Hz, 1H), 3.28 (dt, J = 14.5, 9.3 Hz, 2H), 2.07 (dt, J = 24.5, 9.2 Hz, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.58 (ddd, J = 14.0, 10.9, 2.8 Hz, 1H), 1.29 (ddt, J = 13.3, 6.9, 2.8 Hz, 1H), 1.17 (ddd, J = 13.7, 10.6, 2.9 Hz, 1H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.52 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 2H), 0.50 - 0.40 (m, 2H), 0.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

### Ejemplo 3: Síntesis de una sal sódica del compuesto I

**[0188]**

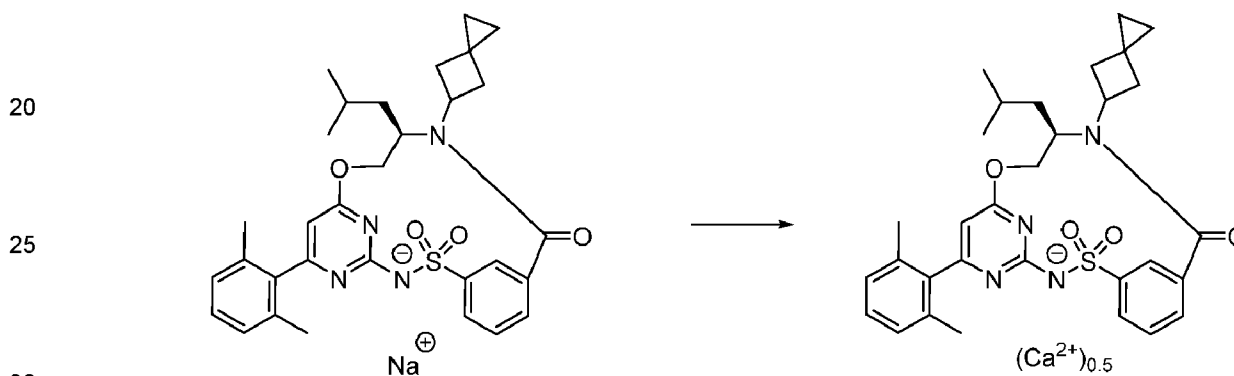


**[0189]** (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-meilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il}-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-

5 tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18), 15-hexaeno-2,2,13-triona (2 g, 3,448 mmol) se suspendió en agua (25 mL) y se trató lentamente con NaOH (3,448 mL de 1 M, 3,448 mmol) bajo agitación. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 h para dar una solución turbia. La solución turbia se filtró clara sobre un filtro de jeringa (0,2 µm) y el filtrado incoloro claro se liofilizó durante dos días para dar amorfo (11R)-6-(2,6-Dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il}-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12, 19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5, 7,14(18), 15-hexaeno-2,2,13-triona (sal sódica) (2 g, 99%) como sólido esponjoso incoloro. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 7.78 (ddd, J = 5.6, 3.5, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 4.16 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.89 (dq, J = 11.3, 7.5, 5.6 Hz, 1H), 3.28 (dt, J = 14.5, 9.3 Hz, 2H), 2.07 (dt, J = 24.7, 9.3 Hz, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.58 (td, J = 11.3, 10.8, 5.7 Hz, 1H), 1.28 (ddd, J = 9.6, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 1.17 (ddd, J = 13.6, 10.5, 2.8 Hz, 1H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.52 (dd, J = 8.3, 5.6 Hz, 2H), 0.50 – 0.41 (m, 2H), 0.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

#### Ejemplo 4: Síntesis de una sal cálcica del compuesto I

15 [0190]

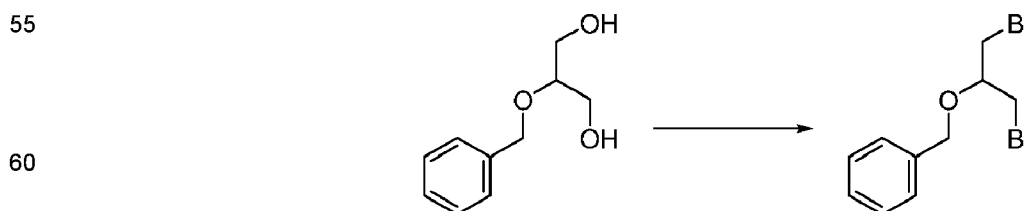


35 [0191] (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il}-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18), 15-hexaeno-2,2,13-triona (sal sódica) (500 mg, 0,8566 mmol) se agitó en agua (5 mL) durante 10 min para dar una solución clara. Se añadió una solución de CaCl<sub>2</sub> (46,8 mg, 0,4217 mmol) en agua (0,5 mL), lo que produjo la precipitación de un sólido gelatinoso para dar una masa semisólida. Se añadió otra porción de agua (5 mL) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con abundante agua (~3 x 5-10 mL) y se secó al vacío con una purga de nitrógeno a 55-60 °C durante 14 h para dar amorfo (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-{espiro[2.3]hexan-5-il}-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona [Sal cálcica (0,5)] (423 mg, 85%) como sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.40 (s, 1H), 7.78 (td, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.09 (dd, J = 10.5, 4.3 Hz, 1H), 4.17 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.87 (dq, J = 11.1, 7.3, 5.4 Hz, 1H), 3.28 (dt, J = 14.2, 9.3 Hz, 2H), 2.07 (dt, J = 24.3, 9.1 Hz, 2H), 1.99 – 1.95 (m, 6H), 1.59 (ddd, J = 14.0, 10.8, 2.8 Hz, 1H), 1.28 (tt, J = 6.4, 3.0 Hz, 1H), 1.17 (ddd, J = 13.6, 10.4, 2.8 Hz, 1H), 0.71 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.55 – 0.40 (m, 4H), 0.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 560.2457, encontrada 561.0 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,1 minutos (LC Método A).

#### Ejemplo 5: Síntesis de (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-[(1,1,2-tetradeutero)espiro[2.3]hexan-5-il]-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto Ia)

##### Síntesis de [2-Bromo-1-(bromometil)etoxi]metilbenzeno (11)

55 [0192]

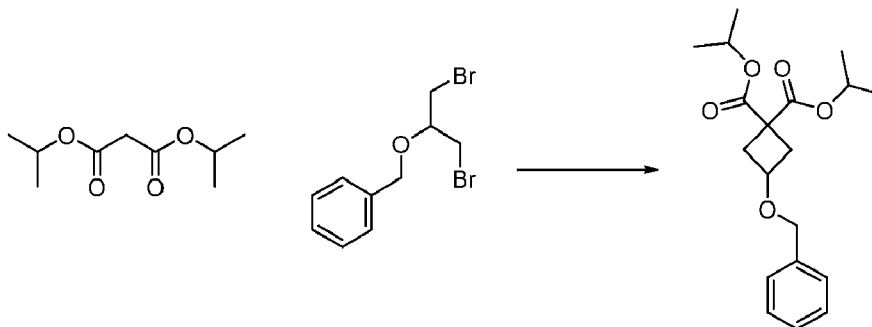


65 [0193] A una disolución de 2-bencioxipropano-1,3-diol (24,3 g, 129,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (350 mL) bajo atmósfera de argón a 0 °C se añadió Ph<sub>3</sub>P (72,177 g, 272,43 mmol) seguido de CBr<sub>4</sub> (91,258 g, 272,43 mmol) (la adición en una porción provocó una enorme generación de gas). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2.5 h. A la mezcla de

reacción se añadió agua (150 mL) y diclorometano (600 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. A continuación, se añadió éter al 10% en hexano (500 mL), se sonicó y se filtró. La torta sólida se lavó con éter al 10% en hexano (300 mL). El sólido se desechó y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (cargado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (330 g de SiO<sub>2</sub>, eluyendo de 0 a 4% de éter en hexano) para obtener [2-bromo-1-(bromometil)etoxi]metilbenceno (23,39 g, 59%) como líquido incoloro. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.49 – 7.30 (m, 5H), 4.70 (s, 2H), 3.83 (p, J = 5.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J = 5.2 Hz, 4H). ESI-MS m/z calc. 305,92548, NO se observó MS. Tiempo de retención: 5,47 minutos (LC Método C).

#### 10 Síntesis de 3-benciloxiciclobutano-1,1-dicarboxilato de diisopropilo (12)

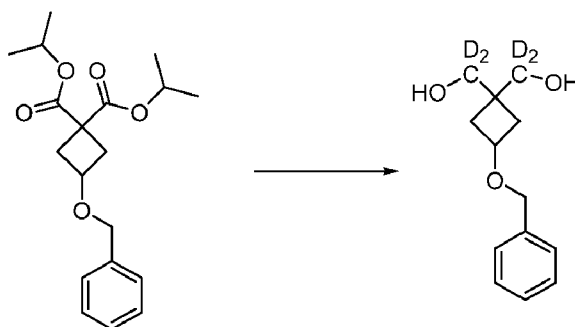
[0194]



[0195] Se suspendió NaH (6,42 g, 160,52 mmol, suspensión oleosa al 60%) en DMF seco (280 mL) bajo Argón. Se añadió gota a gota propanedioato de diisopropilo (26,49 g, 26,731 mL, 139,33 mmol) en DMF anhidra (20 mL) mientras se mantenía la temperatura alrededor de 20 °C. Al cesar la evolución del gas, se añadió [2-bromo-1-(bromometil)etoxi]metilbenceno (21,334 g, 69,264 mmol) en DMF anhidra (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 26 h antes de enfriarla a temperatura ambiente y verterla en una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (500 mL) para evitar la formación de emulsiones. La solución se extrajo con hexano (3 x 500 mL), se lavó con agua (300 mL), salmuera (300 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para eliminar el hexano. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía flash (cargada en hexano) (330 g de SiO<sub>2</sub>, eluyendo de 0 a 15% de éter en hexano) para obtener 3-benciloxiciclobutano-1,1-dicarboxilato de diisopropilo (26,84 g, 90%) como líquido incoloro. Nota: El producto contenía un 22% de propanedioato de diisopropilo. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.58 – 7.14 (m, 5H), 5.22 – 4.90 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.15 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.89 – 2.68 (m, 2H), 2.63 – 2.40 (m, 2H), 1.43 – 0.99 (m, 12H). ESI-MS m/z calc. 334.178, encontrada 335.3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 5,94 minutos (LC Método C).

#### 40 Síntesis del [3-Benciloxi-1-[dideuterio(hidroxi)metil]ciclobutil]-dideuterio-metanol (13)

[0196]



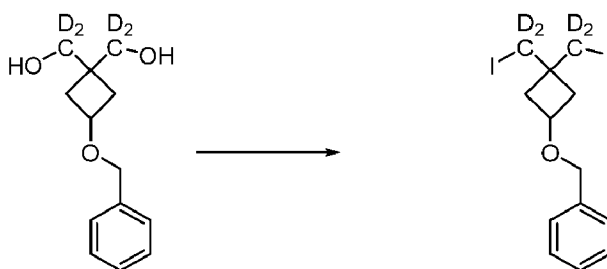
[0197] A una solución de 3-benciloxiciclobutano-1,1-dicarboxilato de diisopropilo (26,84 g, 62,604 mmol) en THF anhidro (250 mL) a 0 °C se añadió tetradeuterioaluminio de litio (6,11 g, 145,55 mmol) porción a porción. Una vez completada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días antes de volver a enfriarla a 0°C. Se añadió agua (6,2 mL) gota a gota seguida de hidróxido sódico acuoso al 15% (6,2 mL) y agua (18,6 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de filtrarse a través de Celite y lavarse con THF. El filtrado se concentró a presión reducida.

[0198] El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (450 mL), se lavó con agua (100 mL x 3) y salmuera (100 mL). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con éter (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un sólido blanco crudo.

El producto bruto se purificó por cromatografía flash (cargado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (330 g de SiO<sub>2</sub>, eluyendo de 0 a 50% de acetona en hexano) para obtener [3-benciloxi-1-[dideuterio(hidroxi)metil]ciclobutil]-dideuterio-metanol (9,95 g, 68%) como sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.40 – 7.32 (m, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.17 – 3.99 (m, 1H), 2.48 – 2.05 (m, 4H), 1.87 – 1.79 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 226.1507, encontrada 227.4 (M+1)<sup>+</sup>, tiempo de retención 2.94 minutos (LC Método C).

### Síntesis de [3,3-Bis[dideuterio(yodo)metil]ciclobutoxi]-metilbenceno (14)

[0199]

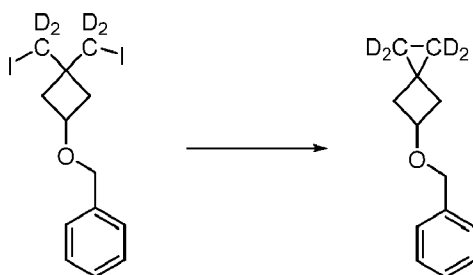


[0200] A una disolución de [3-benciloxi-1-[dideuterio(hidroxi)metil]-ciclobutil]-dideuterio-metanol (9,95 g, 43,967 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (420 mL) se añadió Et<sub>3</sub>N (17,860 g, 24,6 mL, 176,50 mmol), y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (14,652 g, 9,9 mL, 127,91 mmol), y la solución resultante se agitó a esta temperatura durante 2 h antes de extinguir con solución saturada de bicarbonato sódico (200 mL). Se añadió diclorometano (400 mL); se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se sometió a alto vacío para obtener el intermedio bis-mesilato en forma de líquido amarillo pálido. El bis-mesilato se disolvió en acetona anhidra (300 mL) y se añadió NaI (49,08 g, 327,43 mmol). La solución de reacción se calentó a 50 °C durante 5 días. La solución de reacción se filtró y se lavó con acetona.

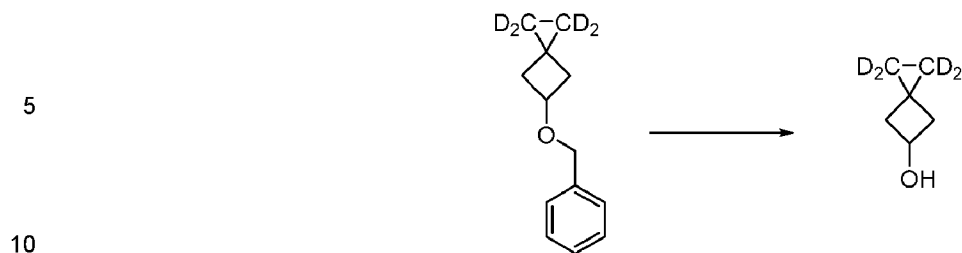
[0201] El filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió éter (800 mL) y una solución de sulfito sódico al 10% (250 mL x 2). La solución orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (cargado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (330 g de SiO<sub>2</sub>, eluyendo de 0 a 5% de éter en hexano) para obtener [3,3-bis[dideuterio(yodo)metil]ciclobutoxi]metilbenceno (15,813 g, 81%) como aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.42 – 7.28 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 3.93 (tt, J = 7.2, 6.1 Hz, 1H), 2.40 – 2.23 (m, 2H), 2.07 – 1.92 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 445.9542, encontrada 464.3 (M+18)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 6,53 minutos (LC Método C).

