

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 023 366**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4704 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.06.2021** **PCT/US2021/036898**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.12.2021** **WO21252822**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.06.2021** **E 21739832 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2025** **EP 4165032**

54 Título: **Compuestos de heteroalquil dihidroquinolin sulfonamida**

30 Prioridad:

10.06.2020 US 202063037000 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2025

73 Titular/es:

AMGEN INC. (100.00%)
One Amgen Center Drive, Mail Stop 28-5-A
Thousand Oaks, California 91320-1799, US

72 Inventor/es:

MILGRAM, BENJAMIN C. y
RESCOURIO, GWENAELLA

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 023 366 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

Compuestos de heteroalquil dihidroquinolin sulfonamida

5 **Solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de EE. UU. núm. 63/037,000, con fecha de presentación del 10 de junio de 2020.

10 **Campo de la invención**

La presente invención proporciona compuestos de heteroalquildihidroquinolinsulfonamida que son inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje (Nav), en particular Nav 1.7, y son útiles para el tratamiento de enfermedades tratables mediante la inhibición de los canales de sodio, tales como trastornos de dolor. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la presente invención. Las referencias a métodos de tratamiento en los párrafos posteriores deben interpretarse como referencias a los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los medicamentos de la presente invención para su uso en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia.

20 **Antecedentes de la invención**

Un informe de 2011 del Instituto de Medicina estima que 100 millones de adultos en los EE. UU., aproximadamente el 30 % de la población, padecen dolor crónico (C & E News, Bethany Halford, "Changing the Channel", publicado 3-24). El dolor crónico, por definición, implica picos eléctricos anómalos de neuronas en las rutas del dolor: neuronas sensoriales periféricas, neuronas de la médula espinal, neuronas en la matriz del dolor del cerebro (por ejemplo, corteza somatosensorial, corteza insular, corteza cingular anterior) y/o neuronas en el tronco encefálico. Aunque la activación de estas neuronas está modulada y gobernada por muchos receptores, enzimas y factores de crecimiento diferentes, en la mayoría de las neuronas el ascenso rápido del pico eléctrico se produce por la entrada de iones de sodio a través de canales de sodio dependientes de voltaje (Hille B, *Ion Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, Inc.: Sunderland MA, 3.^a ed. 2001). Existen nueve isoformas diferentes del canal de sodio dependiente de voltaje (Nav 1.1-Nav 1.9), y tienen patrones de expresión distintos en tejidos que incluyen neuronas y músculos cardíaco y esquelético (Goldin, A. L, "Resurgence of sodium channel research", *Ann Rev Physiol* 63:871-894, 2001; Wood, JN y Boorman, J. "Voltage-gated sodium channel blockers; target validation and therapeutic potential" *Curr. Top Med. Chem.* 5:529-537, 2005).

Nav1.1 y Nav1.2 se expresan en gran medida en el cerebro (Raymond, CK, *et al.*, *J. Biol. Chem.* (2004) 279 (44): 46234-41) y son vitales para el funcionamiento normal del cerebro. Cierta pérdida de función debido a mutaciones de Nav 1.1 en seres humanos ha dado como resultado epilepsia, presumiblemente porque estos canales se expresan en neuronas inhibitoras (Yu, FH, *et al.*, *Nat. Neuroscience* (2006), 9 (9) 1142-1149). Nav1.1 también se expresa en el sistema nervioso periférico y la inhibición de Nav1.1 en la periferia puede proporcionar alivio del dolor. Por lo tanto, aunque la inhibición de Nav1.1 puede ser útil para tratar el dolor, también puede ser indeseable conduciendo posiblemente a ansiedad y sobreexcitabilidad. Nav1.3 se expresa principalmente en el sistema nervioso central fetal, y se encontró que la expresión está regulada por incremento después de una lesión nerviosa en ratas (Hains, BD, *et al.*, *J. Neuroscience* (2030) 23(26):8881-8892). Nav1.4 se expresa principalmente en el músculo esquelético. Las mutaciones del gen y su producto tienen un impacto significativo sobre la función muscular, incluida la parálisis (Tamaoka A., *Internal Medicine* (2003), (9):769-770). Nav1.5 se expresa principalmente en miocitos cardíacos, incluidas las aurículas, los ventrículos, el nódulo sinoauricular, el nódulo auriculoventricular y las fibras de Purkinje cardíacas. El rápido ascenso del potencial de acción cardíaco y la rápida conducción del impulso a través del tejido cardíaco se deben a la apertura del canal Nav1.5. Las mutaciones del canal Nav1.5 han dado como resultado síndromes arrítmicos, incluidos prolongación del intervalo QTc, síndrome de Brugada (BS), síndrome de muerte súbita nocturna inesperada (SUNDS) y síndrome de muerte súbita del lactante (SIDS) (Liu, H., *et al.*, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003), 3(3):173-179). Nav1.6 es un canal de sodio dependiente de voltaje ampliamente distribuido que se expresa en todo el sistema nervioso central y periférico. Nav1.8 se expresa principalmente en ganglios sensoriales del sistema nervioso periférico, como los ganglios de la raíz dorsal. No se han identificado mutaciones de Nav1.8 que produzcan respuestas de dolor variadas en seres humanos. Nav1.8 se diferencia de la mayoría de los isotipos neuronales de Nav en que es insensible a la inhibición por tetrodotoxina. Nav1.9, similar a Nav1.8, también es un canal de sodio insensible a tetrodotoxina que se expresa principalmente en neuronas de los ganglios de la raíz dorsal (Dib-Hajj, S.D., *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1998), 95(15):8963-8968).

Evidencias recientes de varios estudios genéticos independientes han demostrado que se requiere el canal de iones de sodio dependiente de voltaje Nav 1.7 sensible a tetrodotoxina (SCN9A) para detectar el dolor. Formas genéticas poco comunes de dolor crónico grave, eritromelalgia primaria y trastorno de dolor extremo paroxístico, resultan de mutaciones que aumentan la actividad de Nav 1.7 (Fertleman CR, Baker MD, Parker KA, Moffatt S., *et al.*, "SCN9A mutations in paroxysmal extreme pain disorder: allelic variants underlie distinct

channel defects and phenotypes", *Neuron* 52:767-774, 2006; Yang Y., Wang Y., Li S., *et al.*, "Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia", *J. Med. Genet.* 41:171-174, 2004; Drenth J.P.H., te Morsche R.H.M., Guillet G., Taieb A., *et al.*, "SCN9A mutations define primary erythralgia as a neuropathic disorder of voltage gated sodium channels", *J Invest Dermatol* 124:1333-1338). Por el contrario, dos estudios clínicos separados han determinado que la causa fundamental del trastorno genético indiferencia congénita al dolor (CIP) es una pérdida de función de Nav 1.7 por medio de mutaciones que truncan la proteína y destruyen la función (Cox J.J., Reimann F., Nicholas A.K., *et al.* "An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain", *Nature* 444:894-898, 2006; Goldberg Y.P., MacFarlane J., MacDonald M.L., Thompson J., *et al.* "Loss-of-function mutations in the Nav1.7 gen underlie congenital indifference to pain in multiple human populations", *Clin Genet* 71:311-319, 2007). El trastorno se hereda de manera recesiva mendeliana con una penetrancia del 100 %. El fenotipo asociado con CIP es extremo: se notifica que los individuos afectados han experimentado quemaduras, partos, apendicitis y fracturas óseas sin dolor, así como insensibilidad a las medidas clínicas del dolor, como pinchazo o presión sobre los tendones. Sin embargo, las funciones sensoriales, motoras, autónomas y otras medidas son normales, siendo la única anomalía notificada anosmia (incapacidad para oler). Estos estudios indican que, entre las muchas dianas posibles en la ruta del dolor, Nav 1.7 gobierna uno o más puntos de control críticos para la percepción del dolor.

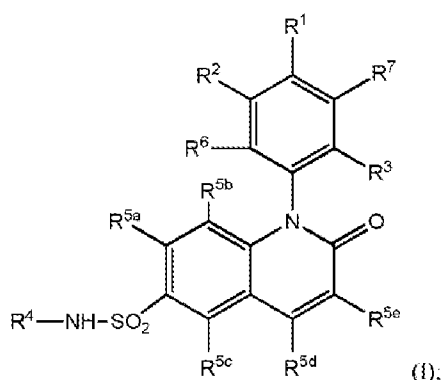
Los inhibidores no selectivos de canales de sodio, como lidocaína, mexiletina y carbamazepina, muestran eficacia clínica en dolor crónico, incluido dolor neuropático, pero su uso y dosis son limitados, probablemente debido a los efectos sobre los canales de sodio fuera de la ruta del dolor. La lidocaína es un anestésico local que usan los médicos para cirugías menores. Los dentistas usan novocaína. Sin embargo, estos compuestos no distinguen entre los diversos subtipos de canales de sodio, lo que los hace inadecuados para su uso como analgésicos sistémicos. "Si se administra un fármaco que bloquea Nav1.7 pero también bloquea Nav1.5, el paciente morirá de insuficiencia cardíaca", dice Glenn F. King, profesor de la Universidad de Queensland en Australia que estudia venenos que bloquean canales iónicos. "Será una muerte completamente indolora, pero el paciente morirá de todos modos". Por lo tanto, se desea selectividad para Nav1.7, particularmente sobre Nav1.5. Los investigadores han adaptado sus esfuerzos para encontrar una molécula que inhiba o bloquee la actividad de solo Nav1.7. Para agravar este problema, no se conocen ni comprenden completamente la identidad, cada ubicación, cada función y/o las estructuras terciarias de cada subtipo de proteínas de canales de sodio dependientes de voltaje.

En consecuencia, varios investigadores están intentando identificar inhibidores de molécula pequeña de Nav1.7. Por ejemplo, Chafeev *et al.* divulgan un compuesto de espiro-oxindol para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades mediadas por canales de sodio, como dolor, en la patente de EE. UU. núm. 8,101,647. Las publicaciones internacionales WO 2013/134518 y WO 2014/201206 divulgan derivados de sulfonamida que son diferentes de los derivados de sulfonamida de la presente invención. Por lo tanto, existe la necesidad de identificar inhibidores de Nav1.7 selectivos sobre al menos Nav1.5 para tratar el dolor. La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores selectivos de Nav1.7 sobre al menos Nav1.5.

Sumario de la invención

La invención se define mediante las reivindicaciones y cualquier otro aspecto, configuración o realización expuesto en el presente documento que no se encuentre dentro del alcance de las reivindicaciones son sólo para referencia.

En la realización 1, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde:

R¹ es -alq. C₀₋₄-O-alq. C₁₋₈, -alq. C₀₋₄-S-alq. C₁₋₈ o -alq. C₀₋₄-NH(alq. C₁₋₈); en donde dicho alq. C₁₋₈ está sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 halo;

R² es H, halo, -CN, alq. C₁₋₆ o haloalq. C₁₋₆;

R³ es alq. C₁₋₆, haloalq. C₁₋₆, -O-alq. C₁₋₆, -O-ciclopropilo u -O-ciclobutilo;

R⁴ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

cada uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno; y

cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} y R^{5e} es independientemente hidrógeno o halo.

En la subrealización 1a de la realización 1, el compuesto de fórmula (I) tiene una subfórmula de (Ia), en donde R¹ es -alq. C₀₋₂-O-alq. C₁₋₃; y R⁴ es isoxazolilo o pirimidilo.

En una subrealización más preferida 1a de la realización 1, R¹ es -CH₂-O-CF₃ u -O-CF₃; R² es F o Cl; y R⁴ es isoxazolilo.

En una subrealización más preferida 1a de la realización 1, R¹ es -CH₂-O-CF₃, R² es F; y R⁴ es isoxazolilo.