### Síntesis de 5-benciloxi-1,1,2,2-tetradeuterio-espiro[2.3]hexano (15)

[0202]

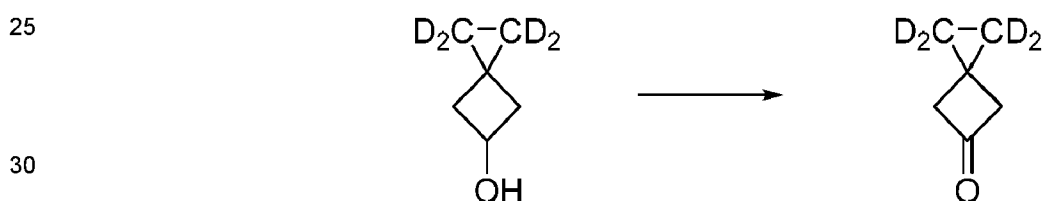


[0203] A una disolución de [3,3-bis[dideuterio(yodo)metil]ciclobutoxi]-metilbenceno (15,81 g, 35,441 mmol) en una mezcla de etanol (70 mL) y agua (30 mL) se añadió Zn (9,96 g, 152,32 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo durante 2 h. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (400 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía flash (cargado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (220 g de SiO<sub>2</sub>, eluyendo de 0 a 4% de éter en hexano) para obtener 5-benciloxi-1,1,2,2-tetradeuterio-espiro[2.3]hexano (6,77 g, 94%) como un aceite incoloro. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.60 – 7.09 (m, 5H), 4.45 (s, 2H), 4.30 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 2.41 – 2.22 (m, 2H), 2.22 – 1.99 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 192,14522, no se observó ninguna MS. Tiempo de retención: 5,62 minutos (LC Método C).

**Síntesis de 1,1,2,2-Tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ol (16)****[0204]**

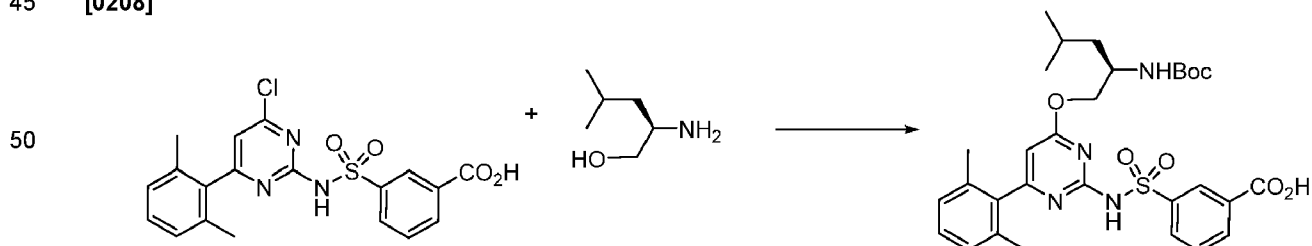
15 **[0205]** A una solución de 5-benciloxi-1,1,2,2-tetradeuterio-espiro[2.3]hexano (6,58 g, 34,219 mmol) en acetato de metilo (35 mL) se añadió Pd/C al 5% (1,01 g, 9,4907 mmol), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 20 h. Se añadió otra cantidad de Pd/C al 5% (0,51 g, 4,7923 mmol) a la mezcla de reacción, y se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante otras 20 h. El catalizador se filtró y se lavó con éter dietílico (30 ml). El disolvente se destiló lentamente a presión atmosférica. El residuo se destiló al vacío (Bp<sub>20</sub>= 72 °C) para dar 1,1,2,2-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ol (3,18 g, 91%) como líquido claro.

20 <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.53 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 4H), 1.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

**Síntesis de 1,1,2,2-Tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ona (17)****[0206]**

35 **[0207]** El complejo CrO<sub>3</sub>/piridina se obtuvo añadiendo CrOs (9,95 g, 99,506 mmol) en piridina (95 mL). A esta solución se añadió gota a gota una solución de 1,1,2,2-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ol (3,16 g, 30,929 mmol) en piridina (35 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Tras enfriar, se añadió agua (50 mL) y se extrajo con éter dietílico (200 mL x 3). La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 2N hasta que la fase acuosa alcanzó un pH=4, después se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (200 mL) y agua (200 mL). Tras secarse sobre sulfato sódico, el disolvente se eliminó lentamente por destilación a presión atmosférica. El residuo se destiló (Bp<sub>14</sub>= 40-43 °C) para obtener 1,1,2,2-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ona (2,36 g, 71%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 3.16 (s, 4H).

40

**Síntesis del ácido 3-[[4-[[2R)-2-(tert-Butoxicarbonilamino)-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (18)****[0208]**

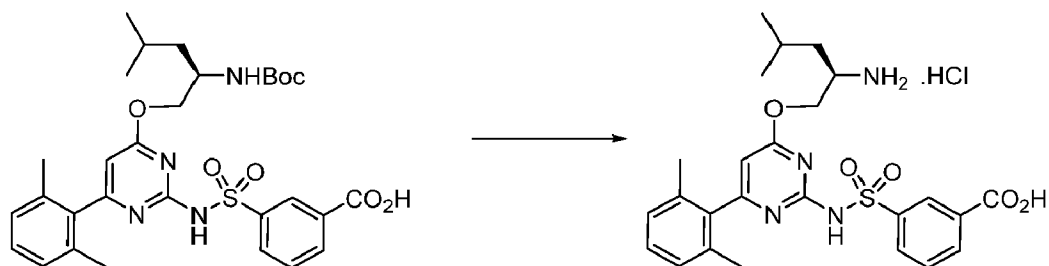
60 **[0209]** A una solución agitada de (2R)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (12,419 g, 105,97 mmol) en THF anhidro (200 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió terc-butóxido sódico (15,276 g, 158,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (22,14 g, 52,983 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un baño de agua precalentado a 60 °C y se agitó durante 20 min. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (69,381 g, 317,90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La reacción se extinguió con cloruro amónico acuoso saturado (150 mL). Los volátiles se eliminaron al vacío y la capa acuosa se acidificó a pH ~3 con ácido cítrico acuoso al 10%. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron hasta un volumen residual de ~250 mL. El producto se precipitó en hexanos en exceso (750 mL) y se recogió por filtración al vacío. El sólido blanco obtenido se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice usando gradiente de 0-40% de acetona (tampón de ácido acético al 0,15%) en hexanos (tampón de ácido acético al 0,15%) para

65

obtener ácido 3-[[4-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (20,73 g, 61%) como sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 598.2461, encontrada 599.4 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 5,85 minutos (LC Método C).

5 **Síntesis del ácido 3-[[4-[(2R)-2-amino-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (19)**

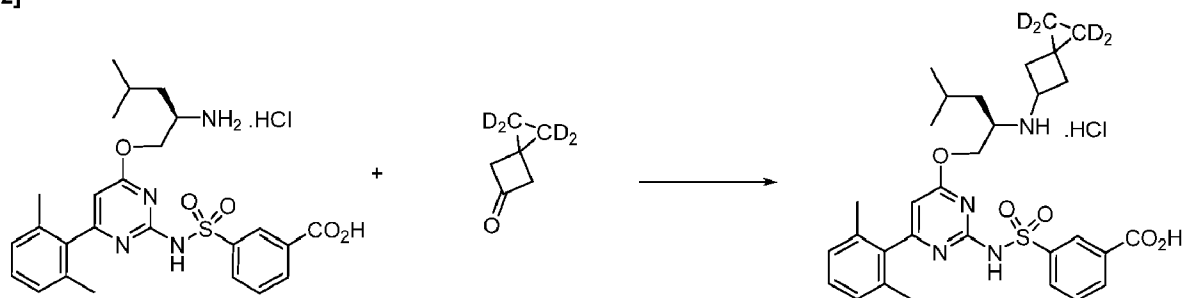
[0210]



[0211] A una solución agitada de ácido 3-[[4-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (20,73 g, 34,624 mmol) en DCM (200 mL) a temperatura ambiente se añadió HCl (87 mL de solución 4 M en 1,4-dioxano, 346,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico (150 mL). Tras eliminar los volátiles, el producto se secó al vacío para obtener ácido 3-[[4-[(2R)-2-amino-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de hidrocloreuro) (19,68 g, 100%) como sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.56 – 8.27 (m, 4H), 8.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 – 7.18 (m, 1H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.42 – 4.23 (m, 1H), 4.23 – 4.06 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H, solapado con agua), 2.01 (s, 6H), 1.82 – 1.31 (m, 3H), 1.02 – 0.78 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 498.1937, encontrada 499.3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,63 minutos (LC Método B).

35 **Síntesis del ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2R)-4-metil-2-[(1,1,2,2-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-il)amino]pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]-benzoico (sal clorhidrato) (20)**

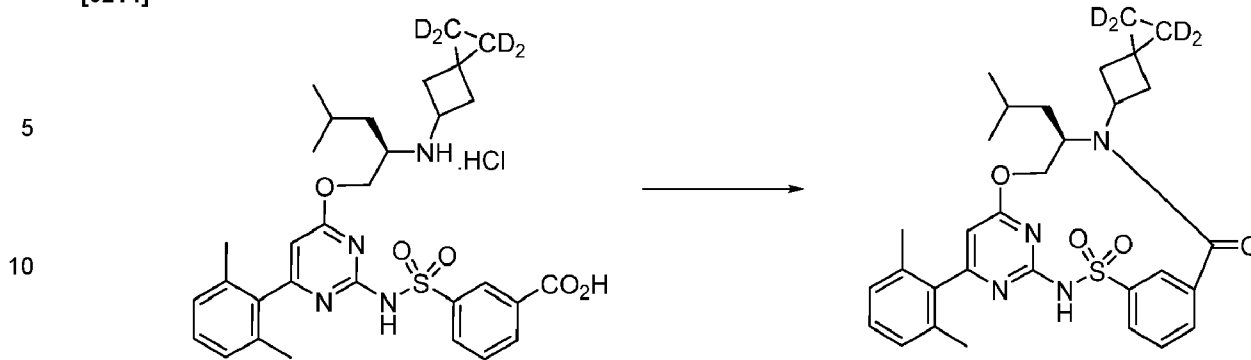
[0212]



[0213] Se cargó un vial de 4 mL con ácido 3-[[4-[(2R)-2-amino-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (100 mg, 0,1869 mmol). 1,1,2,2-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ona (53 mg, 0,5292 mmol), DCM anhídrido (0,30 mL) y acetoxiborohidruro sódico (sal sódica) (133 mg, 0,6275 mmol). El vial se purgó brevemente con nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, momento en el que la LCMS mostró una conversión del 87%. Se añadió más borohidruro (90 mg) y la mezcla se agitó durante 30 min más. Se añadió un poco de metanol y la mezcla se concentró y disolvió en DMSO (volumen final total 3 mL). La mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C18) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (1 a 99% en 15 min) y HCl como modificador. Las fracciones puras se recogieron y los disolventes se evaporaron para dar ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2R)-4-metil-2-[(1,1,2,2-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-il)amino]pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (93 mg, 80%) como sólido blanco. El producto (94,5% de pureza, contiene un 5,5% de impureza M+3 = 585,51) se utilizó para la etapa siguiente sin más purificación. ESI-MS m/z calc. 582.2814, encontrada 583.46 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,27 minutos (LC Método A).

**Síntesis de (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-[(1,1,2,2-tetra-deutero)espiro[2.3]hexan-5-il]-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto la)**

[0214]

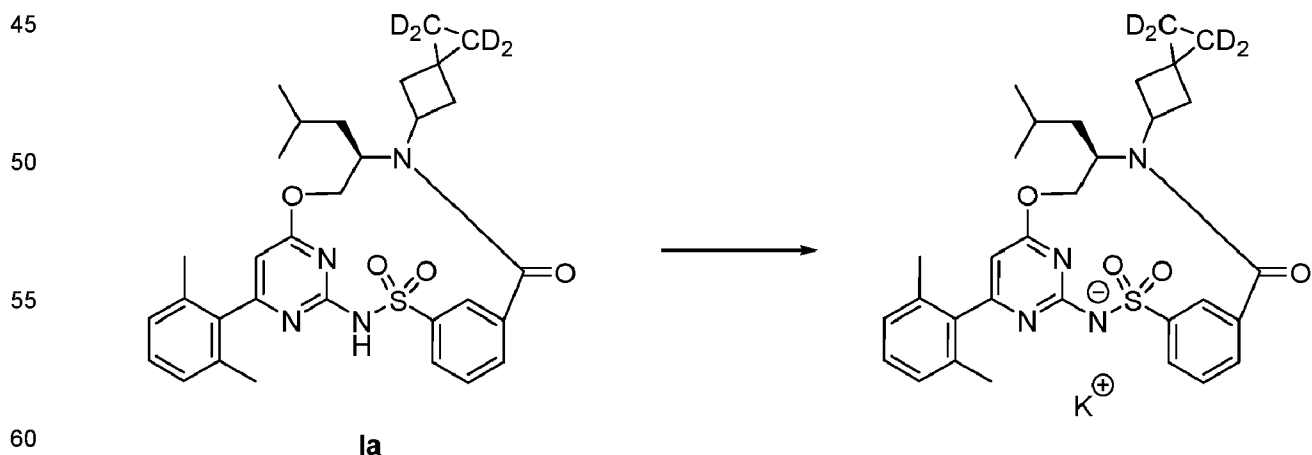


[0215] Se cargó un matraz de 20 mL bajo nitrógeno con HATU (157 mg, 0,4129 mmol), DMF anhidro (6 mL) y DIEA (0,15 mL, 0,8612 mmol). Se añadió una disolución de ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2R)-4-metil-2-[(1,1,2,2-tetra-deuterioespiro[2.3]hexan-5-il]amino]pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoi]benzoico (sal clorhidrato) (93 mg, 0,1502 mmol) en DMF anhidra (4 mL) gota a gota mediante jeringa durante un periodo de 4 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se concentró y se diluyó con DMSO (2 mL). La solución se 51microfiltro a través de un disco de filtro de jeringa Whatman 0,45 μM PTFE y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (C18) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (1 a 99% en 15 min) y HCl como modificador. La evaporación dio un residuo que se trituró en DCM/hexanos. La evaporación de los disolventes dio (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2-metilpropil)-12-[(1,1,2,2-tetra-deutero)espiro[2.3]hexan-5-il]-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (48 mg, 54%) como sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.01 (s amplio, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.78 – 7.60 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.13 (dd, J = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.23 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 2.31 – 1.77 (m, 8H), 1.67 (t, J = 13.9, Hz, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 1H), 1.16 (ddd, J = 13.7, 10.4, 2.7 Hz, 1H), 0.73 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.22 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 564.2708, encontrada 565.46 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,05 minutos (LC Método A).

[0216] El contenido de deuterio se determinó por espectrometría de masas de cromatografía líquida utilizando un instrumento Sciex triple quad. Se disolvió aproximadamente 0,1 mg/mL de la muestra en MeOH. Se diluyeron 10 μL de la muestra en 1 mL de MeOH. Se inyectó 1 μL de la muestra en el instrumento. Columna: Phenomenex Synergy Fusion RP 4 μm, 80° 50x2 mm. Caudal: 0,5 mL/min. Gradiente: 40%B a 95% B en 3,5 min. Fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en agua. B: acetonitrilo. Se utilizó el método de monitorización de iones seleccionados. El espectrómetro de masas funcionó en modo de ionización positiva con una fuente ESI. El porcentaje de cada ion controlado fue el siguiente: D<sub>4</sub>: 98.52%, D<sub>3</sub>: 1.45%, D<sub>2</sub>:0.00%, D<sub>1</sub>:0.02%; D<sub>0</sub>:0.02%.