En la subrealización 1b de la realización 1, el compuesto de fórmula (I) tiene una subfórmula de (Ib), en donde R¹ es -alq. C₀₋₂-S-alq. C₁₋₂; y R⁴ es isoxazolilo o pirimidilo.

En una subrealización más preferida 1b de la realización 1, R¹ es -S-CF₃ o -S-CH₂CF₃; R² es F, Cl o metilo; y R⁴ es isoxazolilo o pirimidilo.

En una subrealización más preferida 1b de la realización 1, cada R¹ es -S-CF₃; R² es F; y R⁴ es isoxazolilo.

En la realización 2, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R¹ es -O-alq. C₁₋₈, -CH₂-O-alq. C₁₋₈, -S-alq. C₁₋₈, -CH₂-S-alq. C₁₋₈ o -CH(CH₃)-S-alq. C₁₋₈, en donde dicho alq. C₁₋₈ está sustituido por 1, 2, 3 o 4 halo.

En la realización 3, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R¹ se selecciona de -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃, -O-CH₂-CH₂-CF₃, -O-CH(CH₃)-CF₃, -CH₂-O-CF₃, -S-CF₃ o -S-CH₂-CF₃.

En una subrealización 3a de la realización 3, R¹ es -CH₂-O-CF₃ o -S-CF₃.

En una subrealización 3b de la realización 3, R¹ es -CH₂-O-CF₃.

En una subrealización 3c de la realización 3, R¹ es -S-CF₃.

En la realización 4, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R² es H, flúor, cloro, metilo, CN, CF₃, CHF₂ o CH₂F.

En la realización 5, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde R³ es metoxi.

En la realización 6, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, R⁴ es isoxazolilo, piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo o pirimidinilo.

En la realización 7, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, y R^{5e} es hidrógeno; R^{5a} es F y cada uno de R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} y R^{5e} es hidrógeno; o R^{5c} es F; y cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5d}, y R^{5e} es hidrógeno.

En la realización 8, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde el compuesto se selecciona de:

- 5 (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida ;
- (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- 10 (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- 15 (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- 20 (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- (P)-4-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida; o
- 25 (P)-N-(isoxazol-3-il)-1-(2-metoxi-5-metil-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida.
- 30

En la realización 9, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de:

- 35 (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- 40 (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida; o
- (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida.
- 45

En la realización 10, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona de:

- 50 (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- 55 (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- (P)-4-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida; o
- 60 (P)-N-(isoxazol-3-il)-1-(2-metoxi-5-metil-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida.

En la realización 11, la presente invención proporciona un atropisómero P de cada compuesto individual, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, citado en las realizaciones 1 a 10, incluida una cualquiera de cada subrealización de las mismas.

5 En la realización 12, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según una cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, incluyendo una cualquiera de cada subrealización de las mismas, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En la realización 14, la presente invención proporciona métodos para tratar el dolor, la tos o la picazón, comprendiendo los métodos administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, según una cualquiera de las realizaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11, incluyendo una cualquiera de cada subrealización de las mismas.

15 En la realización 15, la presente invención proporciona métodos de la realización 14, en donde el dolor se selecciona de dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor asociado con artritis reumatoide, dolor asociado con osteoartritis, dolor asociado con cáncer, neuropatía diabética periférica y dolor lumbar neuropático.

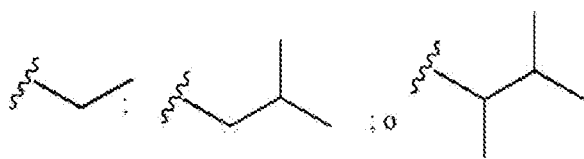
20 En la realización 16, la presente invención proporciona métodos de la realización 14, en donde la tos se selecciona de tos posvímica, tos vírica o tos vírica aguda. Véase Dib-Hajj. *et al.*, "The Nav1.7 sodium channel: from molecule to man", Nature Reviews Neuroscience (2013), 14, 49-62.

25 Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), como se definió anteriormente, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I), compuesto, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero o una mezcla de los mismo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y métodos para tratar enfermedades y/o afecciones, tales como dolor, usando compuestos de fórmula (I), compuesto, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 El término "alq. C α - β " significa un grupo alquilo que comprende un mínimo de α y un máximo de β átomos de carbono en una relación ramificada o lineal o cualquier combinación de las dos, en donde α y β representan números enteros. Una designación de alq. C $_0$ indica un enlace directo. Los ejemplos de alq. C $_{1-6}$ incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

40



El término "halo" o "halógeno" significa un átomo de halógeno seleccionado de F, Cl, Br o I.

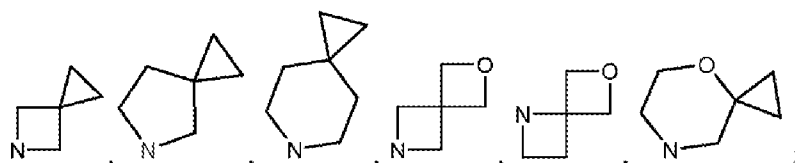
45 El término "haloalq. C α - β " significa un grupo alq., como se define en este documento, en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halo, como se define en el presente documento. Grupos haloalq. C α - β comunes son fluoroalq. C $_{1-3}$. Un ejemplo de un grupo fluoroalq. C $_{1-3}$ común es -CF $_3$.

50 El término "heteroátomo" como se usa en el presente documento significa un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre.

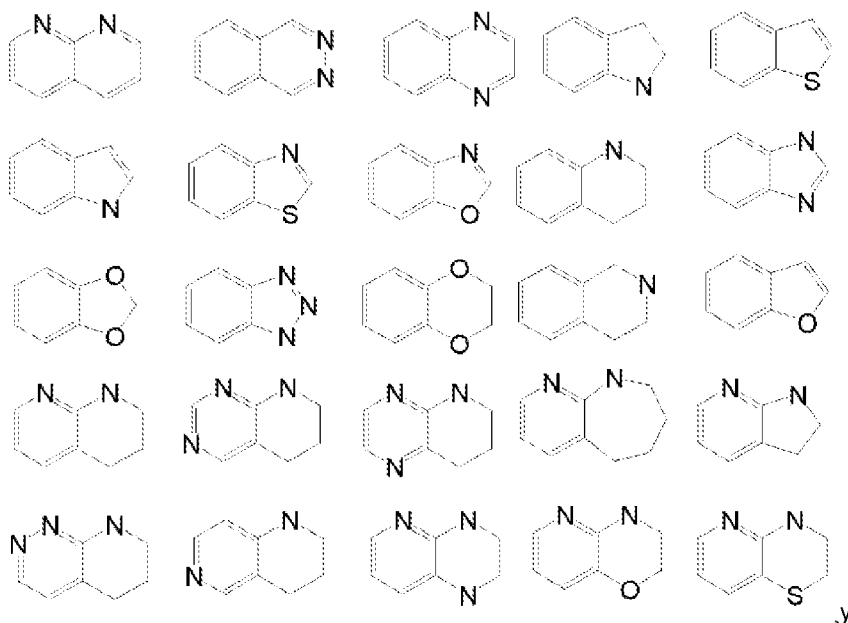
El término "anillo monocíclico" como se usa en el presente documento significa un grupo que presenta un solo anillo. Un anillo monocíclico puede ser carbocíclico (todos los átomos del anillo son carbonos) o heterocíclico (los átomos del anillo consisten, por ejemplo, en 1, 2 o 3 heteroátomos, como N, O o S, además de átomos de carbono). Los ejemplos de compuestos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a: ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

55

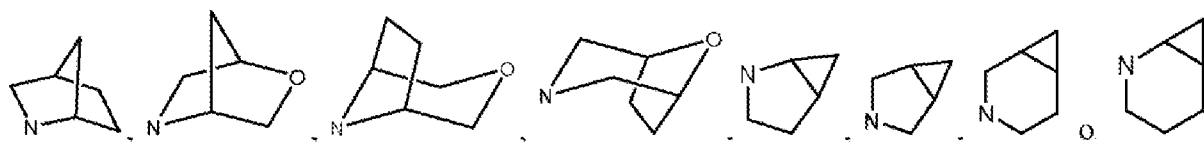
El término "anillo bicíclico" como se usa en el presente documento significa un grupo que presenta dos anillos unidos. Un anillo bicíclico puede ser carbocíclico (todos los átomos del anillo son carbonos) o heterocíclico (los átomos del anillo consisten, por ejemplo, en 1, 2 o 3 heteroátomos, como N, O o S, además de átomos de carbono). Los dos anillos pueden ser alifáticos (por ejemplo, decalina y norbornano, o pueden ser aromáticos (por ejemplo, naftaleno), o una combinación de alifáticos y aromáticos (por ejemplo, tetralina). Los anillos bicíclicos incluyen (a) compuestos espirocíclicos, en donde los dos anillos comparten solo un único átomo, el átomo espiro, que normalmente es un carbono cuaternario. Los ejemplos de compuestos espirocíclicos incluyen, pero no se limitan a:



(b) compuestos bicíclicos condensados, en donde dos anillos comparten dos átomos adyacentes. En otras palabras, los anillos comparten un enlace covalente, es decir, los átomos de cabeza de puente están conectados directamente (por ejemplo, α -thujene y decalina). Los ejemplos de anillos bicíclicos condensados incluyen, pero no se limitan a:



(c) compuestos bicíclicos con puente, en donde los dos anillos comparten tres o más átomos, estando los dos átomos de cabeza de puente separados por un puente que contiene al menos un átomo. Por ejemplo, el norbornano, también conocido como biciclo[2.2.1]heptano, puede considerarse como un par de anillos de ciclopentano que comparten cada uno tres de sus cinco átomos de carbono. Los ejemplos de anillos bicíclicos con puente incluyen, pero no se limitan a:



El término "arilo" significa un hidrocarburo aromático cíclico. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Grupos arilo comunes son anillos de seis a trece miembros.

El término "heteroarilo" significa un hidrocarburo aromático cíclico en el que uno o más átomos de carbono de un grupo arilo se han reemplazado por un heteroátomo. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, pirimidinilo, imidazolilo, tienilo, furilo, pirazinilo, pirrolilo, indolilo, triazolilo, piridazinilo, indazolilo, purinilo, quinolizino, isoquinolilo, quinolilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, isotiazolilo y benzo[b]tienilo. Grupos heteroarilo

comunes son anillos de cinco a trece miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos. Grupos heteroarilo que son anillos de cinco y seis miembros que contienen de 1 a 3 heteroátomos son particularmente comunes.

El término "saturado, parcialmente saturado o insaturado" incluye sustituyentes saturados con hidrógenos, sustituyentes completamente insaturados con hidrógenos y sustituyentes parcialmente saturados con hidrógenos.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada por medios convencionales, y bien conocidos los expertos en la técnica. Las "sales farmacológicamente aceptables" incluyen sales básicas de ácidos inorgánicos y orgánicos, incluyendo, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido málico, ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido mandélico y similares. Para ejemplos adicionales de "sales farmacológicamente aceptables", véase Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 66:1 (1977).

El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno en una molécula o grupo se reemplaza con un grupo o átomo. Los sustituyentes típicos incluyen: halógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NR^xNR^x, nitro, ciano, halo o perhaloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, -SR^x, -S(=O)₂R^x, -C(=O)OR^x, -C(=O)R^x, en donde cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈. Se observa que, cuando el sustituyente es -NR^xR^x, los grupos R^x pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo.

Un grupo o átomo que reemplaza a un átomo de hidrógeno también se denomina sustituyente.

Cualquier molécula o grupo en particular puede tener uno o más sustituyentes dependiendo del número de átomos de hidrógeno que puedan reemplazarse.