**Ejemplo 6: Síntesis de una sal potásica del compuesto la**

[0217]

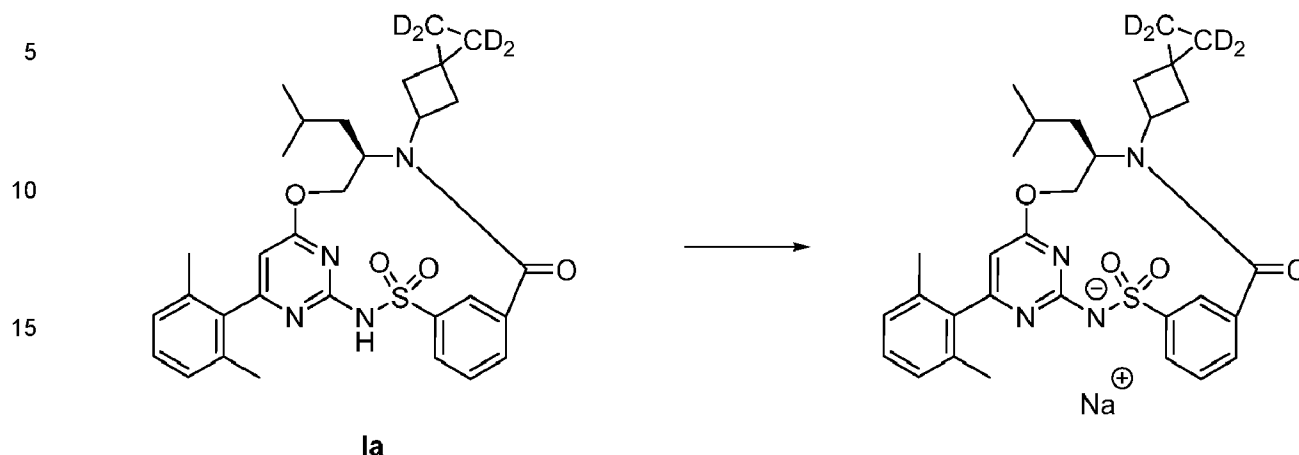


[0218] El compuesto la se disuelve en metanol y se trata lentamente con KOH (0,5 M en metanol) bajo agitación. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se evapora y se seca al vacío doméstico con fuga de nitrógeno a 50-55 °C durante 16 h para dar el compuesto la (ion potasio).

65

**Ejemplo 7: Síntesis de una sal sódica del compuesto la**

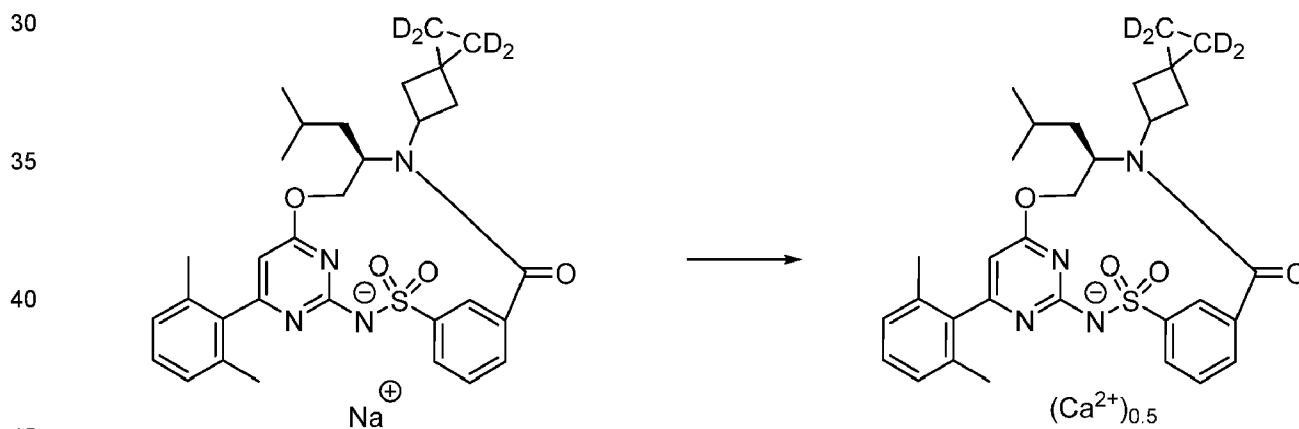
[0219]



[0220] El compuesto **la** se suspende en agua y se trata lentamente con NaOH (1 M) bajo agitación. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1,25 h. La solución se filtra clara sobre un filtro de jeringa (0,2  $\mu\text{m}$ ) y el filtrado claro se liofiliza durante dos días para dar el Compuesto **la** (sal sódica).

**Ejemplo 8: Síntesis de una sal cálcica del compuesto la**

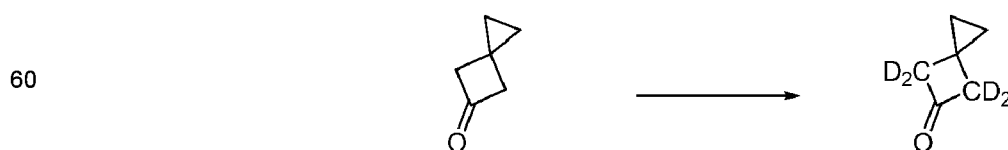
[0221]



[0222] El compuesto **la** (sal sódica) se agita en agua durante 10 minutos. Se añade una solución de  $\text{CaCl}_2$  en agua. Se añade otra porción de agua y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 23 h. El sólido se recoge por filtración, se lava con abundante agua y se seca al vacío con purga de nitrógeno a 55-60  $^\circ\text{C}$  durante 14 h para dar el compuesto **la** (sal cálcica (0,5)).

**Ejemplo 9: Síntesis de (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-isobutil-2,2-dioxo-12-(4,4,5,6,6-pentadeuterioespiro[2.3]hexan-5-il)-9-oxa-2 $\lambda^6$ -tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4,6,8(19),14,16-hexaen-13-ona (Compuesto lb) Síntesis de 4,4,6,6-Tetradeterioespiro[2.3]hexan-5-ona (21)**

[0223]



[0224] Se agitó a 70  $^\circ\text{C}$  durante 24 h una mezcla de espiro[2.3]hexan-5-ona (2,17 g, 22,574 mmol) y carbonato potásico (8 g, 57,885 mmol) en triglima (24 mL) y  $\text{D}_2\text{O}$  (8 mL). Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se extrajo con éter

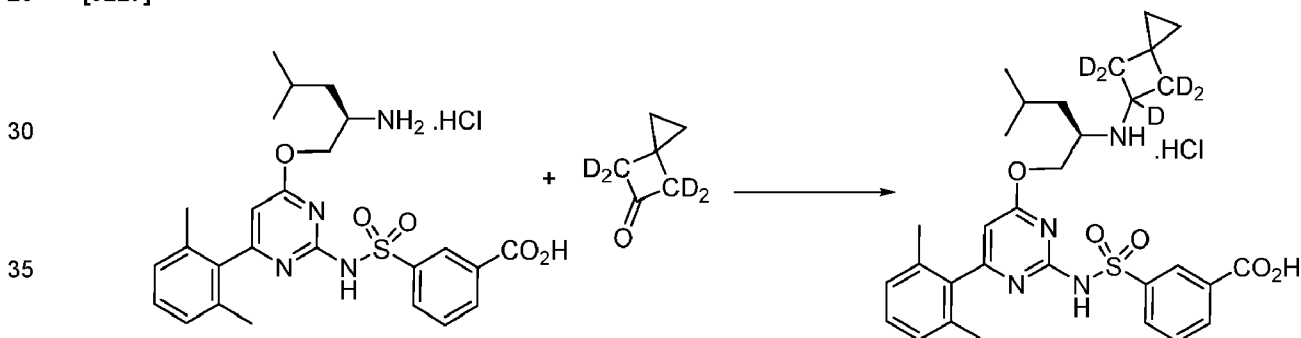
(5 x 16 mL). Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró a presión atmosférica para eliminar el éter dietílico y, a continuación, se destiló a presión reducida (50-60 mBar, 50-60 °C) para obtener 4,4,6,6-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ona (1,07 g, 13%) como líquido claro.

5 **[0225]** Se realizó una segunda reacción. Una mezcla de espiro[2.3]hexan-5-ona (2 g, 20,806 mmol) y carbonato potásico (7,0 g, 50,649 mmol) en triglima (21 mL) y D<sub>2</sub>O (7 mL) se agitó a 70 °C durante 24 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la solución se extrajo con éter dietílico (5 x 14 mL). Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El éter se eliminó a presión atmosférica. El residuo se destiló al vacío (50-60 mbar, 50-60 °C) para obtener 4,4,6,6-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ona (1,222 g, 37%) como líquido claro. Ambos lotes de producto bruto se combinaron y se sometieron a otra reacción de intercambio de deuterio.

15 **[0226]** A una solución de 4,4,6,6-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ona cruda (2,29 g, 8,4601 mmol) en triglima (6 mL) se añadió una solución de carbonato potásico (2,9231 g, 21,150 mmol) en D<sub>2</sub>O (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 24 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la reacción se extrajo con éter dietílico (3 x 10 mL). Las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión atmosférica. Al residuo se le añadió una solución saturada de bisulfito sódico (20 mL), y se agitó durante 1 h. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL). La capa orgánica se desechó. La capa acuosa se basificó con NaOH (aq) al 10% y después se extrajo con éter dietílico (3 x 20 mL). El éter se eliminó por destilación a 1 atm de presión para obtener una solución al 9,01% de 4,4,6,6-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ona (2,55 g, 27%) en triglima y éter dietílico. Esta solución de triglima se utilizó para la etapa siguiente sin más purificación. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, Cloroformo-d) δ 0.77 (d, J = 0.3 Hz, 4H).

**Síntesis del ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2R)-4-metil-2-[(4,4,5,6,6-pentadeuterioespiro [2.3]hexan-5-il)amino]pentoxi] pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (22)**

25 **[0227]**

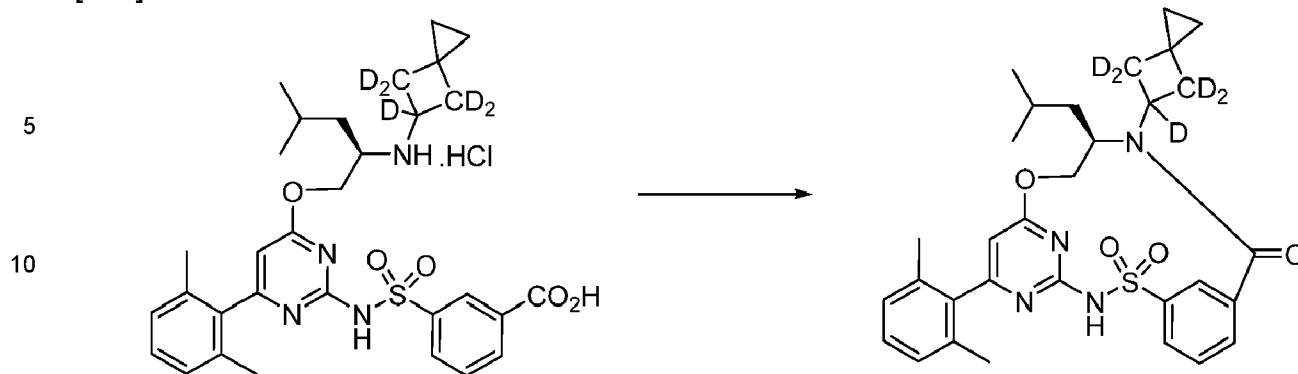


40 **[0228]** Se cargó un vial de 4 mL bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2R)-2-amino-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (43 mg, 0.08037 mmol), 4,4,6,6-tetradeuterioespiro[2.3]hexan-5-ona (157 mg de 9 % p/p, 0,1411 mmol) (9% de material puro en solución de triglima), y ciano(trideuterio)boranuuro (sal sódica) (19 mg, 0,2885 mmol). El vial se purgó con nitrógeno, se tapó y la suspensión resultante se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 1 h y 15 min. La reacción se extinguió añadiendo metanol-d<sub>4</sub> deuterado (1 mL, 24,68 mmol). La solución se microfiltró a través de un disco de filtro de jeringa Whatman 0,45 µM PTFE y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (C18) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (1 a 99% en 15 min) y HCl como modificador. Las fracciones puras se recogieron y los disolventes se evaporaron con un genevac para dar ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2R)-4-metil-2-[(4,4,5,6,6-pentadeuterio-espiro[2.3]hexan-5-il)amino]pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (24 mg, 48%). ESI-MS m/z calc. 583.28766, encontrada 584.45 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1.26 minutos. Presencia significativa del producto d4 también visible (M+H = 583) (LC método A).

50

**Síntesis de (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-isobutil-2,2-dioxo-12-(4,4,5,6,6-pentadeuterioespiro[2.3]hexan-5-il)-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4,6,8(19),14,16-hexaen-13-ona (Compuesto Ib)**

[0229]



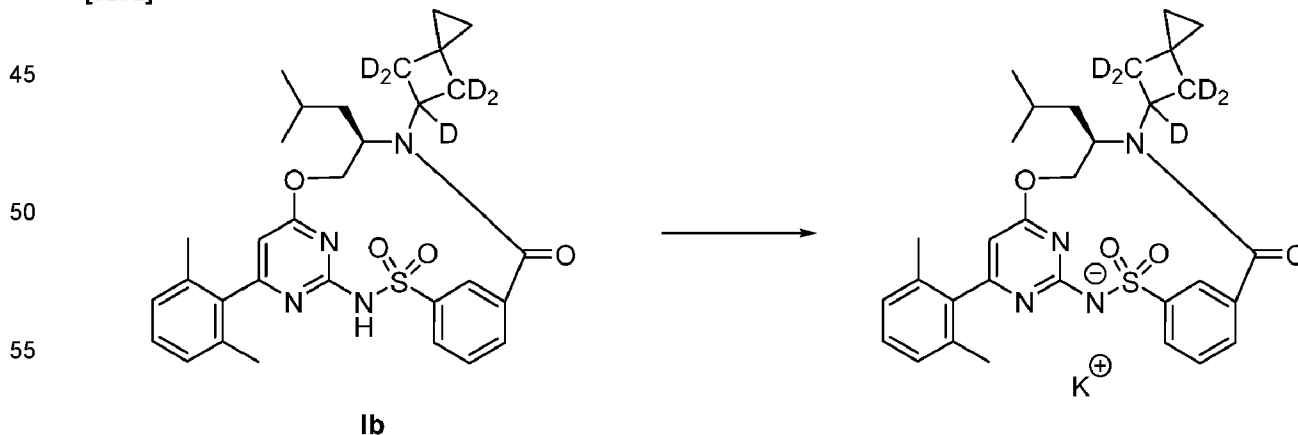
[0230] Se cargó un matraz de 100 mL bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2R)-4-metil-2-[(4,4,5,6,6-pentadeuterioespiro[2.3]hexan-5-il)amino]pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (24 mg, 0,03870 mmol), HATU (53 mg, 0,1394 mmol), DMF anhidra (2,5 mL) y DIEA (40 μL, 0,2296 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La mezcla se concentró y se diluyó con DMSO (2 mL). La solución se filtró a través de un disco de filtro de jeringa Whatman 0,45 μm PTFE y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (C18) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (1 a 99% en 15 min) y HCl como modificador. La evaporación de Genevac dio (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-isobutil-2,2-dioxo-12-(4,4,5,6,6-pentadeuterioespiro[2.3]hexan-5-il)-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4,6,8(19),14,16-hexaen-13-ona (4,2 mg, 19%) como sólido blanquecino.