El término "no sustituido" significa un átomo de hidrógeno en una molécula o grupo. El término "sustituido" significa que un átomo de hidrógeno en una molécula o grupo se reemplaza con un grupo o átomo. Los sustituyentes típicos incluyen: halógeno, alquilo C₁₋₈, hidroxilo, alcoxi C₁₋₈, -NR^xR^x, nitro, ciano, halo o perhaloalquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈, alquino C₂₋₈, -SR^x, -S(=O)₂R^x, -C(=O)OR^x, -C(=O)R^x, en donde cada R^x es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₈. Se observa que, cuando el sustituyente es -NR^xR^x, los grupos R^x pueden unirse junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo.

El símbolo "-" representa un enlace covalente y también puede usarse en un grupo radical para indicar el punto de unión a otro grupo. En estructuras químicas, el símbolo se usa comúnmente para representar un grupo metilo en una molécula.

El término "grupo saliente" se refiere generalmente a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo, como una amina, un tiol o un nucleófilo de alcohol, o por un agente metálico como ácidos borónicos o boronatos en condiciones de acoplamiento catalizado por metales de transición. Tales grupos salientes se conocen bien en la técnica. Los ejemplos de tales grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos, tosيلات y similares. En el presente documento se indican grupos salientes preferidos cuando sea apropiado.

El término "grupo protector" se refiere generalmente a grupos bien conocidos en la técnica que se usan para evitar que grupos reactivos seleccionados, tales como carboxi, amino, hidroxil, mercapto y similares, experimenten reacciones no deseadas, tales como nucleófilas, electrófilas, de oxidación, de reducción y similares. Los grupos protectores preferidos se indican en el presente documento cuando sea apropiado. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, aralquilo, aralquilo sustituido, cicloalquenalquilo y cicloalquenalquilo sustituido, alilo, alilo sustituido, alcoxycarbonilo, aralcoxycarbonilo, sililo y similares. Los ejemplos de aralquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, orto-metilbencilo, trilito y benzhidrito, que pueden estar opcionalmente sustituidos con halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxil, nitro, acilamino, acilo y similares, y sales, tales como sales de fosfonio y amonio. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, indanilo, antracenilo, 9-(9-fenilfluorenilo), fenantrenilo, durenilo y similares. Los ejemplos de radicales cicloalquenalquilo o cicloalquenalquilo sustituido, que tienen preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono, incluyen, pero no se limitan a, ciclohexenilmetilo y similares. Los grupos acilo, alcoxycarbonilo y aralcoxycarbonilo adecuados incluyen benciloxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, benzoilo sustituido, butirilo, acetilo, trifluoroacetilo, ftaloilo y similares. Puede usarse una mezcla de grupos protectores para proteger el mismo grupo amino, de manera que un grupo amino primario puede protegerse tanto por un grupo aralquilo como por un grupo aralcoxycarbonilo. Los grupos protectores de amino también pueden formar un anillo heterocíclico con el nitrógeno al que están unidos, por ejemplo, 1,2-bis(metilen)benceno, ftalimidilo, succinimidilo, maleimidilo y similares, y donde estos grupos heterocíclicos pueden incluir además anillos arilo y cicloalquilo adyacentes. Además, los grupos heterocíclicos pueden estar mono-, di- o tri-sustituidos, como nitroftalimidilo. Los grupos amino también pueden protegerse contra reacciones no deseadas, como oxidación, mediante la formación de una sal de adición, como clorhidrato, ácido toluenosulfónico, ácido trifluoroacético y similares. Muchos de los grupos protectores de amino también

son adecuados para proteger grupos carboxi, hidroxí y mercapto. Por ejemplo, grupos aralquilo. Los grupos alquilo también son grupos adecuados para proteger grupos hidroxí y mercapto, como terc-butilo.

Los grupos protectores se eliminan en condiciones que no afecten a la porción restante de la molécula. Estos métodos se conocen bien en la técnica e incluyen hidrólisis con ácido, hidrogenólisis y similares. Un método preferido implica la eliminación de un grupo protector, como la eliminación de un grupo benciloxicarbonilo, mediante hidrogenólisis utilizando paladio sobre carbono en un sistema de disolvente adecuado, como un alcohol, ácido acético y similares, o mezclas de los mismos. Un grupo protector de terc-butoxicarbonilo puede eliminarse utilizando un ácido inorgánico u orgánico, como HCl o ácido trifluoroacético, en un sistema de disolvente adecuado, como dioxano o cloruro de metileno. La sal de amino resultante puede neutralizarse fácilmente para producir la amina libre. El grupo protector de carboxi, como metilo, etilo, bencilo, terc-butilo, 4-metoxifenilmetilo y similares, puede eliminarse en condiciones de hidrólisis e hidrogenólisis bien conocidas por los expertos en la técnica.

Esta invención también contempla profármacos de los compuestos de esta invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de una acción fisiológica *in vivo*, como hidrólisis, metabolismo y similares, para convertirse en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un paciente. La idoneidad y las técnicas implicadas en la preparación y el uso de profármacos las conocen bien los expertos en la técnica. Para una discusión general de profármacos que implican ésteres, véase Svensson y Tunek Drug Metabolism Reviews 165 (1988) y Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985). Los ejemplos de un anión carboxilato enmascarado incluyen una variedad de ésteres, como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p-metoxibencilo) y alquilcarboniloxialquilo (por ejemplo, pivaloiloximetilo). Las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos con arilcarboniloximetilo que se escinden por esterazas *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard J. Med. Chem. 2503 (1989)). Asimismo, fármacos que contienen un grupo NH ácido, como imidazol, imida, indol y similares, se han enmascarado con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxí se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 039.051 (Sloan y Little, 4/11/81) divulga profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que mejora, atenúa o elimina uno o más síntomas de una enfermedad o afección particular, o previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de una enfermedad o afección particular.

El término "paciente" significa animales, como perros, gatos, vacas, caballos, ovejas y seres humanos. Los pacientes en particular son mamíferos. El término paciente incluye hombres y mujeres.

El término "farmacéuticamente aceptable" significa que la sustancia referenciada, como un compuesto de fórmula I, o una sal de un compuesto de fórmula I, o una formulación que contiene un compuesto de fórmula I, o un excipiente particular, son adecuados para su administración a un paciente.

Los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento" y similares incluyen tratamiento preventivo (por ejemplo, profiláctico) y paliativo.

El término "excipiente" significa cualquier aditivo, portador, diluyente, adyuvante u otro ingrediente farmacéuticamente aceptable, distinto del principio farmacéutico activo (API), que normalmente se incluye para la formulación y/o administración a un paciente.

Los compuestos de la presente invención se administran a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos pueden administrarse solos o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos o las composiciones pueden administrarse todos a la vez, como por ejemplo, mediante una inyección en bolo, varias veces, como por ejemplo mediante una serie de comprimidos, o pueden administrarse de manera sustancialmente uniforme durante un período de tiempo, como por ejemplo, mediante administración transdérmica. También se observa que la dosis del compuesto puede variarse con el tiempo.

Además, los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o con otros compuestos farmacéuticamente activos. Los otros compuestos farmacéuticamente activos pueden estar destinados a tratar la misma enfermedad o afección que los compuestos de la presente invención o una enfermedad o afección diferente. Si el paciente va a recibir o está recibiendo múltiples compuestos farmacéuticamente activos, los compuestos pueden administrarse simultánea o secuencialmente. Por ejemplo, en el caso de comprimidos, los compuestos activos pueden encontrarse en un comprimido o en comprimidos separados, que pueden administrarse de una vez o secuencialmente en cualquier orden. Además, debe reconocerse que las composiciones pueden tener formas diferentes. Por ejemplo, uno o más compuestos pueden administrarse mediante un comprimido, mientras que otro se administra mediante inyección o por vía oral como jarabe. Se contemplan todas las combinaciones,

métodos de administración y secuencias de administración.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad y/o afección mediada por Nav 1.7, tal como dolor, tos crónica o picazón.

El dolor se divide normalmente en dos tipos principales: dolor crónico y agudo, según su duración. Normalmente, el dolor crónico dura más de 3 meses. Los ejemplos de dolor crónico incluyen dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis, radiculopatía lumbosacra o cáncer. El dolor crónico también incluye dolor idiopático, que es un dolor que no tiene una causa identificada. Un ejemplo de dolor idiopático es la fibromialgia.

Otro tipo de dolor es el dolor nociceptivo. El dolor nociceptivo está causado por la estimulación de fibras nerviosas periféricas que responden a eventos altamente nocivos, como estímulos térmicos, mecánicos o químicos.

Otro tipo de dolor es el dolor neuropático. El dolor neuropático es dolor que está causado por un daño o una enfermedad que afecta a una parte del sistema nervioso. El dolor del miembro fantasma es un tipo de dolor neuropático. En el dolor del miembro fantasma, el cuerpo detecta dolor de una parte del cuerpo que ya no existe. Por ejemplo, una persona a la que le han amputado una pierna puede sentir dolor en la pierna aunque esta ya no exista.

En una realización de los métodos de tratamiento proporcionados por la presente invención que usan los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, la enfermedad es dolor crónico. En otro aspecto, el dolor crónico está asociado con, pero no se limita a, neuralgia posherpética (zóster), artritis reumatoide, osteoartritis, neuropatía diabética, síndrome de dolor regional complejo (CRPS), dolor inducido por cáncer o quimioterapia, dolor de espalda crónico, dolor del miembro fantasma, neuralgia del trigémino, neuropatía inducida por VIH, trastornos de cefalea en racimos y migraña, eritromelalgia primaria y trastorno de dolor extremo paroxístico. Otras indicaciones para los inhibidores de Nav 1.7 incluyen, pero no se limitan a, depresión (Morinville *et al.*, J Comp Neurol., 504:680-689 (2007)), trastorno bipolar y otros trastornos del SNC (Ettinger y Argoff, Neurotherapeutics, 4:75-83 (2007)), epilepsia: *ibid.*, y Gonzalez, Termin, Wilson, Methods and Principles in Medicinal Chemistry, 29:168-192 (2006)), esclerosis múltiple (Waxman, Nature Neurosci. 7:932-941 (2006)), enfermedad de Parkinson (Do y Bean, Neuron 39:109-120 (2003); Puopolo *et al.*, J. Neurosci. 27:645-656 (2007)), síndrome de piernas inquietas, ataxia, temblor, debilidad muscular, distonía, tétanos (Hamann M., *et al.*, Exp. Neurol. 184(2):830-838, 2003), ansiedad, depresión: McKinney B. C., *et al.*, Genes Brain Behav. 7(6):629-638, 2008), aprendizaje y memoria, cognición (Woodruff-Pak DS, *et al.*, Behav. Neurosci. 120(2):229-240, 2006), arritmia cardíaca y fibrilación, contractilidad, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome del seno enfermo (Haufe V., *et al.*, J. Mol. Cell Cardiol. 42(3):469-477, 2007), esquizofrenia, neuroprotección después de un accidente cerebrovascular, drogadicción y alcoholismo (Johannessen LC, CNS Drugs 22(1):27-47, 2008), Alzheimer (Kim DY, *et al.*, Nat. Cell. Biol. 9(7):755-764, 2007) y cáncer (Gillet L., *et al.*, J Biol Chem 2009, 28 de enero (publicación electrónica)).

Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar el dolor inflamatorio y neuropático agudo y/o crónico, dolor dental, cefalea general, migraña, cefalea en racimos, síndromes mixtos vasculares y no vasculares, cefalea tensional, inflamación general, artritis, enfermedades reumáticas, artritis reumatoide, osteoartritis, trastornos inflamatorios del intestino, trastornos inflamatorios oculares, trastornos inflamatorios o inestables de la vejiga, psoriasis, afecciones cutáneas con componentes inflamatorios, afecciones inflamatorias crónicas, dolor inflamatorio e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor neuropático e hiperalgesia y alodinia asociadas, dolor por neuropatía diabética, causalgia, dolor mantenido simpáticamente, síndromes de dolor por desafienciación, asma, daño o disfunción del tejido epitelial, herpes simple, trastornos de la motilidad visceral en las regiones respiratoria, genitourinaria, gastrointestinal o vascular, heridas, quemaduras, reacciones alérgicas en la piel, prurito, vitiligo, trastornos gastrointestinales generales, ulceración gástrica, úlceras duodenales, diarrea, lesiones gástricas inducidas por agentes necrosantes, crecimiento del cabello, rinitis vasomotora o alérgica, trastornos bronquiales o trastornos de la vejiga, que comprende la etapa de administrar un compuesto según la presente invención. Un tipo de dolor preferido que va a tratarse es dolor neuropático crónico. Otro tipo de dolor preferido que va a tratarse es dolor inflamatorio crónico.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros compuestos que se usan para tratar el dolor. Los ejemplos de tales otros compuestos incluyen, pero no se limitan a, aspirina, celecoxib, hidrocodona, oxycodona, codeína, fentanilo, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, acetaminofeno, gabapentina y pregabalina. Los ejemplos de clases de medicamentos que contienen compuestos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen compuestos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), compuestos esteroideos, inhibidores de la ciclooxigenasa y analgésicos opioides.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para tratar la diabetes, la obesidad y/o para facilitar la pérdida de peso.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos. Cabe señalar que el término "compuestos farmacéuticamente activos" puede incluir productos biológicos, como proteínas, anticuerpos y péptidos.

5 Dado que un aspecto de la presente invención contempla el tratamiento de la enfermedad/afecciones con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que pueden administrarse por separado, la invención se refiere además a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas, como un
10 frasco dividido o un envase de aluminio dividido. Los ejemplos adicionales de recipientes incluyen jeringas, cajas y bolsas. Normalmente, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación o cuando el médico o veterinario que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Un ejemplo de un kit de este tipo es el denominado blíster. Los blísteres se conocen bien en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas y similares). Los blísteres generalmente consisten en una lámina de material
20 relativamente rígido cubierta con una hoja de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman huecos en la hoja de plástico. Los huecos tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas que van a envasarse. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en los huecos y la lámina de material relativamente rígido se sella contra la hoja de plástico en la cara de la lámina que es opuesta a la dirección en la que se formaron los huecos. Como resultado, los comprimidos o cápsulas se sellan en los huecos entre la hoja de plástico y la lámina. Preferiblemente, la resistencia de la lámina es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del blíster aplicando manualmente presión sobre los huecos, mediante lo cual se forma una abertura en la lámina en el lugar del hueco. A continuación, el comprimido o cápsula puede retirarse por dicha abertura.

30 Puede ser deseable proporcionar una ayuda para la memoria en el kit, por ejemplo, en forma de números junto a los comprimidos o cápsulas, mediante lo cual los números se corresponden con los días del régimen en los que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas especificados. Otro ejemplo de una ayuda para la memoria de este tipo es un calendario impreso en la tarjeta, por ejemplo, como sigue: "Primera semana, lunes, martes,... etc... Segunda semana, lunes, martes,... " etc. Otras variaciones de las ayudas para la memoria serán fácilmente evidentes. Una "dosis diaria" puede ser un único comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas que deben tomarse en un día determinado. Además, una dosis diaria de un compuesto de la presente invención puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir en varios comprimidos o cápsulas y viceversa. La ayuda para la memoria debe reflejar esto y ayudar a la administración correcta de los agentes activos.

40 En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una en el orden de uso previsto. Preferiblemente, el dispensador está equipado con una ayuda para la memoria, para facilitar aún más el cumplimiento del régimen. Un ejemplo de tal ayuda para la memoria es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de tal ayuda para la memoria es una memoria de microchip alimentada por batería acoplada a un lector de cristal líquido o una señal recordatoria audible que, por ejemplo, lee la fecha en la que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda cuándo debe tomarse la siguiente dosis.

50 Los compuestos de la presente invención y otros compuestos farmacéuticamente activos, si se desea, pueden administrarse a un paciente por vía oral, rectal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea), intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, local (por ejemplo, polvos, ungüentos o gotas) o como una pulverización bucal o nasal. Se contemplan todos los métodos que usan los expertos en la técnica para administrar un agente farmacéuticamente activo.

55 Las composiciones adecuadas para inyección parenteral pueden comprender soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables y polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

65 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La contaminación por microorganismos puede prevenirse añadiendo diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares.

También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de composiciones farmacéuticas inyectables puede lograrse mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

- 5 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente (o portador) inerte habitual, como citrato de sodio o fosfato de dicalcio o (a) cargas o extensores, como por ejemplo, almidones, lactosa, sacarosa, manitol y ácido silícico; (b) aglutinantes, como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica; (c) humectantes, como por ejemplo, glicerol;
- 10 (d) agentes disgregantes, como por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos complejos y carbonato de sodio; (a) retardadores de la disolución, como por ejemplo, parafina; (f) aceleradores de la absorción, como por ejemplo, compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, como por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (h) absorbentes, como por ejemplo, caolín y bentonita; y (i) lubricantes, como por ejemplo, talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio o mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas y comprimidos, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

También pueden usarse composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina llenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Pueden prepararse formas de dosificación sólidas, como comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, con recubrimientos y envolturas, como recubrimientos entéricos y otros bien conocidos en la técnica. También pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto o compuestos activos en una determinada parte del tracto intestinal de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse son sustancias poliméricas y ceras. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes mencionados anteriormente.

30 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, la forma de dosificación líquida puede contener diluyentes inertes de uso común en la técnica, como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, como por ejemplo, alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites, en particular, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de semilla de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes. Las suspensiones, además del compuesto activo, pueden contener agentes de suspensión, como por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, o mezclas de estas sustancias, y similares.

45 Las composiciones para administración rectal son preferiblemente supositorios, que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios, que son sólidos a temperatura ambiente habitual, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el componente activo.

50 Las formas de dosificación para la administración tópica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, polvos, pulverizaciones e inhalantes. El compuesto activo o los compuestos adecuados se mezclan en condiciones estériles con un portador fisiológicamente aceptable y cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda requerirse. También se contemplan formulaciones oftálmicas, ungüentos, polvos y soluciones para los ojos dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un paciente a niveles de dosificación terapéuticamente eficaces. La dosificación específica y el intervalo de dosificación que pueden usarse dependen de varios factores, incluyendo los requisitos del paciente, la gravedad de la afección o enfermedad que está tratándose y la actividad farmacológica del compuesto que está administrándose.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como sales, cocristales, ésteres, amidas o profármacos farmacéuticamente aceptables. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma de base o ácido libre con una base o ácido orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal así formada. Las sales

representativas incluyen las sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, oxalato, palmitato, estearato, laurato, borato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Las sales pueden incluir cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina, incluidos, pero sin limitarse a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Véase, por ejemplo, SM Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci, 66: 1-19 (1977).

Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen ésteres alquílicos C₁-C₈. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres cicloalquílicos C₅-C₇, así como ésteres arilalquílicos como bencilo. Se usan comúnmente ésteres alquílicos C₁-C₄. Los ésteres de compuestos de la presente invención pueden prepararse según métodos que se conocen bien en la técnica.

Los ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen amidas derivadas de amoniaco, alquilaminas C₁-C₈ primarias y dialquilaminas C₁-C₈ secundarias. En el caso de aminas secundarias, la amina también puede estar en forma de un grupo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Se usan comúnmente amidas derivadas de amoniaco, alquilaminas C₁-C₃ primarias y dialquilaminas C₁-C₂ secundarias. Las amidas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse según métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

El término "profármaco" significa compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto de la presente invención. La transformación puede ocurrir por diversos mecanismos, como a través de hidrólisis en la sangre. T. Higuchi y W. Stella ofrecen un análisis del uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la ACS Symposium Series, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Para ilustrar, si el compuesto de la invención contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como (alquilo (C₁-C₈), (alcanoil (C₂-C₁₂)-oximetilo, 1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoiloxi)etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)aminometilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C₁-C₂)-aminoalquilo (C₂-C₃) (como (β-dimetilamino)etilo), carbamoil-alquilo (C₁-C₂), N,N-dialquil (C₁-C₂)-carbamoil-alquilo (C₁-C₂) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C₂₋₃).

De manera similar, si un compuesto de la presente invención comprende un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco mediante la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alcanoil-(C₁-C₆)-oximetilo, 1-(alcanoil (C₁-C₆)-oxi)etilo, 1-metil-1-(alcanoil-(C₁-C₆)-oxi)etilo, alcoxi (C₁-C₆)-carboniloximetilo, N-alcoxi (C₁-C₆)-carbonilaminometilo, succinoilo, alcanoilo (C₁-C₆), α-aminoalcanoilo (C₁-C₄), arilacilo y α-aminoacilo, o α-aminoacilo-α-aminoacilo, donde cada grupo α-aminoacilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos de origen natural, -P(O)(OH)₂, -P(O)(O(alquilo(C₁-C₆)))₂ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un carbohidrato).

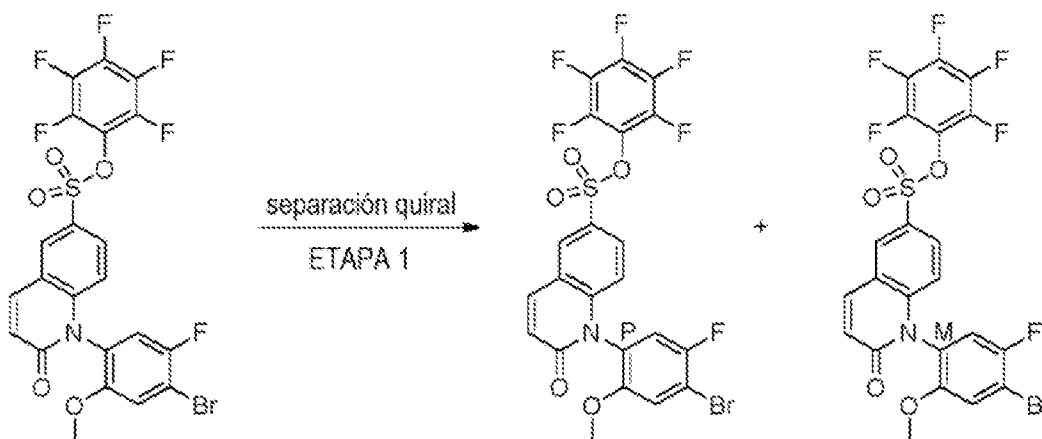
Además, si un compuesto de la presente invención comprende un resto sulfonamida, puede formarse un profármaco mediante la sustitución de la sulfonamida N(H) con un grupo tal como -CH₂P(O)(O-alquil (C₁-C₆))₂ o -CH₂OC(O)-alquilo (C₁-C₆).

Los compuestos de la presente invención también incluyen formas tautoméricas de profármacos.

Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se contempla que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos, así como mezclas de los mismos, incluidas mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención contempla todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si el compuesto contiene un doble enlace, se contemplan tanto las formas cis como trans (designadas como S y E, respectivamente), así como mezclas.

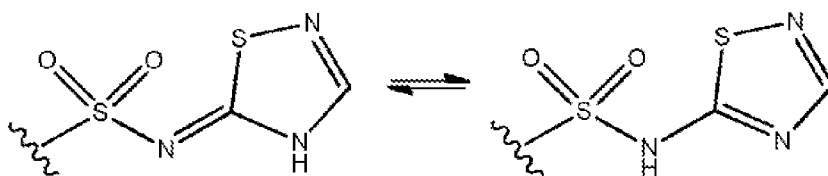
Las mezclas de estereoisómeros, como las mezclas diastereoméricas, pueden separarse en sus componentes estereoquímicos individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante métodos conocidos como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros también pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes.