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.41 – 11.69 (m amplio, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.77 – 7.60 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 3.72 (td, J = 11.4, 6.0 Hz, 1H), 2.25 – 1.85 (m, 6H), 1.66 (ddd, J = 14.0, 10.6, 2.8 Hz, 1H), 1.39 – 1.25 (m, 1H), 1.15 (ddd, J = 13.8, 10.5, 2.8 Hz, 1H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.54 – 0.36 (m, 4H), 0.21 (d, J = 6.3 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 565.2771, encontrada 566.43 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2.04 minutos. (LC Método A).

[0231] El contenido de deuterio se determinó por espectrometría de masas de cromatografía líquida utilizando un instrumento Sciex triple quad. Se disolvió aproximadamente 0,1 mg/mL de la muestra en MeOH. Se diluyeron 10 μL de la muestra en 1 mL de MeOH. Se inyectó 1 μL de la muestra en el instrumento. Columna: Phenomenex Synergy Fusion RP 4 μm, 80<sup>o</sup> 50x2 mm. Caudal: 0,5 mL/min. Gradiente: 40%B a 95% B en 3,5 min. Fase móvil A: 0,1% de ácido fórmico en agua. B: acetonitrilo. Se utilizó el método de monitorización de iones seleccionados. El espectrómetro de masas funcionó en modo de ionización positiva con una fuente ESI. El porcentaje de cada ion controlado fue el siguiente: D<sub>5</sub>: 58.66%, D<sub>4</sub>: 34.01%, D<sub>3</sub>: 6.81%, D<sub>2</sub>: 0.47%, D<sub>1</sub>: 0.03%; D<sub>0</sub>: 0.02%.

**Ejemplo 10: Síntesis de una sal potásica del compuesto Ib**

[0232]

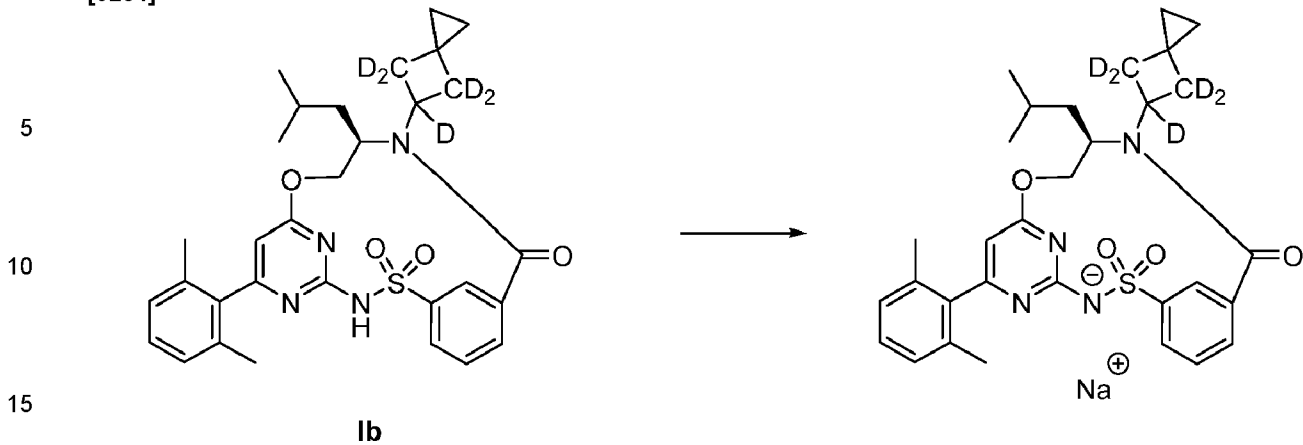


[0233] El compuesto **Ib** se disuelve en metanol y se trata lentamente con KOH (0,5 M en metanol) bajo agitación. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se evapora y se seca al vacío con fuga de nitrógeno a 50-55 °C durante 16 h para dar el compuesto **Ib** (ion potasio).

65

**Ejemplo 11: Síntesis de una sal sódica del compuesto Ib**

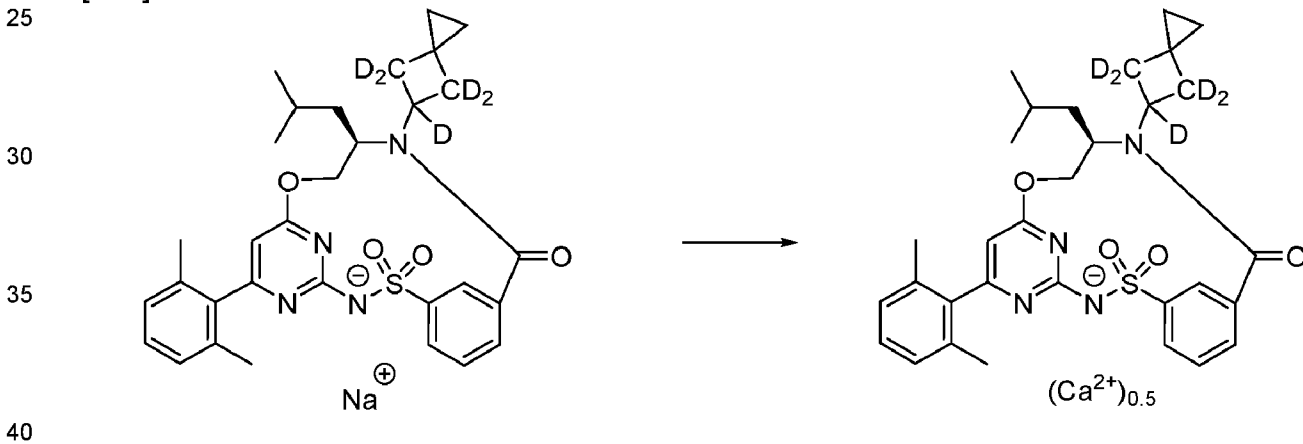
[0234]



[0235] El compuesto **Ib** se suspende en agua y se trata lentamente con NaOH (1 M) bajo agitación. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1,25 h. La solución se filtra clara sobre un filtro de jeringa (0,2 µm) y el filtrado claro se liofiliza durante dos días para dar el Compuesto **Ib** (sal sódica).

**Ejemplo 12: Síntesis de una sal cálcica del compuesto Ib**

[0236]

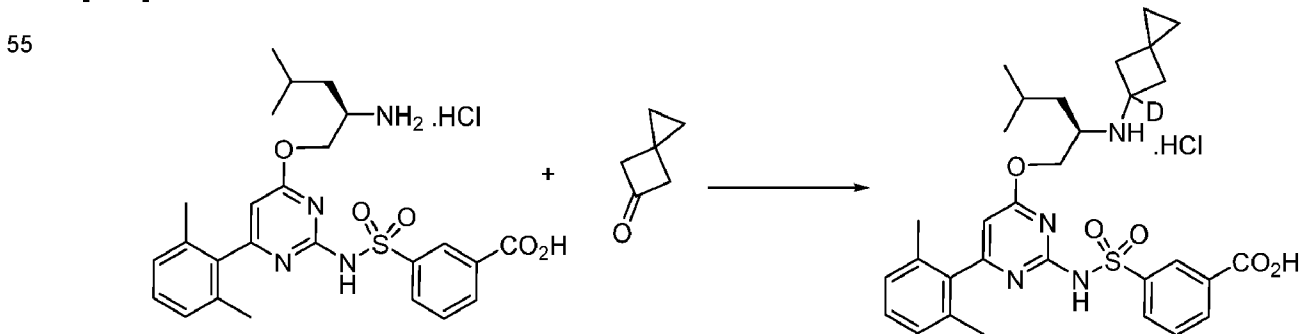


[0237] El compuesto **Ib** (sal sódica) se agita en agua durante 10 min. Se añade una solución de CaCl<sub>2</sub> en agua. Se añade otra porción de agua y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 23 h. El sólido se recoge por filtración, se lava con abundante agua y se seca al vacío con purga de nitrógeno a 55-60 °C durante 14 h para dar el compuesto **Ib** (sal cálcica (0,5)).

**Ejemplo 13: Síntesis de (11R)-12-(5-Deuterioespiro[2.3]hexan-5-il)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-isobutil-2,2-dioxo-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4,6,8(19),14,16-hexaen-13-ona (Compuesto Ic)**

**Síntesis del ácido 3-[[4-[(2R)-2-[(5-Deuterioespiro[2.3]hexan-5-il)amino]-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (23)**

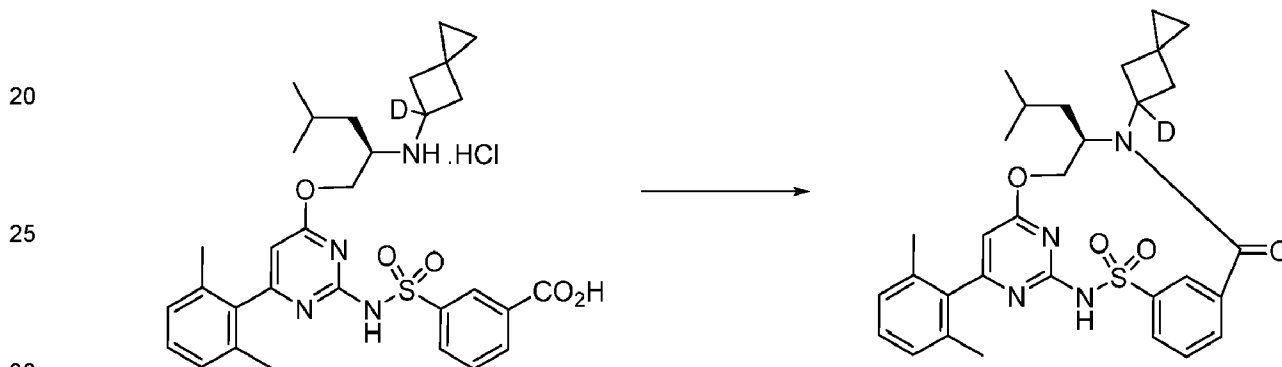
[0238]



5 **[0239]** Se cargó un vial de 4 mL con ácido 3-[[4-[(2R)-2-amino-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (99 mg, 0,1850 mmol), espiro[2.3]hexan-5-ona (50 mg, 0,5201 mmol), DCM anhidro (0,30 mL) y cianoborodeuteruro sódico (36 mg, 0,5466 mmol). El vial se purgó brevemente con nitrógeno y la mezcla (suspensión espesa al principio) se agitó energicamente a temperatura ambiente durante 2 h, momento en el que la LCMS  
10 mostró una conversión de aproximadamente el 50%. Se añadió metanol-d<sub>4</sub> deuterado (1 mL, 24,62 mmol) y la mezcla se concentró y disolvió en DMSO (volumen final total 3 mL). La mezcla se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (C18) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (1 a 99% en 15 min) y HCl como modificador. Las fracciones puras se recogieron y los disolventes se evaporaron para dar ácido 3-[[4-[(2R)-2-[(5-deuterioespiro[2.3]hexan-5-il)amino]-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (28 mg, 25%) como sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 579,2626, encontrada 580,42 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,42 minutos (LC Método A).

15 **Síntesis de (11R)-12-(5-Deuterioespiro[2.3]hexan-5-il)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-isobutil-2,2-dioxo-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4,6,8(19),14,16-hexaen-13-ona (Compuesto Ic)**

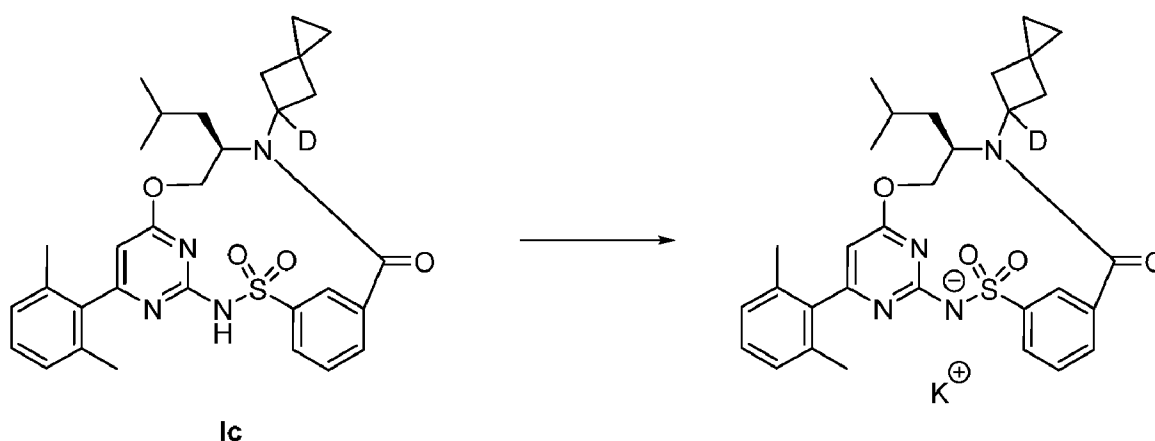
20 **[0240]**



35 **[0241]** Se cargó un matraz de 20 mL bajo nitrógeno con HATU (48 mg, 0,1262 mmol), DMF anhidro (2 mL) y DIEA (45 μL, 0,2584 mmol). Se añadió gota a gota con jeringa una solución de ácido 3-[[4-[(2R)-2-[(5-deuterioespiro[2.3]hexan-5-il)amino]-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (28 mg, 0,04544 mmol) en DMF anhidra (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla se concentró y se diluyó con DMSO (2 mL). La solución se 56microfiltro a través de un disco de filtro de jeringa Whatman 0,45 μm PTFE y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (C18) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (1 a 99% en 15 min) y HCl como modificador. La evaporación dio un residuo que se trituró en DCM/hexanos. La evaporación de los disolventes dio  
40 (11R)-12-(5-deuterioespiro[2.3]hexan-5-il)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-isobutil-2,2-dioxo-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4,6,8(19),14,16-hexaen-13-ona (11 mg, 42%) como sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,52 (m amplio, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,90 (br s, 1H), 7,67 (br s, 2H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 6,37 (br s, 1H), 5,11 (dd, J = 10,8, 4,2 Hz, 1H), 4,39 (t, J = 11,0 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,27 (dd, J = 10,1, 5,0 Hz, 2H), 2,24 – 1,81 (m, 8H), 1,66 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 1,38 – 1,23 (m, 1H), 1,38 – 1,23 (m, 1H), 1,23 – 1,00 (m, 1H), 0,72 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,59 – 0,37 (m, 4H), 0,21 (d, J = 6,2 Hz, 3H). <sup>1</sup>H NMR muestra aproximadamente aproximadamente 95%  
45 de análogo D<sub>1</sub> y aproximadamente 5% de análogo no deuterado. ESI-MS m/z calc. 561,252, encontrada 562,48 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,07 minutos (LC Método A).

**Ejemplo 14: Síntesis de una sal potásica del compuesto Ic**

50 **[0242]**



[0243] El compuesto **Ic** se disuelve en metanol y se trata lentamente con KOH (0,5 M en metanol) bajo agitación. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se evapora y se seca al vacío con fuga de nitrógeno a 50-55 °C durante 16 h para dar el compuesto **Ic** (ion potasio).

5

#### Ejemplo 15: Síntesis de una sal sódica del compuesto **Ic**

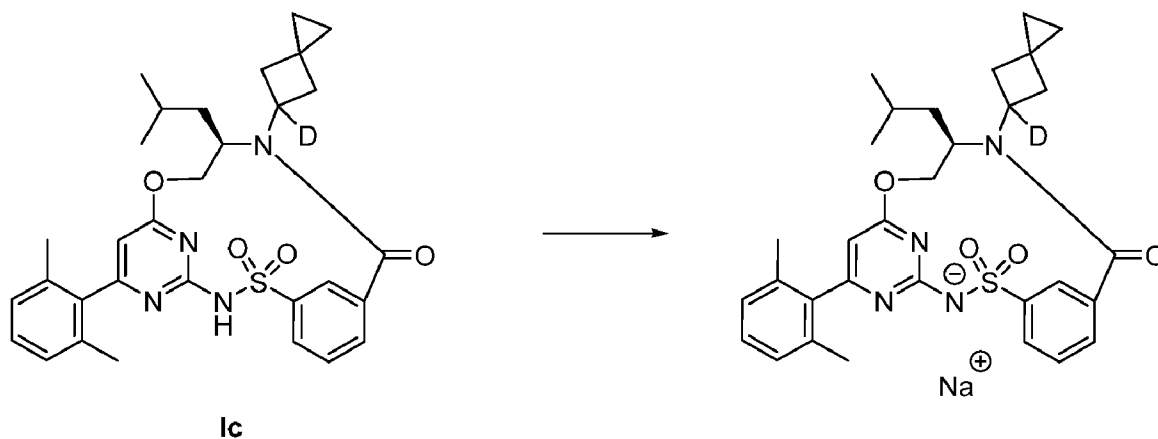
[0244]

10

15

20

25



30

[0245] El compuesto **Ic** se suspende en agua y se trata lentamente con NaOH (1 M) bajo agitación. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1,25 h. La solución se filtra clara sobre un filtro de jeringa (0,2 μm) y el filtrado claro se liofiliza durante dos días para dar el Compuesto **Ic** (sal sódica).

35

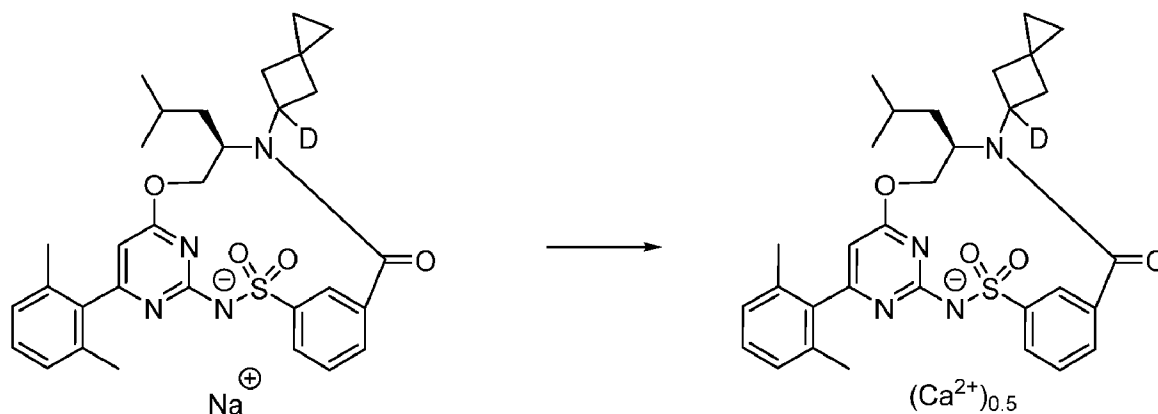
#### Ejemplo 16: Síntesis de una sal cálcica del compuesto **Ic**

[0246]

40

45

50



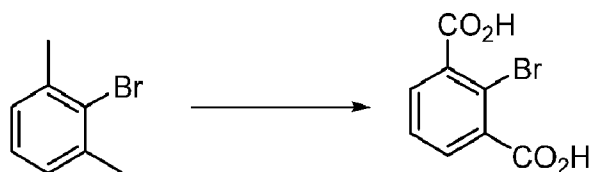
55

[0247] El compuesto **Ic** (sal sódica) se agita en agua durante 10 min. Se añade una solución de CaCl<sub>2</sub> en agua. Se añade otra porción de agua y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 23 h. El sólido se recoge por filtración, se lava con abundante agua y se seca al vacío con purga de nitrógeno a 55-60 °C durante 14 h para dar el compuesto **Ic** (sal cálcica (0,5)).

60

**Ejemplo 17: Síntesis de (11R)-6-[2,6-di(trideutero)metilfenil]-11-(2-metilpropil)-12-[espiro[2.3]hexan-5-il]-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto 1d)**

**Síntesis del ácido 2-bromobenceno-1,3-dicarboxílico (25)**  
[0248]

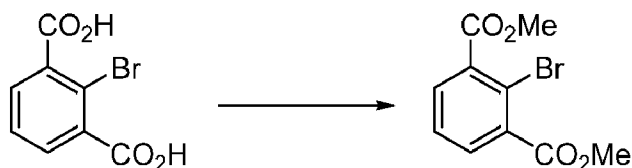


[0249] A una solución agitada de 2-bromo-1,3-dimetilbenceno (35,25 g, 190,48 mmol) en una mezcla de terc-butanol (150 mL) y agua (150 mL) a temperatura ambiente se añadió permanganato potásico (61 g, 385,99 mmol). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió otra porción de permanganato potásico (62 g, 392,32 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró en caliente a través de una almohadilla de celita, y la torta de filtración se lavó con un 1 caliente: 1 mezcla de terc-butanol y agua (2 x 100 mL). Los filtrados combinados se concentraron al vacío hasta un volumen residual de ~200 mL y se acidificaron a pH ~1 con ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se enfrió a 0 °C y se dejó reposar durante 2 h. El producto precipitado se recogió por filtración y el filtrado acuoso se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. Todas las fracciones del producto se combinaron, se lavaron con hexanos (2 x 100 mL) y se secaron al vacío para obtener ácido 2-bromobenceno-1,3-dicarboxílico (24,86 g, 51%) como sólido blanco. El producto pasó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

<sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 243.9371, encontrada 245.3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,63 minutos (LC Método C).

**Síntesis de 2-bromobenceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo (26)**

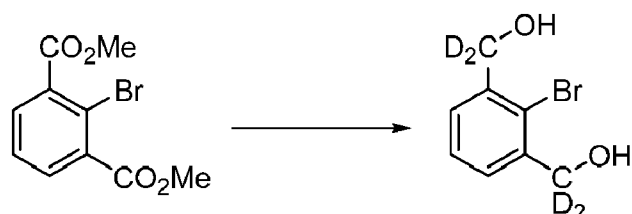
[0250]



[0251] A una solución agitada de ácido 2-bromobenceno-1,3-dicarboxílico (25,15 g, 102,64 mmol) en DMF anhidro (250 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (31,5 g, 227,92 mmol), seguido de yodometano (32,376 g, 14,2 mL, 228,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (750 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (450 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para obtener 2-bromobenceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo (28,45 g, 94%) como un aceite ámbar. El producto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.91 – 7.74 (m, 2H), 7.70 – 7.52 (m, 1H), 3.88 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 271.9684, encontrada 273.4 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 4,23 minutos (LC Método C).

**Síntesis de [2-Bromo-3-[dideuterio(hidroxi)metil]fenil]-dideuterio-metanol (27)**

[0252]

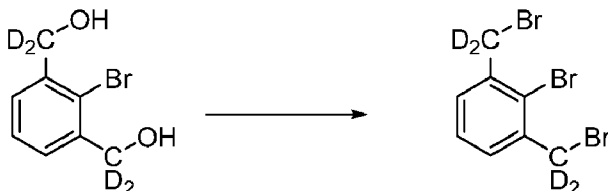


[0253] A una suspensión agitada de deuteruro de aluminio y litio (200 mg, 5,0044 mmol) en THF anhidro (3 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de 2-bromobenceno-1,3-dicarboxilato de dimetilo (585 mg, 2,1422 mmol) en THF anhidro (1 mL). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (10 mL) y se extinguió utilizando un protocolo Fieser estándar. Las sales se filtraron y se lavaron con THF (2 x 10 mL). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para obtener [2-bromo-3-[dideuterio(hidroxi)metil]fenil]-dideuterio-metanol (416 mg, 79%) como sólido blanco. El producto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

$^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.44 – 7.39 (m, 3H), 5.37 (s, 2H). ESI-MS  $m/z$  calc. 220.0037, encontrada 203.3 ( $\text{M}+1-18$ )\*; Tiempo de retención: 1,8 minutos (LC Método C).

#### Síntesis de 2-bromo-1,3-bis[bromo(dideuterio)metil]benceno (28)

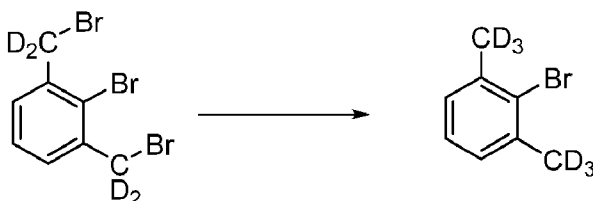
[0254]



[0255] A una suspensión agitada de [2-bromo-3-[dideuterio(hidroxi)metil]fenil]-dideuterio-metanol (12,56 g, 56,811 mmol) en DCM anhidro (370 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió tetrabromuro de carbono (45,3 g, 136,60 mmol), seguido de una adición por porciones de trifenilfosfina (35,8 g, 136,49 mmol) durante un periodo de 15 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se convirtió en una solución homogénea y se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un volumen residual de ~100 mL y se vertió en éter dietílico (600 mL). El precipitado blanco se filtró y se lavó con éter dietílico (2 x 50 mL). Los filtrados combinados se recogieron y concentraron al vacío hasta un volumen residual de ~100 mL y se vertieron en hexanos (600 mL). El precipitado blanco se filtró y se lavó con hexanos (2 x 100 mL). Los filtrados combinados se recogieron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 – 10% de acetato de etilo en hexanos para obtener 2-bromo-1,3-bis[bromo(dideuterio)metil]benceno (15,56 g, 71%) como sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H).

#### Síntesis de 2-bromo-1,3-bis(trideuteriometil)benceno (29)

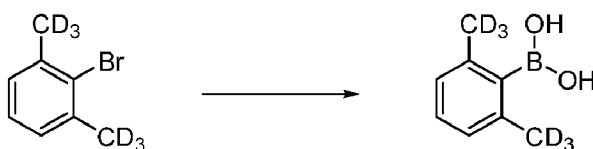
[0256]



[0257] A una suspensión agitada de deuteruro de aluminio y litio (3,65 g, 91,330 mmol) en THF anhidro (70 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-1,3-bis[bromo(dideuterio)metil]benceno (15,5 g, 40,216 mmol) en THF anhidro (70 mL). Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con THF (100 mL) y se extinguió siguiendo el protocolo estándar de Fieser. Las sales se filtraron y se lavaron con THF (2 x 50 mL). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se redisolvió en hexanos (200 mL), se filtró y se concentró al vacío para obtener 2-bromo-1,3-bis(trideuteriometil)benceno (5,58 g, 68%) como un aceite amarillo pálido. El producto se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.23 – 7.11 (m, 3H).

#### Síntesis del ácido [2,6-Bis(trideuteriometil)fenil]borónico (30)

[0258]

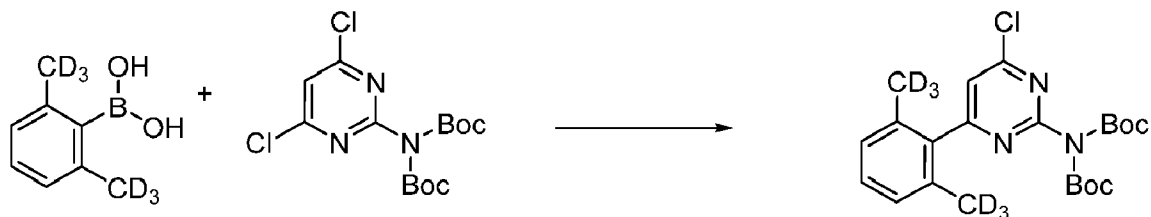


[0259] A una suspensión agitada de virutas de magnesio (1,8 g, 74,059 mmol) y yodo (15 mg, 0,0030 mL, 0,0591 mmol) en THF anhidro (20 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió lentamente una solución de 2-bromo-1,3-bis(trideuteriometil)benceno (9,89 g, 46,578 mmol) en THF anhidro (50 mL). Una vez iniciada, la reacción es exotérmica y la velocidad de adición se ajustó para mantener la temperatura de reacción por debajo del punto de ebullición del THF. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 1 h. La disolución preparada del reactivo de Grignard se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota a una disolución de borato de trimetilo (24,232 g, 26 mL, 233,20 mmol) en THF anhidro (60 mL) enfriado a -78 °C bajo nitrógeno. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente HCl acuoso (95 mL de 1 M, 95.000 mmol). Una vez

completada la adición, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió agua (100 mL) y los volátiles se eliminaron al vacío. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El residuo obtenido se trituró con hexanos (100 ml). El producto precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener ácido [2,6-bis(trideuteriometil)fenil]borónico (4,667 g, 61%) como sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.11 (s amplio, 2H), 7.06 (dd,  $J = 7.9, 7.1$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H).

#### Síntesis de N-[4-[2,6-bis(trideuteriometil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-il]-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo (31)

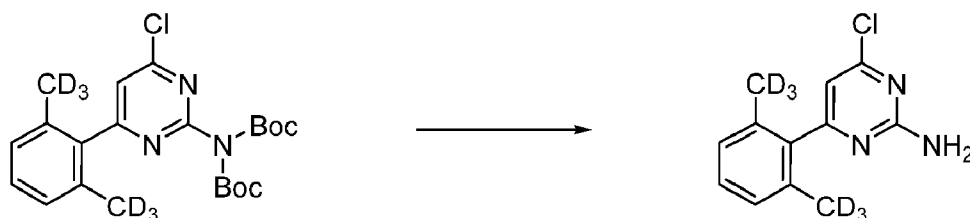
[0260]



[0261] Una solución agitada de ácido [2,6-bis(trideuteriometil)fenil]borónico (1,565 g, 10,031 mmol) y N-terc-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo (5,48 g, 15,046 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (30 mL) y agua (10 mL) a temperatura ambiente se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Bajo nitrógeno, se añadieron carbonato de cesio (8,18 g, 25,106 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio(II) (735 mg, 1,0045 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua (120 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 – 10% de éter dietílico en hexanos para obtener N-[4-[2,6-bis(trideuteriometil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-il]-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo (3,6919 g, 79%) como aceite amarillo pálido. ESI-MS  $m/z$  calc. 439.2145, encontrada 440.4 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 7,48 minutos (LC Método C).