Los compuestos de fórmula general (I) también pueden existir en forma de atropisómeros. Los atropisómeros son compuestos con fórmulas estructurales idénticas, pero que tienen una configuración espacial particular resultante de una rotación restringida alrededor de un enlace sencillo, debido a un impedimento estérico mayor en cualquier lado de este enlace sencillo. El atropisomerismo es independiente de la presencia de elementos estereogénicos, como un carbono asimétrico. Los términos "atropisómero P" o "atropisómero M" se usan en el presente documento para poder nombrar claramente dos atropisómeros del mismo par. Por ejemplo, el siguiente compuesto del producto intermedio B1, etapa 1, que tiene la estructura que se muestra a continuación, puede separarse en el par de atropisómeros P y M mediante una columna quiral:



Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatada así como solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables, como agua (hidrato), etanol y similares. La presente invención contempla y abarca tanto las formas solvatada como no solvatada.

También es posible que los compuestos de la presente invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas. Se contemplan todos los tautómeros de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, todas las formas tautoméricas del resto tetrazol están incluidas en esta invención. Además, por ejemplo, todas las formas ceto-enol o imina-enamina de los compuestos están incluidas en esta invención. Otros ejemplos de tautomería son los siguientes:



Los expertos en la técnica reconocerán que los nombres y las estructuras de los compuestos contenidos en el presente documento pueden basarse en un tautómero particular de un compuesto. Si bien puede usarse el nombre o la estructura de un tautómero particular únicamente, se pretende que todos los tautómeros estén abarcados por la presente invención, a menos que se indique lo contrario.

También se pretende que la presente invención abarque compuestos que se sintetizan *in vitro* usando técnicas de laboratorio, como las que conocen bien los químicos sintéticos; o que se sintetizan usando técnicas *in vivo*, como a través de metabolismo, fermentación, digestión y similares. También se contempla que los compuestos de la presente invención puedan sintetizarse usando una combinación de técnicas *in vitro* e *in vivo*.

La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los que se citan en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl . En otro aspecto, los compuestos de la presente invención contienen uno o más átomos de deuterio (^2H) en lugar de uno o más átomos de hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención que contienen los isótopos anteriormente mencionados y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente isótopos tritiados, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detección. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de esta invención generalmente pueden prepararse sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado de manera isotópica fácilmente disponible.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en varios estados sólidos, incluidos estados cristalinos y como estado amorfo. Los diferentes estados cristalinos, también denominados polimorfos, y los estados amorfos de los presentes compuestos se contemplan como parte de esta invención.

Todas las patentes y otras publicaciones citadas en el presente documento se incorporan como referencia en su totalidad.

Los ejemplos que se presentan a continuación ilustran realizaciones específicas de la presente invención. Estos ejemplos tienen el propósito de ser representativos y no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera.

Se observa que, cuando se usa un porcentaje (%) con respecto a un líquido, es un porcentaje en volumen con respecto a la solución. Cuando se usa con un sólido, es el porcentaje con respecto a la composición sólida. Los materiales obtenidos de proveedores comerciales se usaron normalmente sin purificación adicional. Las reacciones que implicaban reactivos sensibles al aire o la humedad se realizaron normalmente bajo una atmósfera de nitrógeno o argón. La pureza se midió utilizando un sistema de cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) con detección UV a 254 nm y 215 nm (sistema A: HALO C8, 3,0 x 50 mm, 2,7 μm , del 5 al 95 % de CH_3CN en H_2O con TFA al 0,1 % durante 2,0 min a 2,0 ml/min) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). La cromatografía en gel de sílice se realizó generalmente con cartuchos de gel de sílice preenvasados (Biotage, Uppsala, Suecia o Teledyne-Isco, Lincoln, NE). Los espectros de ^1H -RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AV-400 (400 MHz) (Bruker Corporation, Madison, WI) o en un espectrómetro Varian (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) de 400 MHz a temperatura ambiente. Todos los protones observados se notifican como partes por millón (ppm) campo abajo a partir de tetrametilsilano (TMS) u otra referencia interna en el disolvente apropiado indicado. Los datos se notifican de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, a = ancho, m = multiplete), constantes de acoplamiento y número de protones. Los datos espectrales de masa (EM) de baja resolución se determinaron en una LC/MS Agilent Serie 1100 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) con detección UV a 254 nm y 215 nm y un modo de electrospray de baja resonancia (ESI).

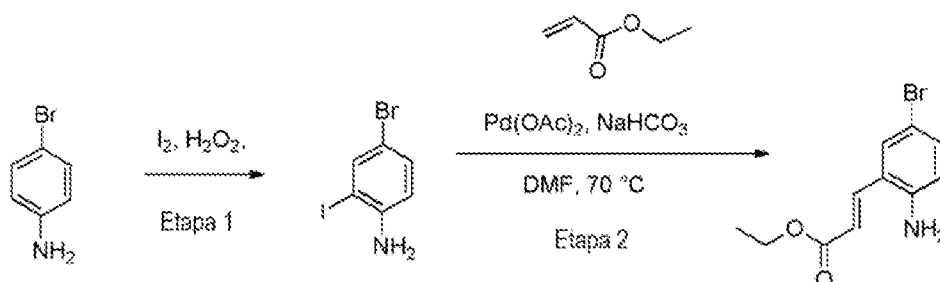
En el presente documento pueden usarse las siguientes abreviaturas:

2-PrOH	isopropanol
AcOH	ácido acético
AgOTf	trifluorometanosulfonato de plata (I)
AIBN	azobisisobutironitrilo
ac.	acuoso
Bu	butilo
aprox.	aproximadamente
cm	centímetro(s)
CPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetilamino-1,1'-bifenilo
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
Dbu	dibencilidenacetona

	DCM	diclorometano
	Desoxi-flúor	trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre
5	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	ESI o ES	ionización por electrospray
	Et	etilo
15	Et ₂ O	dietil éter
	EtOAc	acetato de etilo
20	EtOH	etanol
	g	gramo(s)
	H	hora(s)
25	HOAc	ácido acético
	HPLC	cromatografía de líquidos a alta presión
30	IPA	2-propanol
	kg	kilogramo(s)
	l	litro(s)
35	LCMS	cromatografía de líquidos-espectroscopia de masas
	LHMDS	hexametildisilazida de litio
40	M	molar
	m/z	masa dividida por carga
	Me	metilo
45	MeOH	metanol
	mg	miligramo(s)
50	MHz	megahercio
	Min	minuto(s)
	mL o ml	mililitro(s)
55	Mmol	milimol(es)
	Mol	mol(es)
60	MTBE	metil terc-butil éter
	N	normal
	NaOMe	metóxido de sodio
65	n-Bu	n-butilo

	NEt ₃	triethylamina
	RMN	resonancia magnética nuclear
5	OAc	acetato
	OTf	trifluorometanosulfonato
10	PFP-OH	perfluorofenol
	Ph	fenilo
	PhMe	tolueno
15	PMB	4-metoxibencilo
	Ppm	partes por millón
20	Pr	propilo
	TA o ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
25	SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
	TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
30	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	Ti(OiPr) ₄	isopropóxido de titanio(IV)
35	TLC	cromatografía de capa fina
	TMS-CF ₃	(trifluorometil)trimetilsilano
40	% en peso	porcentaje en peso
	XantPhos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno
	XtalFluor-M	tetrafluoroborato de difluoro(morfolino)sulfonio
45	Los siguientes compuestos presentados en el presente documento, como ejemplos de la presente invención, y productos intermedios de los mismos como bloques de construcción para preparar compuestos proporcionados por la invención, pueden prepararse mediante los diversos métodos y estrategias de síntesis que se enseñan a continuación en el presente documento. Estos compuestos, y otros proporcionados por la invención, también pueden prepararse usando los métodos descritos en la publicación internacional n.º	
50	WO2014/201206, presentada el 12 de junio de 2014, y el documento WO2017/106871, presentado el 19 de diciembre de 2016, cuyas memorias descriptivas se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.	

PRODUCTO INTERMEDIO A1: (P)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-N-(4-METOXIBENZIL)-2-OXO-1,2-DIHIDROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA



5

ETAPA 1: 4-BROMO-2-YODOANILINA

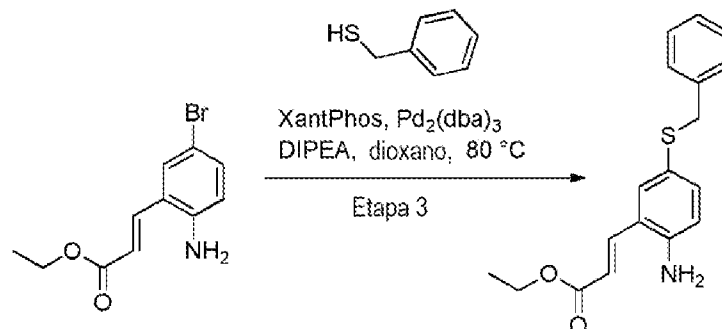
A una solución de 4-bromo-anilina (500 g, 2,90 mol, 2,0 equiv., Saibain Chem) en ciclohexano (2,5 l) se le añadió yodo (368 g, 1,45 mol, 1,0 equiv., Qualigens) y la mezcla se calentó a 50 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se volvió homogénea. Se añadió una solución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30 % (250 ml, Spectrochem) a la mezcla de reacción. La reacción se calentó durante 4 h a 50 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (5,0 l) y se lavó con una solución acuosa de sulfato de sodio (2,5 kg en 4,0 l). La capa orgánica se lavó con agua (3,0 l) y salmuera (3,0 l), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; tamaño de malla 60-120, elución 0-20 % de acetato de etilo y hexanos) para obtener 4-bromo-2-yodoanilina (650 g, 75,0 %), como un sólido blanquecino. Sistema de disolventes de TLC: 100 % de hexanos. R_f del producto: 0,6. MS (ESI, ion positivo) m/z : 297,0 ($M+1$). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,09 (s, 2H).