#### Síntesis de 4-[2,6-Bis(trideuteriometil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-amina (32)

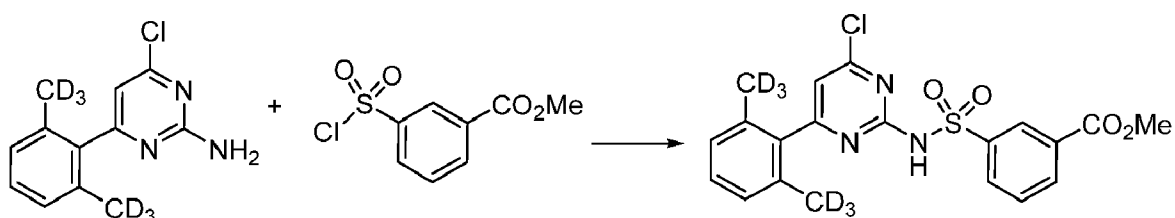
[0262]



[0263] A una solución agitada de N-[4-[2,6-bis(trideuteriometil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-il]-N-terc-butoxicarbonil-carbamato de terc-butilo (3,66 g, 8,3188 mmol) en DCM (30 mL) a temperatura ambiente se añadió una solución de HCl (12 mL de 4 M, 48,000 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 20 h. Los volátiles se eliminaron al vacío, el sólido blanco obtenido se resuspendió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (150 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para obtener 4-[2,6-bis(trideuteriometil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-amina (1,842 g, 87%) como sólido blanco. ESI-MS  $m/z$  calc. 239.1096, encontrada 240.3 ( $M+1$ )<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 4,44 minutos (LC Método C).

#### Síntesis de 3-[[4-[2,6-bis(trideuteriometil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (33)

[0264]



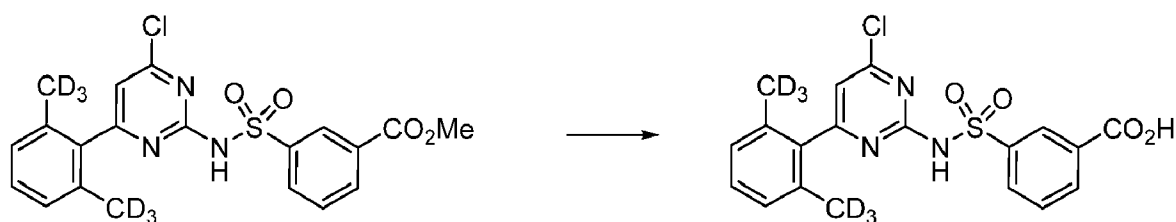
5  
10  
15  
20  
25

**[02665]** A una disolución agitada de 4-[2,6-bis(trideuteriometil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-amina (1,8 g, 7,5083 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (2,64 g, 11.250 mmol) en THF anhidro (50 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una disolución de tert-amóxido de litio (3,2120 g, 11 mL de 40% p/p, 13,656 mmol) en heptanos. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió en frío con HCl acuoso 1 M (120 mL), después se calentó a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron al vacío. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0 – 20% de acetato de etilo en hexanos para obtener 3-[[4-[2,6-bis(trideuterio-metil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (2,786 g, 80%) como sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 437.1083, encontrada 438.3 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 5,95 minutos La pureza final se determinó por HPLC de fase inversa utilizando el LC Método C.

**Síntesis del ácido 3-[[4-[2,6-Bis(trideuteriometil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (34)**

30  
35

**[02666]**



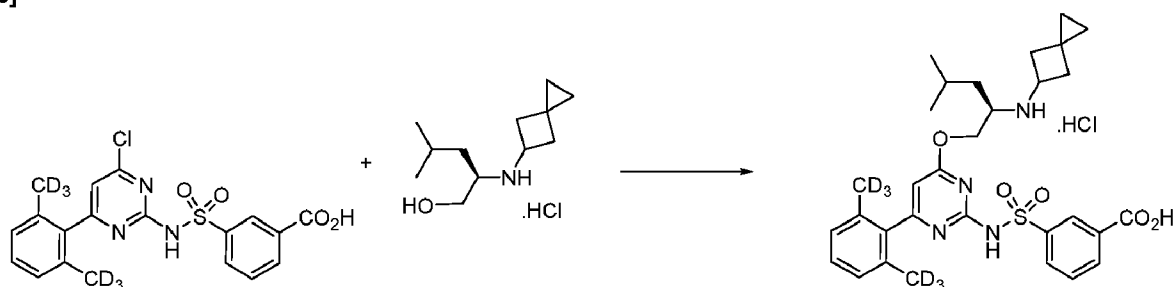
55  
60  
65

**[02667]** A una solución agitada de 3-[[4-[2,6-bis(trideuteriometil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (2,751 g, 6,2818 mmol) en THF (40 mL) a temperatura ambiente se añadió NaOH acuoso (26 mL de 1 M, 26,000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se añadió agua (100 mL) y se eliminaron los volátiles al vacío. La capa acuosa residual se extrajo con acetato de etilo (1 x 100 mL) y la capa orgánica se desechó. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 2 M hasta pH ~1, y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para obtener ácido 3-[[4-[2,6-bis(trideuterio-metil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1,719 g, 62%) como sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.43 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 8.44 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (ddd, J = 7.9, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 7.2 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 423.0927, encontrada 424.0 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,28 minutos (LC Método B).

**Síntesis del ácido 3-[[4-[2,6-Bis(trideuteriometil)fenil]-6-[(2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (35)**

60  
65

**[02688]**



85  
90  
95

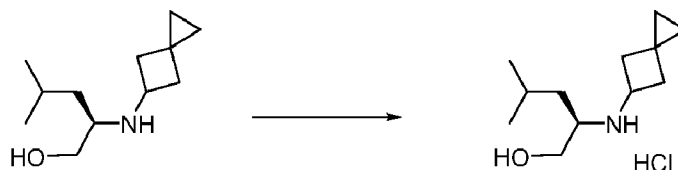
**[02699]** En un matraz de 20 mL, el ácido 3-[[4-[2,6-bis(trideuteriometil)fenil]-6-cloro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (157 mg, 0,3704 mmol) y (2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentan-1-ol (sal clorhidrato) (90 mg, 0,3850 mmol) se cargaron bajo nitrógeno con THF anhidro (2 mL) (suspensión). Se añadió *terc*-butóxido sódico (156 mg, 1,623 mmol) (ligera exotermia y disolución de sólidos). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5,5 h. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (30 mL) y HCl 1M acuoso (30 mL) y salmuera (20 mL). Tras la separación, la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporaron para dar un material bruto. El material se disolvió en DMSO (4 mL). La solución se microfiltro a través de un disco de filtro de jeringa Whatman 0,45 µM PTFE y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (C18) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (1 a 99% en 15 min) y HCl como modificador. La evaporación dio ácido 3-[[4-[2,6-bis(trideuterio-metil)fenil]-6-[(2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (135 mg, 59%) como sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 584.29395, encontrada 585.73 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 1,22 minutos (LC Método A).

**Síntesis (2R)-4-Metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentan-1-ol (sal clorhidrato) (3-HCl)**

0270.

5

10



15

20

**[0271]** Se añadió HCl (354 mL de 4 M, 1,416 mol) (4 M en dioxano) a una solución (mecánica) agitada de (2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentan-1-ol (254 g, 1,287 mol) en éter dietílico (2,286 L) en un baño de hielo/agua durante 20 minutos, manteniendo la temperatura interna entre 10 °C y 22°C. Una vez completada la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El producto se filtró y se enjuagó con 2000 mL de éter dietílico. Se repitió exactamente el mismo proceso a la misma escala (se utilizó un total de 508 g de material de partida de aminoalcohol). El producto se secó al vacío a 35 °C durante la noche y dio 562,3 g. (2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentan-1-ol (sal clorhidrato) (562,3 g, 93%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.17 – 8.84 (m, 2H), 5.38 (s, 1H), 3.99 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 2H), 2.20 – 2.05 (m, 2H), 1.73 – 1.60 (m, 1H), 1.60 – 1.48 (m, 1H), 1.43 – 1.30 (m, 1H), 0.93 – 0.83 (m, 6H), 0.55 – 0.45 (m, 2H), 0.45 – 0.36 (m, 2H).

**Síntesis de (11R)-6-[2,6-di(trideutero)metilfenil]-11-(2-metilpropil)-12-[espiro[2.3]hexan-5-il]-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto Id)**

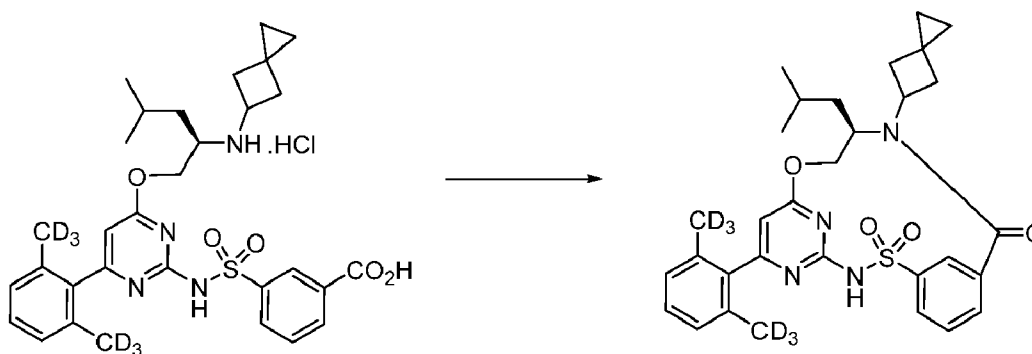
25

**[0272]**

30

35

40



45

50

55

**[0273]** Se cargó un matraz de 20 mL bajo nitrógeno con COMU (244 mg, 0,5697 mmol), DMF anhidro (8 mL) y DIEA (0,22 mL, 1,263 mmol). Se añadió una disolución de ácido 3-[[4-[2,6-bis(trideuteriometil)fenil]-6-[(2R)-4-metil-2-(espiro[2.3]hexan-5-ilamino)pentoxil]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (135 mg, 0,2173 mmol) en DMF anhidro (4 mL) gota a gota mediante jeringa durante 3 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se concentró y se diluyó con DMSO (2 mL). La solución se microfiltro a través de un disco de filtro de jeringa Whatman 0,45 μm PTFE y se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa (C18) utilizando un gradiente de acetonitrilo en agua (1 a 99% en 15 min) y HCl como modificador. La evaporación dio un residuo que se trituró en DCM/hexanos. La evaporación de los disolventes dio (11R)-6-[2,6-di(trideutero)-metilfenil]-11-(2-metilpropil)-12-[espiro[2.3]hexan-5-il]-9-oxa-2λ<sup>6</sup>-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (73,4 mg, 60%) como sólido blanquecino. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13.47 – 11.72 (m amplio, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 – 7.81 (m, 1H), 7.82 – 7.52 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.37 (br s, 1H), 5.12 (dd, J = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 4.23 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.72 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 2H, solapado con agua), 2.09 (dt, J = 19.0, 9.4 Hz, 2H), 1.66 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.38 – 1.24 (br m, 1H), 1.15 (dd, J = 14.0, 10.4 Hz, 1H), 0.72 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.61 – 0.35 (m, 4H), 0.21 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 566.2834, encontrada 567.69 (M+1)<sup>+</sup>; Tiempo de retención: 2,05 minutos (LC Método A).

60

**[0274]** El contenido de deuterio se determinó por espectrometría de masas de cromatografía líquida utilizando un único instrumento cuádruple. Se disolvió aproximadamente 0,1 mg/mL de la muestra en MeOH. Se diluyeron 10 μL de la muestra en 1 mL de MeOH. Se inyectó 1 μL de la muestra en el instrumento. Columna: Agilent SB C18, 1,8 μm, 2,1 x 50 mm. Caudal: 0,7 mL/min. Gradiente: 40% B a 100% B en 2,5 min. Fase móvil A: 0,1% de ácido trifluoroacético en agua. B: acetonitrilo. Se utilizó el método de monitorización de iones seleccionados. El espectrómetro de masas funcionó en modo de ionización positiva con una fuente ESI. El porcentaje de cada ion controlado fue el siguiente: D<sub>6</sub>: 88.49%, D<sub>5</sub>: 8.14%, D<sub>4</sub>: 0.93%, D<sub>3</sub>: 0.52%, D<sub>2</sub>: 1.93%, D<sub>1</sub>: 0.00%; D<sub>0</sub>: 0.00%.

65

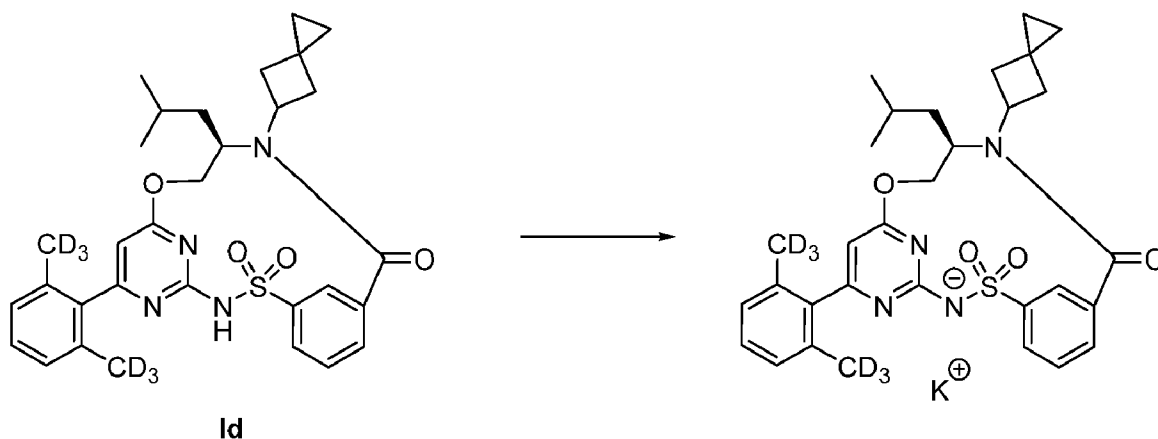
## Ejemplo 18 Síntesis de una sal potásica del compuesto Id

[0275]

5

10

15

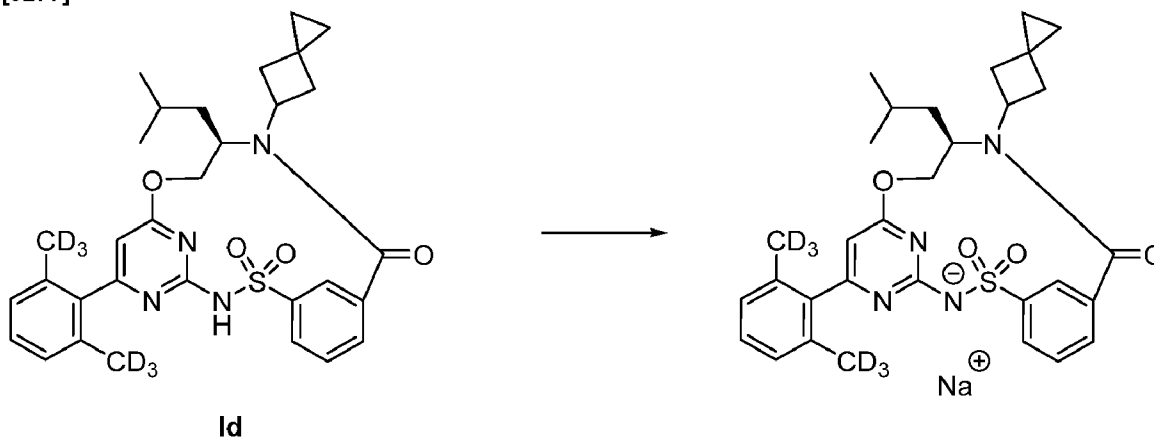


[0276] El compuesto **Id** se disuelve en metanol y se trata lentamente con KOH (0,5 M en metanol) bajo agitación. La solución se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se evapora y se seca al vacío doméstico con fuga de nitrógeno a 50-55 °C durante 16 h para dar el compuesto **Id** (ion potasio).