20

ETAPA 2: (E)-3-(2-AMINO-5-BROMOFENIL)ACRILATO DE ETILO

A una solución de 4-bromo-2-yodoanilina (750 g, 2,51 mol, 1,0 equiv.) en DMF (5,0 l) se le añadió acrilato de etilo (277 g, 2,76 mol, 1,1 equiv., Avra) y bicarbonato de sodio (680 g, 6,29 mol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min seguido de la adición de acetato de paladio (28,8 g, 128,27 mmol, 0,05 equiv., Hindustan Platinum). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. La reacción se filtró a través de CELITE® y el lecho de CELITE® se lavó con acetato de etilo (2 x 500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; tamaño de malla 60-120, elución 0-20 % de acetato de etilo en hexanos) para obtener (E)-3-(2-amino-5-bromofenil)acrilato de etilo (620 g, 77,0 %), como un sólido amarillo. Sistema de disolventes de TLC: 20 % acetato de etilo en hexanos. R_f del producto: 0,4. MS (ESI, ion positivo) m/z : 270,2 ($M+1$). 1H -RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,75 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 9,1, 2,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 5,81 (s, 2H), 4,20 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

30



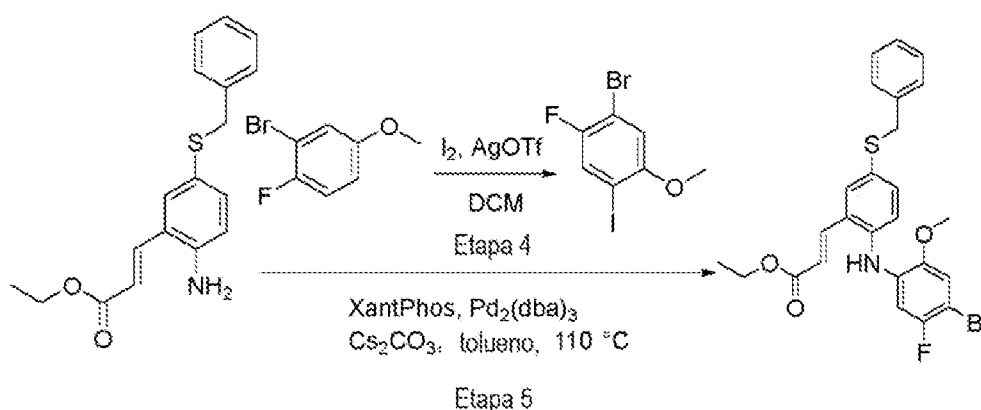
35

ETAPA 3: (E)-3-(2-AMINO-5-(BENCILTIO)FENIL)ACRILATO DE ETILO

A una solución de (E)-3-(2-amino-5-bromofenil)acrilato de etilo (620 g, 2,29 mol, 1,0 equiv.) en 1,4-dioxano (4,0 l) se le añadió DIPEA (1,26 l, 8,88 mol, 3,9 equiv., GLR) y se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadió XantPhos (92,9 g, 106 mmol, 0,05 equiv., GLR) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (84 g, 91,0 mmol, 0,04 equiv., Hindustan Platinum) a la mezcla de reacción. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 80 °C durante 30 min. La reacción se enfrió hasta TA y se añadió benzilmercaptano (455,5 g, 3,67 mol, 1,6 equiv., Alfa Aesar) y la reacción se calentó a 80 °C durante 4 h más. La reacción se enfrió hasta temperatura

40

ambiente y se diluyó con acetato de etilo (4,0 l). La mezcla se filtró a través de CELITE® y el lecho de CELITE® se lavó con acetato de etilo (2 x 1,0 l). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice; tamaño de malla 60-120, elución 0-40 % de acetato de etilo y éter de petróleo) para obtener (E)-3-(2-amino-5-(benciltio)fenil)acrilato de etilo (520 g, 72,0 %), como un sólido amarillo. Sistema de disolventes de TLC: 30 % de acetato de etilo en hexanos. R_f del producto: 0,4. MS (ESI, ion positivo) m/z : 314,1 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO) δ 7,79 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 5H), 7,10 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,20 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

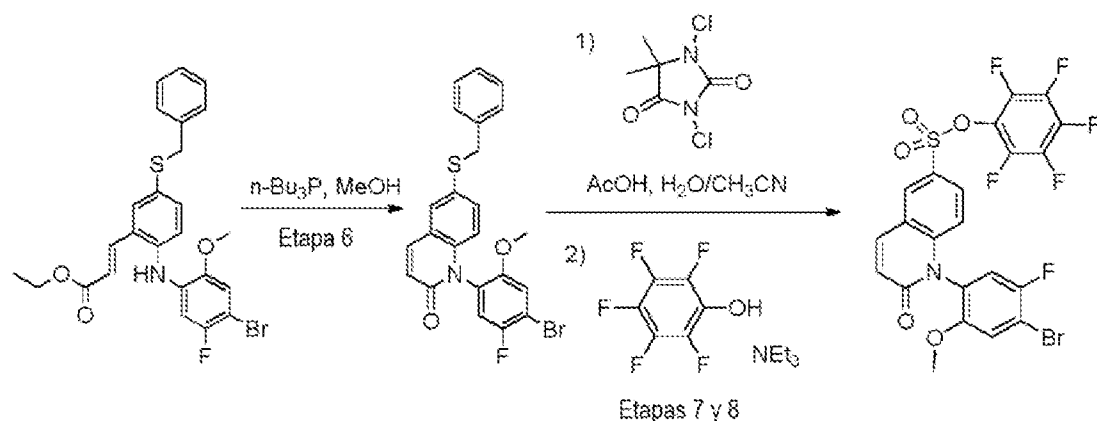


ETAPA 4: 1-BROMO-2-FLUORO-4-YODO-5-METOXIBENCENO

A una solución de 2-bromo-1-fluoro-4-metoxibenceno (500,0 g, 2,44 mol, 1,0 equiv.) en DCM (5,0 l) se le añadió trifluorometanosulfonato de plata (686,0 g, 2,68 mol, 1,1 equiv., Angene) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 min. Se añadió yodo (678,0 g, 2,68 mol, 1,1 equiv.) a la reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con DCM (3,0 l) y se filtró a través de CELITE®. El lecho de CELITE se lavó con DCM (2 x 1,0 l) y el filtrado se lavó con tiosulfato de sodio acuoso al 20 % (3,0 l) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3,0 l). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto que se purificó por cromatografía (gel de sílice; tamaño de malla 60-120, elución 0-5 % de acetato de etilo y éter de petróleo) para obtener 1-bromo-2-fluoro-4-yodo-5-metoxibenceno (720 g, 87 %), como un sólido blanquecino. Sistema de disolventes de TLC: 100 % de hexanos. R_f del producto: 0,6. MS (ESI, ion positivo) m/z : 331,0 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

ETAPA 5: (E)-3-(5-(BENCILTIO)-2-((4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)AMINO)FENIL)ACRILATO DE ETILO

A una solución de (E)-3-(2-amino-5-(benciltio)fenil)acrilato de etilo (300 g, 958,1 mmol, 1,0 equiv.) y 1-bromo-2-fluoro-4-yodo-5-metoxibenceno (348,0 g, 1051,6 mmol, 1,1 equiv.) en tolueno (2,5 l) se le añadió CS_2CO_3 (468 g, 1436,3 mmol, 1,5 equiv., Spectrochem) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (35 g, 38,2 mmol, 0,04 equiv., Hindustan Platinum) y XantPhos (44,6 g, 76,4 mmol, 0,08 equiv., GLR) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (2,0 l) y se filtró a través de CELITE®. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto que se purificó agitando con un 5 % de acetato de etilo en hexanos (3,0 l) durante 30 min y se filtró para obtener (E)-3-(5-(benciltio)-2-((4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)fenil)acrilato de etilo (350 g, 71 %) como un sólido amarillo. Sistema de disolventes de TLC: 30 % de acetato de etilo en hexanos. R_f del producto: 0,5. MS (ESI, ion positivo) m/z : 516,2 (M+1). 1H -RMN (400 MHz, DMSO): δ 7,73 - 7,61 (m, 3H), 7,34 - 7,15 (m, 6H), 7,02 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,16 - 4,09 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Nota: No se observó protón de NH.



ETAPA 6: 6-(BENCILTIO)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)QUINOLIN-2(1H)-ONA

5 A una solución de (E)-3-(5-(benciltio)-2-((4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)fenil)acrilato de etilo (250,0 g, 484,0 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (2,5 l) se le añadió tri(n-butil)fosfina (solución al 50 % en acetato de etilo, 48,9 ml, 96,8 mmol, 0,2 equiv., Spectrochem) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta, se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto que se purificó mediante agitación con acetato de etilo al 5 % en hexanos (1,0 ml) y se filtró para obtener 6-(benciltio)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)quinolin-2(1H)-ona (201,0 g, 88 %) como un sólido blanquecino. Sistema de disolventes de TLC: 30 % de acetato de etilo en hexanos. R_f del producto: 0,3. MS (ESI, ion positivo) m/z : 470,0 (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 7,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 - 7,22 (m, 6H), 6,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,69 (s, 3H).

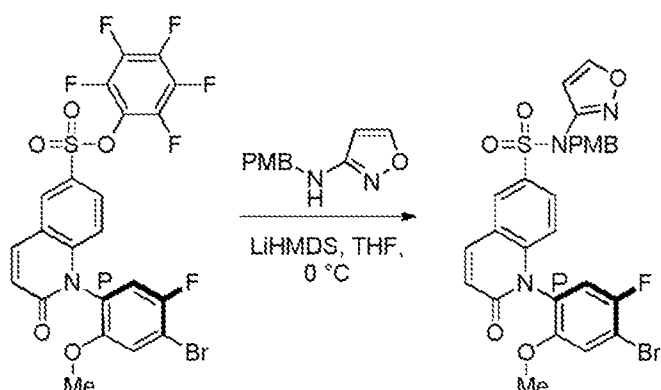
ETAPAS 7 Y 8: 1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONATO DE PERFLUOROFENILO

20 A una solución de 6-(benciltio)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)quinolin-2(1H)-ona (250,0 g, 531,5 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (2,5 l) se le añadieron ácido acético (200 ml) y agua (130 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (188,5 g, 956,7 mmol, 1,8 equiv., Aldrich) en porciones durante 20 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La suspensión resultante se agitó a 0-5 °C bajo nitrógeno durante 45 min. Luego se añadió una solución de pentafluorofenol (127,2 g, 690,95 mmol, 1,3 equiv., Apollo) en acetonitrilo (200 ml) durante 5 min, seguido de NEt_3 (307,7 ml, 2,12 mol, 4,0 equiv.) durante 20 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla se continuó agitando a 0-5 °C durante 30 min. Se añadió agua (4,0 l) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 2,0 l). La capa orgánica se lavó con salmuera (1,0 l), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó agitando con alcohol isopropílico:hexanos (1:1, 1,0 l) y se filtró para obtener 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo racémico (190 g, 60 %) como un sólido blanco. Sistema de disolventes de TLC: 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo, R_f del producto: 0,4. MS (ESI, ion positivo) m/z : 594,2 (M+1). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, DMSO) δ 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,70 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 6,95 - 6,88 (m, 2H), 3,72 (s, 3H).

ETAPA 9: (P)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONATO DE PERFLUOROFENILO

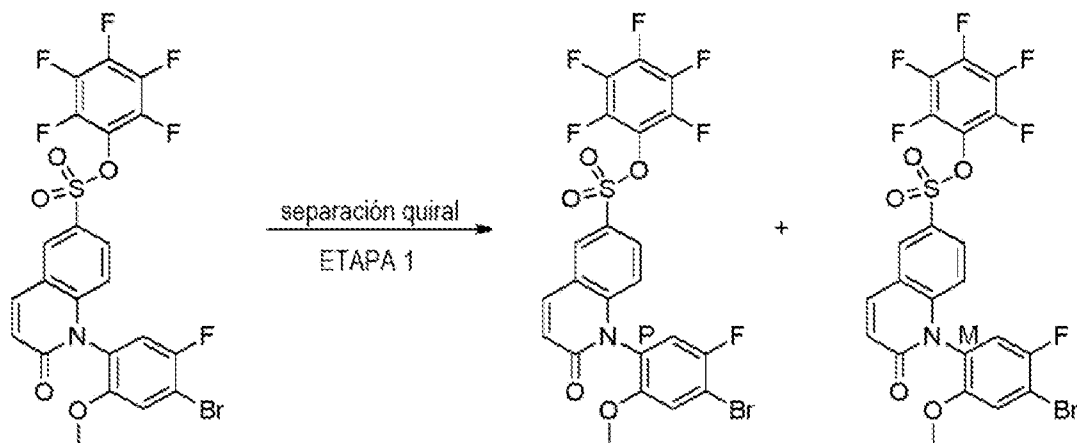
40 Se separó 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo racémico (véase el producto intermedio A1 anterior, 76,90 g) por medio de una columna Chiralcel OJ (40 % de MeOH/60 % de CO_2) para dar (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo y (M)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo como sólidos floculantes de color amarillo pálido. Datos para el pico 1: m/z (ESI) 594,0 (M+H)⁺. Datos para el pico 2: m/z (ESI) 594,0 (M+H)⁺.