## Ejemplo 19 Síntesis de una sal sódica del compuesto Id

[0277]

25

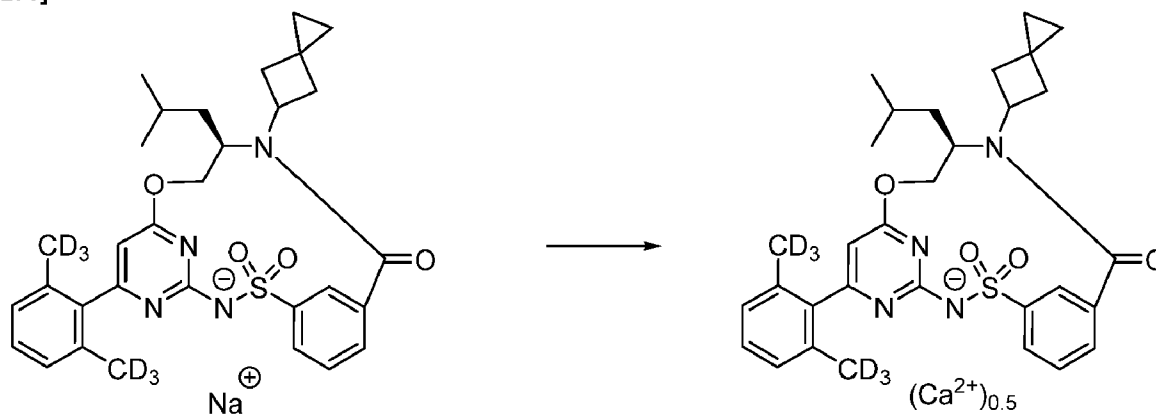


[0278] El compuesto **Id** se suspende en agua y se trata lentamente con NaOH (1 M) bajo agitación. La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 1,25 h. La solución se filtra clara sobre un filtro de jeringa (0,2 μm) y el filtrado claro se liofiliza durante dos días para dar el compuesto **Id** (sal sódica).

## Ejemplo 20 Síntesis de una sal cálcica del compuesto Id

[0279]

35



**[0280]** El compuesto **Id** (sal sódica) se agita en agua durante 10 min. Se añade una solución de  $\text{CaCl}_2$  en agua. Se añade otra porción de agua y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 23 h. El sólido se recoge por filtración, se lava con abundante agua y se seca al vacío con purga de nitrógeno a 55-60 °C durante 14 h para dar el compuesto **Id** (sal cálcica (0,5)).

## Ensayos de Bioactividad

### Soluciones

**[0281]** El medio base (ADF+++), consistió en DMEM/Ham's F12 avanzado, 2 mM Glutamax, 10 mM HEPES, 1 µg/ml penicilina/estreptomicina.

**[0282]** El medio de mantenimiento enteroide intestinal (IEMM) consistió en ADF+++; 1x suplemento B27, 1x suplemento N2, 1.25 mM N-acetil cisteína, 10 mM Nicotinamida, 50 ng/mL hEGF, 10 nM Gastrina, 1 µg/mL hR-espondina-1, 100 ng/mL hNoggin, inhibidor TGF- $\beta$  tipo 1 A-83-01, 100 µg/mL Primocin, 10 µM inhibidor P38 MAPK SB202190.

**[0283]** Baño 1 Buffer consistió en 1 mM  $\text{MgCl}_2$ , 160 mM NaCl, 4.5 mM KCl, 10 mM HEPES, 10 mM Glucosa, 2 mM  $\text{CaCl}_2$ .

**[0284]** Tampón Libre de Cloruro consistente en 1 mM de Gluconato de Magnesio, 2 mM de Gluconato de Calcio, 4.5 mM de Gluconato de Potasio, 160 mM de Gluconato de Sodio, 10 mM de HEPES, 10 mM de Glucosa.

**[0285]** La Solución de Tinción del Baño 1 consistió en Tampón de Baño 1, 0.04% Pluronic F127, 20 µM Metil Oxonol, 30 µM CaCCinh-A01, 30 µM Chicago Sky Blue.

**[0286]** La Solución de Tinción Libre de Cloruro consistió en Tampón Libre de Cloruro, 0.04% Pluronic F127, 20 µM Metil Oxonol, 30 µM CaCCinh-A01, 30 µM Chicago Sky Blue.

**[0287]** La Solución de Estimulación de Tinción Libre de Cloruro consistió en Solución de Tinción Libre de Cloruro, 10 µM de forskolina, 100 µM de IBMX, y 300 nM de Compuesto III.

### Cultura Celular

**[0288]** Las células enteroides epiteliales intestinales humanas se obtuvieron del Hubrecht Institute for Developmental Biology and Stem Cell Research, Utrecht, Países Bajos y se expandieron en T-Flasks como se ha descrito previamente (Dekkers JF, Wiegerinck CL, de Jonge HR, Bronsveld I, Janssens HM, de Winter-de Groot KM, Brandsma AM, de Jong NWM, Bijvelds MJC, Scholte BJ, Nieuwenhuis EES, van den Brink S, Clevers H, van der Ent CK, Middendorp S y M Beekman JM. Un ensayo funcional de CFTR utilizando organoides intestinales primarios de fibrosis quística. Nat. Med. 2013 Jul; 19(7):939-45.

### Recolección y siembra de células enteroides

**[0289]** Las células se recuperaron en solución de recuperación celular, se recogieron por centrifugación a 650 rpm durante 5 min a 4 °C, se resuspendieron en TryPLE y se incubaron durante 5 min a 37 °C. A continuación, las células se recogieron mediante centrifugación a 650 rpm durante 5 min a 4 °C y se resuspendieron en IEMM que contenía 10 µM de inhibidor de ROCK (RI). La suspensión celular se pasó por un colador celular de 40 µm y se resuspendió a  $1 \times 10^6$  células/mL en IEMM que contenía 10 µM de RI. Las células se sembraron a 5000 células/pocillo en placas multipocillo y se incubaron durante una noche a 37 °C, 95% de humedad y 5% de  $\text{CO}_2$  antes del ensayo.

### Ensayo de tinción del potencial de membrana

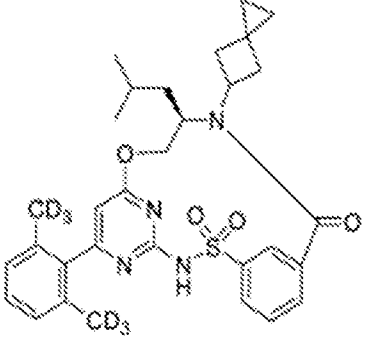
**[0290]** Las células enteroides se incubaron con el compuesto de prueba en IEMM durante 18-24 h a 37 °C, 95% de humedad y 5% de  $\text{CO}_2$ . Tras las incubaciones de compuestos, se empleó un ensayo de tinción de potencial de membrana utilizando un FLIPR Tetra para medir directamente la potencia y la eficacia del compuesto de prueba en el transporte de cloruro mediado por CFTR tras la adición aguda de 10 µM de forskolina y 300 nM de N-[2,4-bis(1, 1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. Brevemente, las células se lavaron 5 veces en Bath 1 Buffer. Se añadió Solución de Tinción del Baño 1 y se incubaron las células durante 25 min a temperatura ambiente. Tras la incubación del colorante, las células se lavaron 3 veces en solución colorante sin cloruro. El transporte de cloruro se inició mediante la adición de una solución de estimulación de tinción libre de cloruro y la señal de fluorescencia se leyó durante 15 minutos. El transporte de cloruro mediado por CFTR para cada condición se determinó a partir del AUC de la respuesta de fluorescencia a la estimulación aguda con forskolina y 300 nM de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida. A continuación, el transporte de cloruro se expresó como porcentaje del transporte de cloruro tras el tratamiento con 1 µM (14S)-8-[3-(2-{Diespiro[2.0.2.1]heptan-7-il}etoxi)-1H-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2 $\lambda^6$ -tia-3,9,11,18,23-pentaazatetraciclo[17.3.1.111,1405,10]-tetracos-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona, 3 µM (@-1-(2,2-difluoro-benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida y 300 nM de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida control positivo de triple combinación (% Actividad). La Tabla 3 proporciona la actividad moduladora de

CFTR para el Compuesto I y derivados deuterados ejemplares del Compuesto I.

Tabla 3. Actividad moduladora de CFTR para el compuesto I y derivados deuterados ejemplares del compuesto I

Compuesto	Estructura química	Actividad máx.	EC <sub>50</sub>
Compuesto I		+++	+++
Compuesto Ia		+++	+++
Compuesto Ib		+++	+++
Compuesto Ic		+++	+++

(Continuación)

Compuesto	Estructura química	Actividad máx.	EC <sub>50</sub>
Compuesto <b>Id</b>		+++	+++

Actividad máx: +++ es >60 %; ++ es 30 a 60 %; + es <30 %. EC<sub>50</sub>: +++ es <1 μM.

#### Otras Formas de Realización

**[0291]** La discusión anterior divulga y describe realizaciones meramente ejemplares de esta divulgación. Un experto en la materia reconocerá fácilmente, a partir de dicha discusión y de las reivindicaciones adjuntas, que pueden realizarse diversos cambios, modificaciones y variaciones sin apartarse del alcance de esta divulgación tal como se define en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

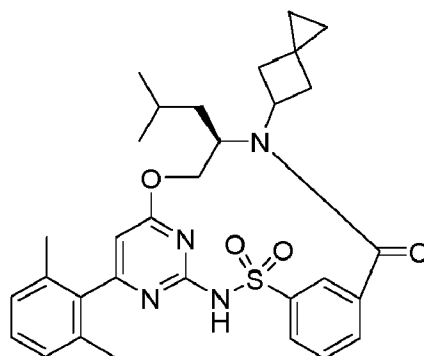
5

1. Un compuesto seleccionado del Compuesto I:

10

15

20



I,

derivados deuterados del Compuesto I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

- a) Compuesto I; y/o
- b) una sal potásica, una sal sódica o una sal cálcica.

30

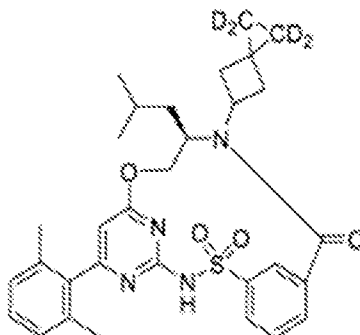
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el derivado deuterado del Compuesto I se selecciona de:

Compuesto Ia:

35

40

45



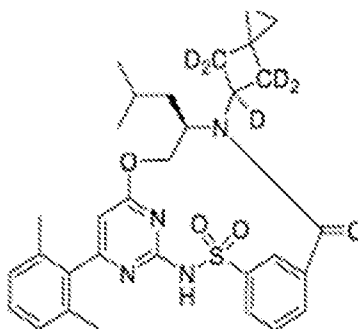
Ia.

Compuesto Ib:

50

55

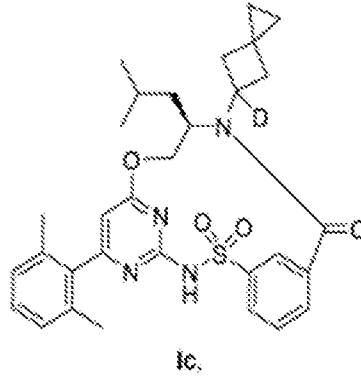
60



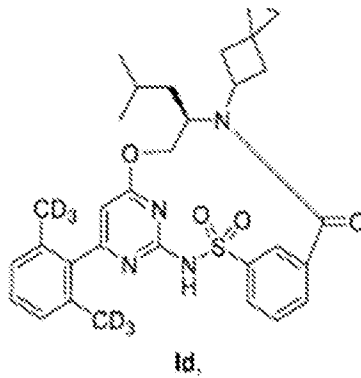
Ib.

65

Compuesto Ic:



Compuesto Id:



35 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

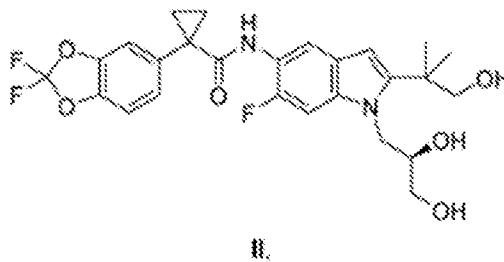
40 4. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

45 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la composición farmacéutica de la reivindicación 4, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por CFTR, en el que el trastorno mediado por CFTR es la CF.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, o el compuesto o composición para uso de la reivindicación 5, en la que el compuesto es el Compuesto I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

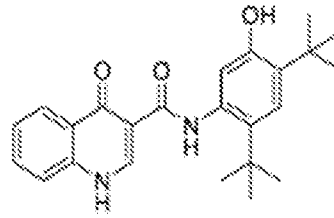
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 4 o 6, comprende además uno o más compuestos seleccionados de:

50 Compuesto II:



Compuesto III:

5



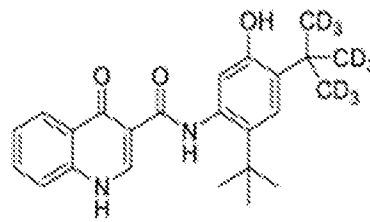
III.

10

15

Compuesto III-d:

20



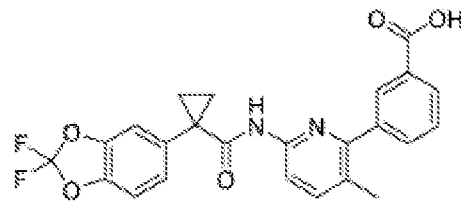
III-d, y

25

30

Compuesto IV:

35



IV.

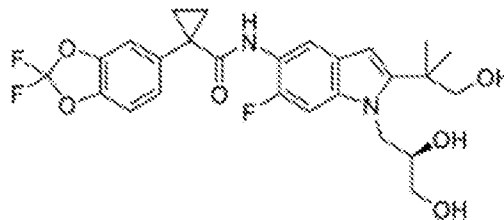
40

y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos II, III, III-d y IV.

8. El compuesto o composición de uso de la reivindicación 5 o 6, en el que el método comprende además administrar uno o más compuestos seleccionados entre:

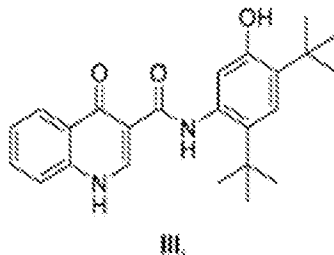
Compuesto II:

50

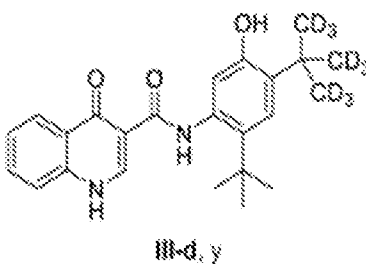


II.

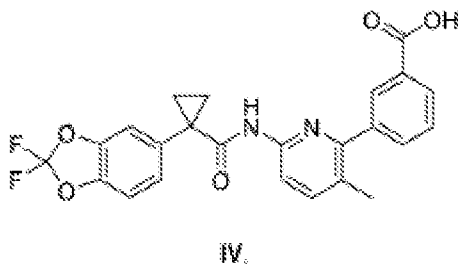
Compuesto III:



Compuesto III-d:



Compuesto IV:



y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos II, III, III-d y IV.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que la composición farmacéutica comprende:

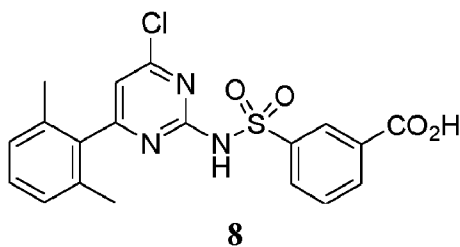
- 45
- a) el compuesto I y el compuesto III o el compuesto III-d; o
  - b) Compuesto I, compuesto II y compuesto III o compuesto III-d.

10. El compuesto o composición de uso de la reivindicación 8, en el que el método comprende administrar:

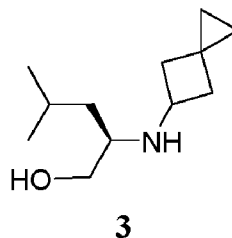
- 50
- a) el compuesto I y el compuesto III o el compuesto III-d; o
  - b) Compuesto I, compuesto II y compuesto III o compuesto III-d.

11. Un proceso para preparar el Compuesto I según la reivindicación 1 que comprende:

- 55
- i) haciendo reaccionar el compuesto 8:

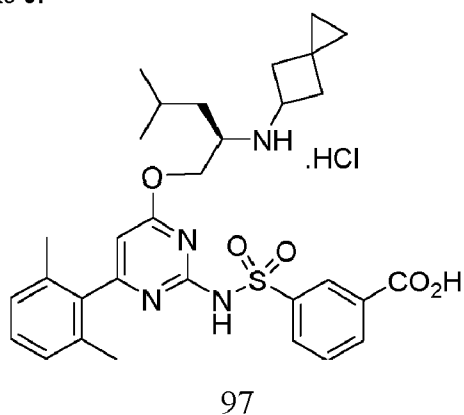


con el compuesto **3**:



para producir el compuesto I; o  
ii)

15 a) haciendo reaccionar el compuesto **8** con el compuesto **3** y posterior tratamiento con HCl para producir el compuesto **9**:

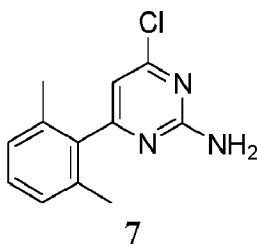


35 y  
b) convertir el compuesto **9** en el compuesto I.

12. El proceso de la reivindicación 11, en el que:

40 i) el compuesto **8** se prepara

a) haciendo reaccionar el compuesto **7**:

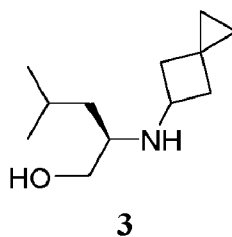


55 con 3-clorosulfonilbenzoato de metilo y una primera base,

b) tratamiento con una segunda base, y

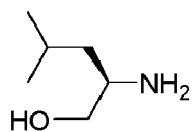
c) tratar la mezcla de reacción con HCl para producir el compuesto **8**; y/o

ii) compuesto **3**:



se prepara haciendo reaccionar el compuesto 1:

5

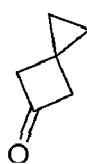


**1**

10

con el compuesto 2:

15



**2**

20

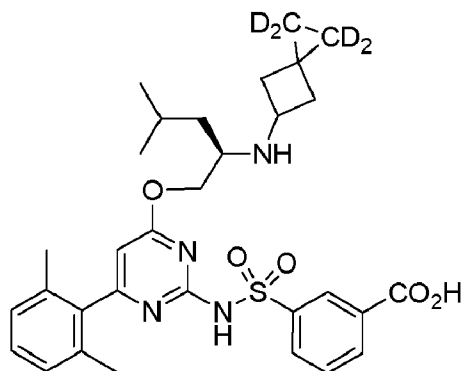
25

para producir el compuesto 3.

30

13. Un proceso para preparar el Compuesto **1a** según la reivindicación 3, que comprende convertir el compuesto **20**:

35



**20**

40

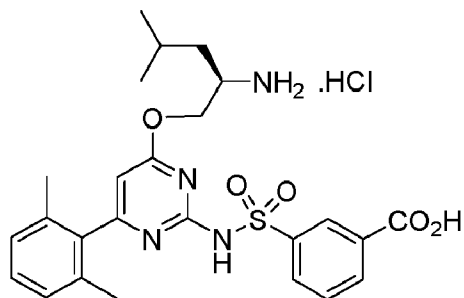
45

en el compuesto **1a**.

50

14. El proceso de la reivindicación 13, en el que el compuesto **20** se produce haciendo reaccionar el compuesto **19**:

55

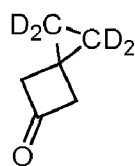


**19**

60

65

y el compuesto **17**:



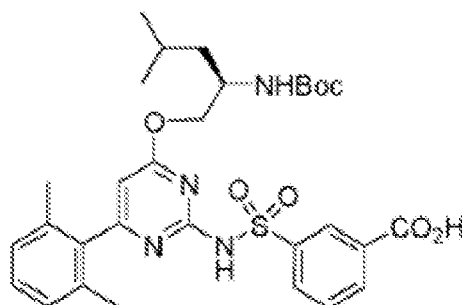
17

5

10 para producir el compuesto **20**.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el compuesto **19** se prepara mediante conversión del compuesto **18**:

15



18

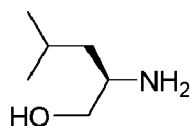
20

25

30 en el compuesto **19**, opcionalmente en el que el compuesto **18** se prepara mediante

a) haciendo reaccionar el compuesto **8** con el compuesto **1**:

35



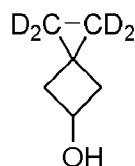
1

40

b) convertir el producto de la etapa a) en el compuesto **18**.

45 16. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que el compuesto **17** se prepara mediante conversión del compuesto **16**:

50



16

55

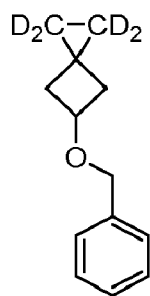
en el compuesto **17**.

60 17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que el compuesto **16** se prepara mediante conversión del compuesto **15**:

60

5

10



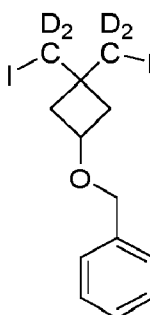
**15**

en el compuesto **16**.

15

18. El procedimiento de la reivindicación 17, en el que el compuesto **15** se prepara mediante conversión del compuesto **14**:

20



**14**

25

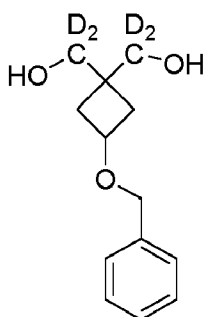
30

35

en el compuesto **15**.

19. El procedimiento de la reivindicación 18, en el que el compuesto **14** se prepara mediante conversión del compuesto **13**:

40



**13**

45

50

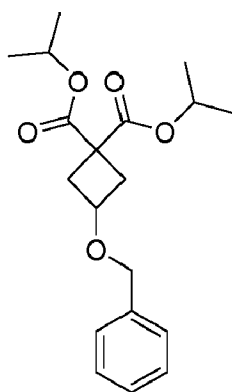
55

en el compuesto **14**.

60

20. El procedimiento de la reivindicación 19, en el que el compuesto **13** se prepara mediante conversión del compuesto **12**:

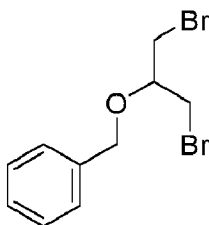
65



12

en el compuesto 13.

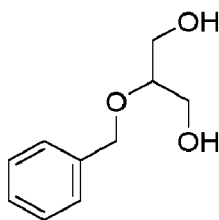
21. El procedimiento de la reivindicación 20, en el que el compuesto 12 se prepara haciendo reaccionar el compuesto 11:



11

con propanodiolato de diisopropilo para formar el compuesto 12.

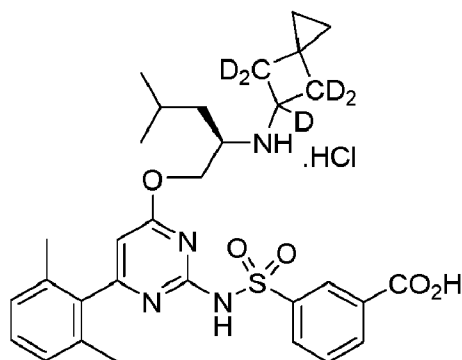
22. El procedimiento de la reivindicación 21, en el que el compuesto 11 se prepara mediante conversión del compuesto 10:



10

en el compuesto 11.

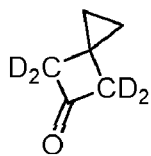
23. Un proceso para preparar el Compuesto Ib según la reivindicación 3 que comprende convertir el compuesto 22:



22

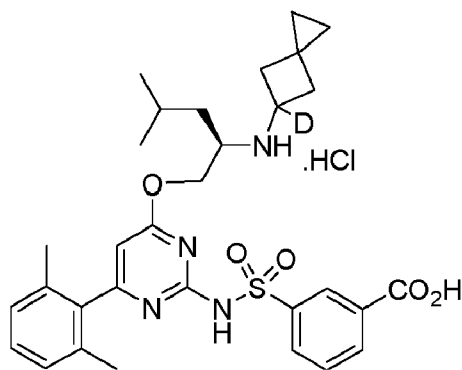
en el compuesto **1b**.

24. El procedimiento de la reivindicación **23**, en el que el compuesto **22** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **19** con el compuesto **21**:

**21**

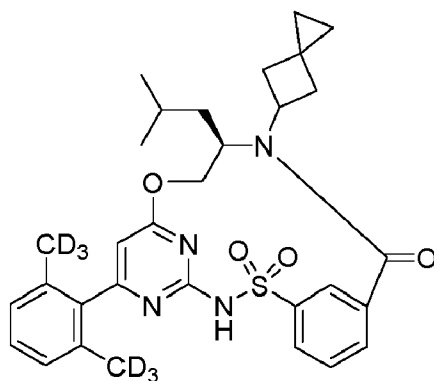
15 para producir el compuesto **22**, opcionalmente en el que el compuesto **21** se prepara convirtiendo el compuesto **2** en el compuesto **21**.

25. Un proceso para preparar el Compuesto **1c** según la reivindicación 3 que comprende convertir el compuesto **23**:

**23**

40 en el compuesto **1c**, opcionalmente en el que el compuesto **23** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **19** con el compuesto **2** para producir el compuesto **23**.

26. Un proceso para preparar el Compuesto **1d** según la reivindicación 3:

**1d,**

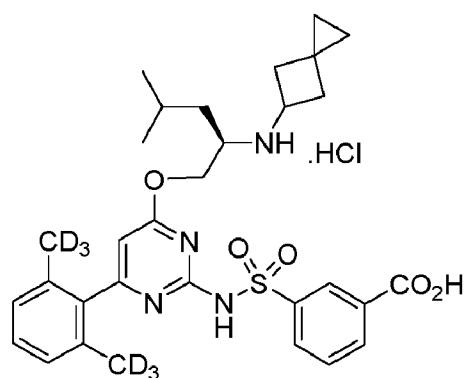
que comprende convertir el compuesto **35**:

65

5

10

15

**35**

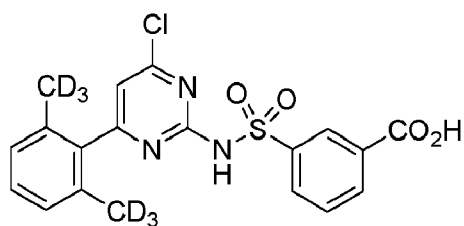
20

en el compuesto **1d**.

27. El procedimiento de la reivindicación 26, en el que el compuesto **35** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **34**:

25

30

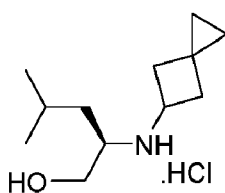
**34**

35

con compuesto **3-HCl**:

40

45

**3-HCl**

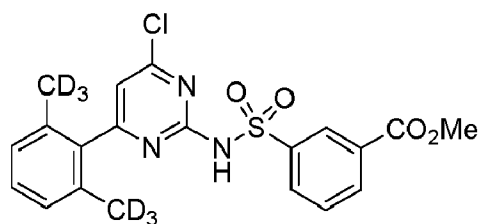
50

para producir el compuesto **35**.

28. El proceso de la reivindicación 27, en el que:

55

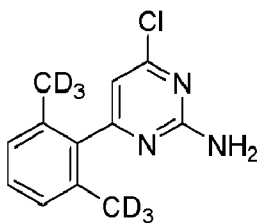
a) el compuesto **34** se prepara mediante conversión del compuesto **33**:

**33**

en el compuesto **34**; y/o

b) el compuesto **3-HCl** se prepara tratando el compuesto **3** con HCl para producir el compuesto **3-HCl**.

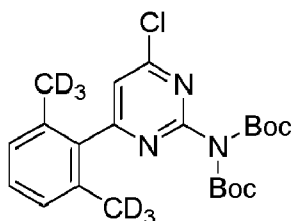
5 **29.** El procedimiento de la reivindicación 28, en el que el compuesto **33** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **32**:



**32**

con 3-clorosulfonilbenzoato de metilo para producir el compuesto **33**.

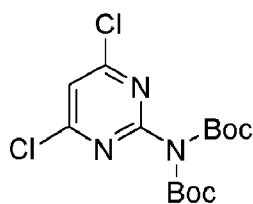
20 **30.** El procedimiento de la reivindicación 29, en el que el compuesto **32** se prepara mediante conversión del compuesto **31**:



**31**

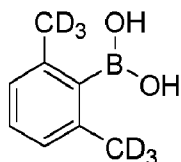
en el compuesto **32**.

35 **31.** El procedimiento de la reivindicación 30, en el que el compuesto **31** se prepara haciendo reaccionar el compuesto **5**:



**5**

50 con el compuesto **30**:



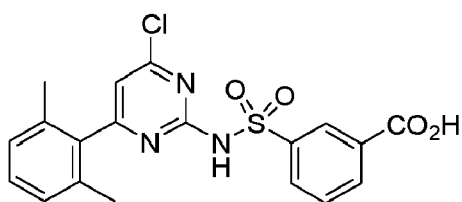
**30**

para producir el compuesto **31**.

60 **32.** Un compuesto seleccionado del compuesto **8**:

65

5

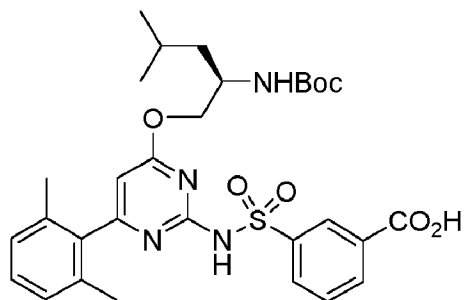


**8,**

10

compuesto **18**:

15



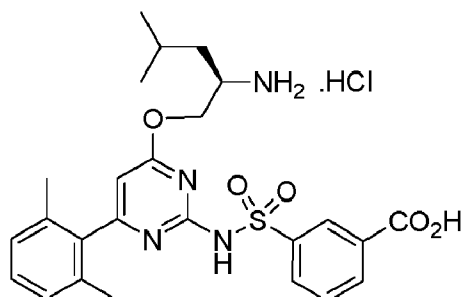
20

25

**18,**

compuesto **19**:

30



35

40

**19,**

45

derivados deuterados de los mismos, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.