ETAPA 10: (P)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-N-(4-METOXIBENZIL)-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA



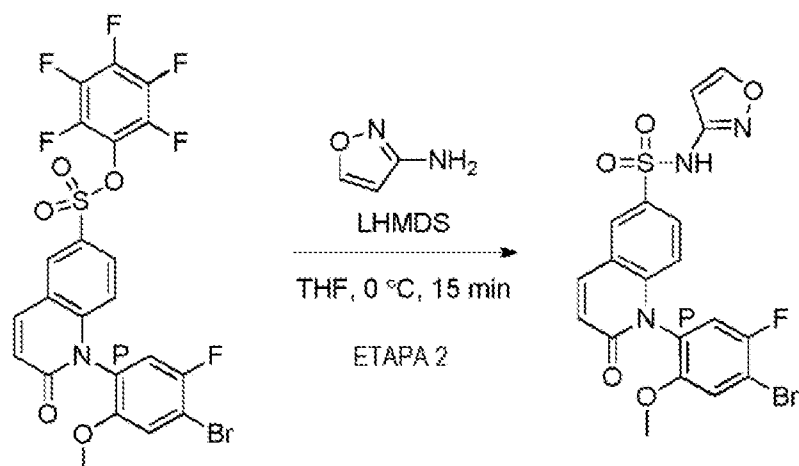
Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (véase la etapa 1 del producto intermedio B1 anterior, 11,34 g, 19,08 mmol) y N-(4-metoxibencipisoxazol-3-amina (4,09 g, 20,04 mmol), luego se purgó con nitrógeno. Se introdujo tetrahidrofurano (191 ml) y la solución marrón resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota mediante una jeringa una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1,0 M, 21,0 ml, 21,0 mmol) a la mezcla de reacción agitada durante 10 min. Después de 15 min, se introdujo HCl 1,0 N (100 ml) y la mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta TA. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó luego por cromatografía en columna ultrarrápida (columna Biotage de 100 g, eluyente: gradiente, del 0 al 100 % de EtOAc en heptano con CH₂Cl₂ al 10 % como aditivo) para proporcionar (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (9,54 g, 15,53 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido amorfo blanco. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,82 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,17 (d, J = 9,4 Hz, 1 H), 7,76 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,91 - 6,78 (m, 4 H), 6,74 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 3,73 - 3,69 (m, 6 H), 3,32 (s, 1 H). m/z (ESI) 615,1 (M+H)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO B1: (P)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA



ETAPA 1: (P)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-6-SULFONATO DE PERFLUOROFENILO

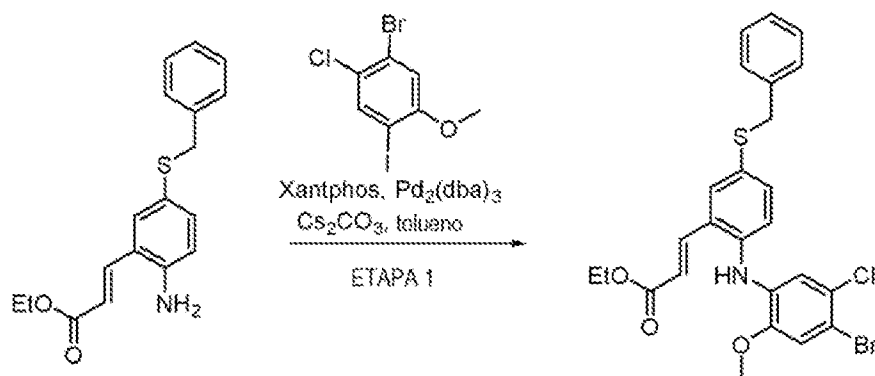
Se separó 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo racémico (véase el producto intermedio A1 anterior, 76,90 g) por medio de una columna Chiralcel OJ (40 % de MeOH/60 % de CO₂) para dar (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo y (M)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo como sólidos floculantes de color amarillo pálido. Datos para el pico 1: m/z /ESI) 594,0 (M+H)⁺. Datos para el pico 2: m/z /ESI) 594,0 (M+H)⁺.



ETAPA 2: (P)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIDROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA

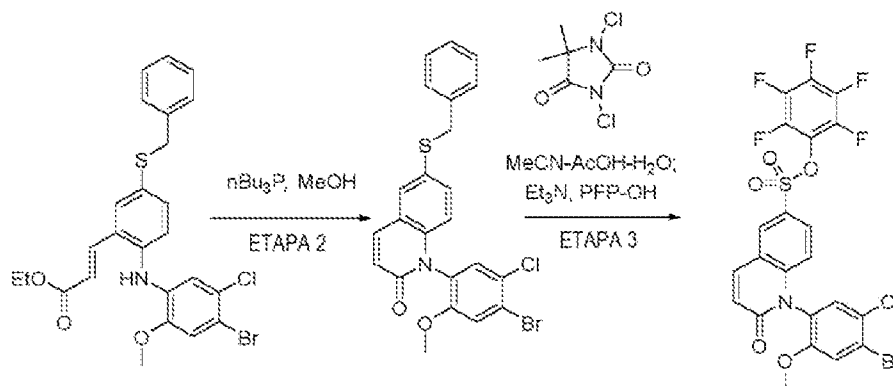
Una solución en THF (200 ml) de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (6,00 g, 10,10 mmol) y 3-aminoisoxazol (0,821 ml, 11,11 mmol) en un matraz de fondo redondo de 250 ml se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio, solución 1,0 M en THF (21,20 ml, 21,20 mmol). Después de agitar la solución amarilla a 0 °C durante 15 min, se extinguió a 0 °C con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta obtener un residuo de color tostado claro. Se añadió Et₂O y la suspensión se tituló y se sonicó. La filtración proporcionó un sólido blanquecino, que se lavó dos veces con Et₂O y se secó al vacío para proporcionar 3,88 g de producto como un sólido blanquecino. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por medio de cromatografía en columna (12 g de gel de sílice, gradiente del 35 % al 100 % de EtOAc/hept) para proporcionar 1,36 g adicionales de producto como un sólido floculante de color amarillo pálido. Se proporcionó un total de 5,24 g de (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida. m/z (ESI) 494,1 (M+H)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO C1: (P)-1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXIFENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIDROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA



ETAPA 1: (E)-3-(5-(BENCILTIO)-2-((4-BROMO-5-CLORO-2-METOXIFENIL)AMINO)FENIL)ACRILATO DE ETILO

A una solución de (E)-3-(2-amino-5-(benziltio)fenil)acrilato de etilo (175 g, 555,0 mmol, 1,0 equiv.) y 1-bromo-2-cloro-4-yodo-5-metoxibenceno (231,3 g, 666,2 mmol, 1,1 equiv.) en tolueno (1,5 l) se le añadió carbonato de cesio (357,5 g, 1100 mmol, 2,0 equiv.) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. Se añadieron Pd₂(dba)₃ (12,5 g, 13,0 mmol, 0,025 equiv.) y xantphos (15,8 g, 27,2 mmol, 0,05 equiv.) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (1,0 l) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto que se purificó mediante agitación con un 5 % de acetato de etilo en hexano (1,5 l) durante 30 min y se filtró para obtener (E)-3-(5-(benziltio)-2-((4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)amino)fenil)acrilato de etilo (290 g, 85 %) como un sólido amarillo. m/z (ESI) 532,2 (M+H)⁺.

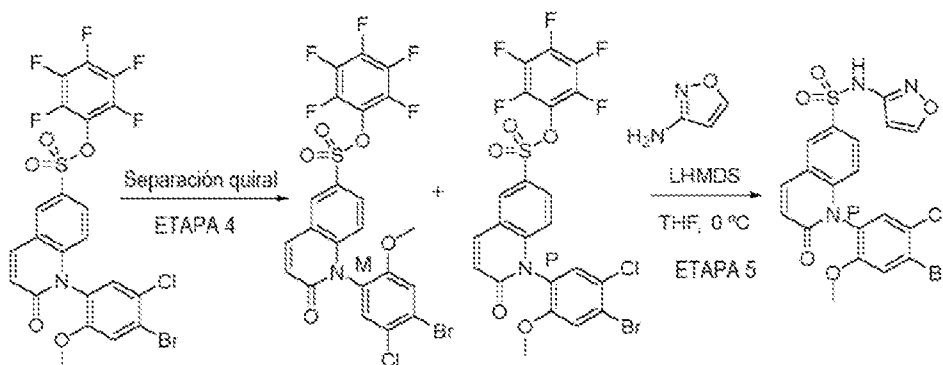


ETAPA 2: 6-(BENCILTIO)-1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXIFENIL)QUINOLIN-2(1H)-ONA

5 A una solución de (E)-3-(5-(benciltio)-2-((4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)fenil)acrilato de etilo (300,0 g, 5630,0 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (3,0 l) se le añadió tri(n-butyl)fosfina (solución al 50 % en acetato de etilo, 56,2 ml, 1126 mmol, 0,2 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto que se purificó agitando con un 5 % de acetato de etilo en hexano (1,0 ml) y se filtró para obtener 6-(benciltio)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)quinolin-2(1H)-ona (210,0 g, 76,6 %) como un sólido blanquecino. m/z (ESI) 486,0 (M+H)⁺.

ETAPA 3: 1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONATO DE PERFLUOROFENILO

15 A una solución de 6-(benciltio)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)quinolin-2(1H)-ona (400,0 g, 824,9 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (2,5 l) y THF (2,5 l) se le añadieron ácido acético (1,0 l) y agua (700 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (292 g, 1484,8 mmol, 1,8 equiv.) en porciones durante 30 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La suspensión resultante se agitó a 0 °C bajo nitrógeno durante 45 min. Luego se añadió una solución de pentafluorofenol (197,4 g, 1072,3 mmol, 1,3 equiv.) en acetonitrilo (500 ml) durante 5 min, seguido de trietilamina (477 ml, 3299 mmol, 4,0 equiv.) durante 30 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla se continuó agitando a 0 °C durante 50 min. Se añadió agua (4,0 l) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2,0 l). La capa orgánica se lavó con salmuera (2,0 l), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto en bruto que se purificó agitando con alcohol isopropílico:hexano (1:1, 2,0 l) y se filtró para obtener 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (360 g, 72 %) como un sólido blanco. m/z (ESI) 610,6 (M+H)⁺.



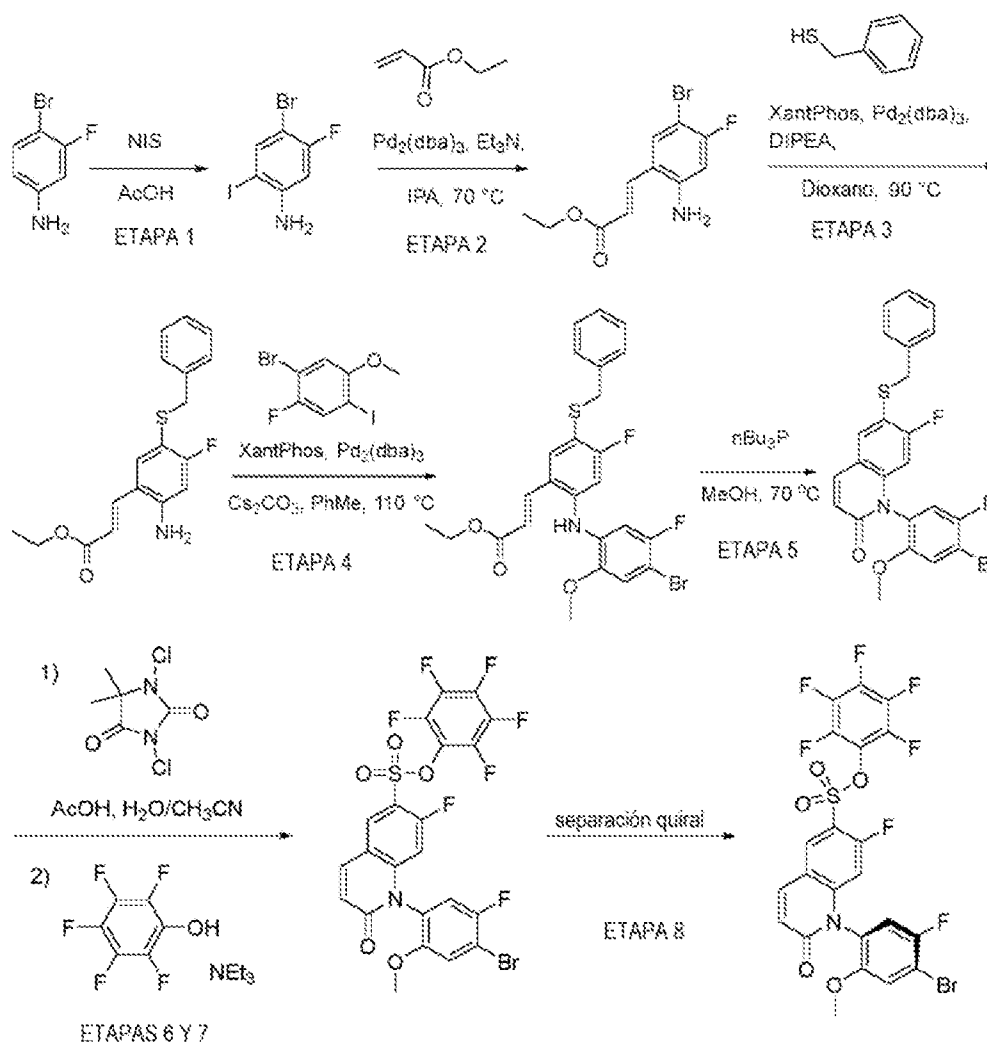
ETAPA 4: (P)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONATO DE PERFLUOROFENILO Y (M)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONATO DE PERFLUOROFENILO

35 Se purificó 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato (156 g, 255 mmol) por medio de cromatografía SFC quiral ((S,S) Whelk-O, 45 % de isopropanol) para proporcionar (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (72,66 g, 93 % de rendimiento) y (M)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (76,13 g, 98 % de rendimiento) como sólidos blancos. m/z (ESI) 610,6 (M+H)⁺.

ETAPA 5: (P)-1-(4-BROMO-5-CLORO-2-METOXIFENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA

A un matraz RB de 100 ml se le añadió (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (2,56 g, 4,19 mmol). El matraz se colocó bajo nitrógeno, luego se añadieron THF (41,9 ml) e isoxazol-3-amina (0,423 g, 5,03 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C durante 10 min, luego se añadió LHMDS 1,0 M en THF (8,80 ml, 8,80 mmol) gota a gota durante 5 min. La reacción se agitó durante dos horas. Mientras aún estaba fría, se añadieron HCl 1 N (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó de nuevo con HCl 1 N. Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron con EtOAc (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material se purificó por cromatografía en gel de sílice (40-100 % de EtOAc/heptano) para proporcionar (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (2,03 g, 3,97 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11,66 (s ancho, 1 H), 8,69 (d, J = 1,47 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 2,15 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 9,59 Hz, 1 H), 7,83 (dd, J = 8,95, 2,20 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 1 H), 6,85 (d, J = 8,90 Hz, 1 H), 6,79 (d, J = 9,59 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H). m/z (ESI) 511,0 (M+H)⁺.

PRODUCTO INTERMEDIO D1: (P)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-7-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONATO DE PERFLUOROFENILO.



ETAPA 1: 4-BROMO-5-FLUORO-2-YODOANILINA

Se añadió N-yodosuccinimida (710 g, 3158 mmol) en porciones a una solución de 4-bromo-3-fluoroanilina (500 g, 2631 mmol) en ácido acético (4000 ml) a 10-15 °C. La reacción se agitó a ta durante 1 hora. Luego, la reacción se extinguió con agua helada (7 l) y el sólido precipitado se filtró. El sólido se lavó con solución de tiosulfato de sodio al 5 % (6 l) y agua (4 l), y se secó para proporcionar 4-bromo-5-fluoro-2-yodoanilina como

un sólido marrón (750 g, 2374 mmol, 90 % de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 11,5 Hz, 1 H), 5,68 (s, 2 H).

ETAPA 2: (E)-3-(2-AMINO-5-BROMO-4-FLUOROFENIL)ACRILATO DE ETILO

5 A una solución agitada de 4-bromo-5-fluoro-2-yodoanilina (500 g, 1583 mmol) en isopropanol (2550 ml) se le añadió trietilamina (331 ml, 2374 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (36,2 g, 39,6 mmol), seguido de la adición lenta de acrilato de etilo (162 g, 1614 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. A continuación, la mezcla
10 de reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó durante 6 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con diclorometano (2 l). El filtrado se concentró a presión reducida para dar el residuo en bruto. El residuo en bruto se agitó en acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo (6 l) y se filtró. El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo (2 l) y se secó para dar (E)-3-(2-amino-5-bromo-4-fluorofenil)acrilato de etilo (433 g, 1505 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) m/z: 288,0 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,69 - 7,98 (m, 2 H), 6,61 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 6,45 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 6,12 (s, 2 H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

ETAPA 3: (E)-3-(2-AMINO-5-(BENCILTIO)-4-FLUOROFENIL)ACRILATO DE ETILO

20 A una solución de (E)-3-(2-amino-5-bromo-4-fluorofenil)acrilato de etilo (500,0 g, 1735 mmol) en 1,4-dioxano (2500 ml) se le añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (449 g, 3471 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadieron (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (50,2 g, 87 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (39,7 g, 43,4 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 80 °C durante 10 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se
25 añadió fenilmetanotiol (237 g, 1909 mmol). La reacción se calentó a 90 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (1000 ml). La mezcla se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con acetato de etilo (2500 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice; tamaño de malla 60-120, elución en gradiente 0-15 % de acetato de etilo y éter de petróleo) para obtener (E)-
30 3-(2-amino-5-(benciltio)-4-fluorofenil)acrilato de etilo (300,0 g, 905 mmol, 52 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) m/z: 332,1 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,72 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,01 - 7,32 (m, 5 H), 6,38 - 6,55 (m, 1 H), 6,24 (d, J = 15,7 Hz, 1 H), 6,11 (s, 2 H), 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,89 - 4,07 (m, 2 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

ETAPA 4: (E)-3-(5-(BENCILTIO)-2-((4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)AMINO)-4-FLUOROFENIL)ACRILATO DE ETILO

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml cargado con (E)-3-(2-amino-5-(benciltio)-4-fluorofenil)acrilato de etilo (10 g, 30,2 mmol) y 1-bromo-2-fluoro-4-yodo-5-metoxibenceno (10,48 g, 31,7 mmol)
40 en tolueno (100 ml) se le añadió carbonato de cesio (39,3 g, 121 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (1,105 g, 1,207 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-difenilfosfano) (1,397 g, 2,414 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (200 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el
45 material en bruto que se purificó agitando con metanol (250 ml) durante 1 hora y se filtró. La torta se lavó con metanol (100 ml) y se secó para obtener (E)-3-(5-(benciltio)-2-((4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)-4-fluorofenil)acrilato de etilo (13,5 g, 25,3 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) m/z: 534,0 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 15,9 Hz, 1 H), 7,05 - 7,43 (m, 6 H), 6,77 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 6,52 (d, J = 15,9
50 Hz, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

ETAPA 5: 6-(BENCILTIO)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-7-FLUOROQUINOLIN-2(1H)-ONA

55 En un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml se cargó (E)-3-(5-(benciltio)-2-((4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)amino)-4-fluorofenil)acrilato de etilo (13,5 g, 25,3 mmol) en metanol (140 ml) y se añadió tributilfosfano (solución al 50 % en acetato de etilo) (3,74 ml, 7,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 15 °C, se filtró y se lavó con metanol frío (100 ml) y se secó para dar 6-(benciltio)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (9,5 g, 19,45 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo. MS (ESI, ion positivo) m/z: 488,0 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 7,88 - 8,02 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 7,20 - 7,38 (m, 5 H), 6,64 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 6,48 (d, J = 11,3 Hz, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 3,71 (s, 3 H).

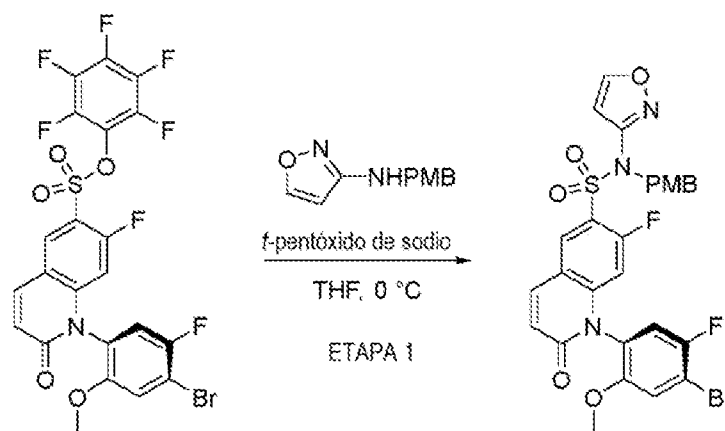
ETAPA 6 Y 7: 1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-7-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-6-SULFONATO DE PERFLUOROFENILO.

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml cargado con 6-(bencilio)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-7-fluoroquinolin-2(1H)-ona (9,5 g, 19,45 mmol) en acetonitrilo (95 ml) se le añadieron ácido acético (6,4 ml) y agua (4,13 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0-5 °C y se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (6,13 g, 31,1 mmol) en porciones durante 10-20 min manteniendo la temperatura interna por debajo de 5-10 °C. La suspensión resultante se agitó a 5-10 °C bajo nitrógeno durante 45 minutos. A continuación, se añadió una solución de 2,3,4,5,6-pentafluorofenol (7,16 g, 38,9 mmol) en acetonitrilo (10 ml) durante 10-15 min, seguido de trietilamina (13,54 ml, 97 mmol) durante 20 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5-10 °C. La mezcla se continuó agitando a 5-10 °C durante 30 min. Se añadió agua helada (200 ml) y el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua (100 ml). El producto en bruto se purificó agitando con metanol (50 ml), se filtró, se lavó con MeOH (50 ml) y se secó para obtener 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (9,5 g, 15,52 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. MS (ESI, ion positivo) m/z: 612,0 (M+1). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,53 (d, J = 7,4 Hz, 1 H), 8,20 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 7,67 (dd, J = 16,2, 7,4 Hz, 2 H), 6,99 (d, J = 12,1 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 9,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H).

ETAPA 8: (P)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-7-FLUORO-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-6-SULFONATO DE PERFLUOROFENILO.

Se purificó 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (135 g, 220 mmol) mediante SFC por medio de una columna Regis Whelk-O s,s 5x15 cm, 5 µm; una fase móvil del 50 % de diclorometano usando un caudal de 350 ml/min para generar (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (49,2 g, 80,4 mmol, 36 % de rendimiento). MS (ESI, ion positivo) m/z: 612,7 (M+1).

PRODUCTO INTERMEDIO E1: (P)-1-(4-BROMO-5-FLUORO-2-METOXIFENIL)-7-FLUORO-N-(ISOXAZOL-3-IL)-N-(4-METOXIBENZIL)-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA

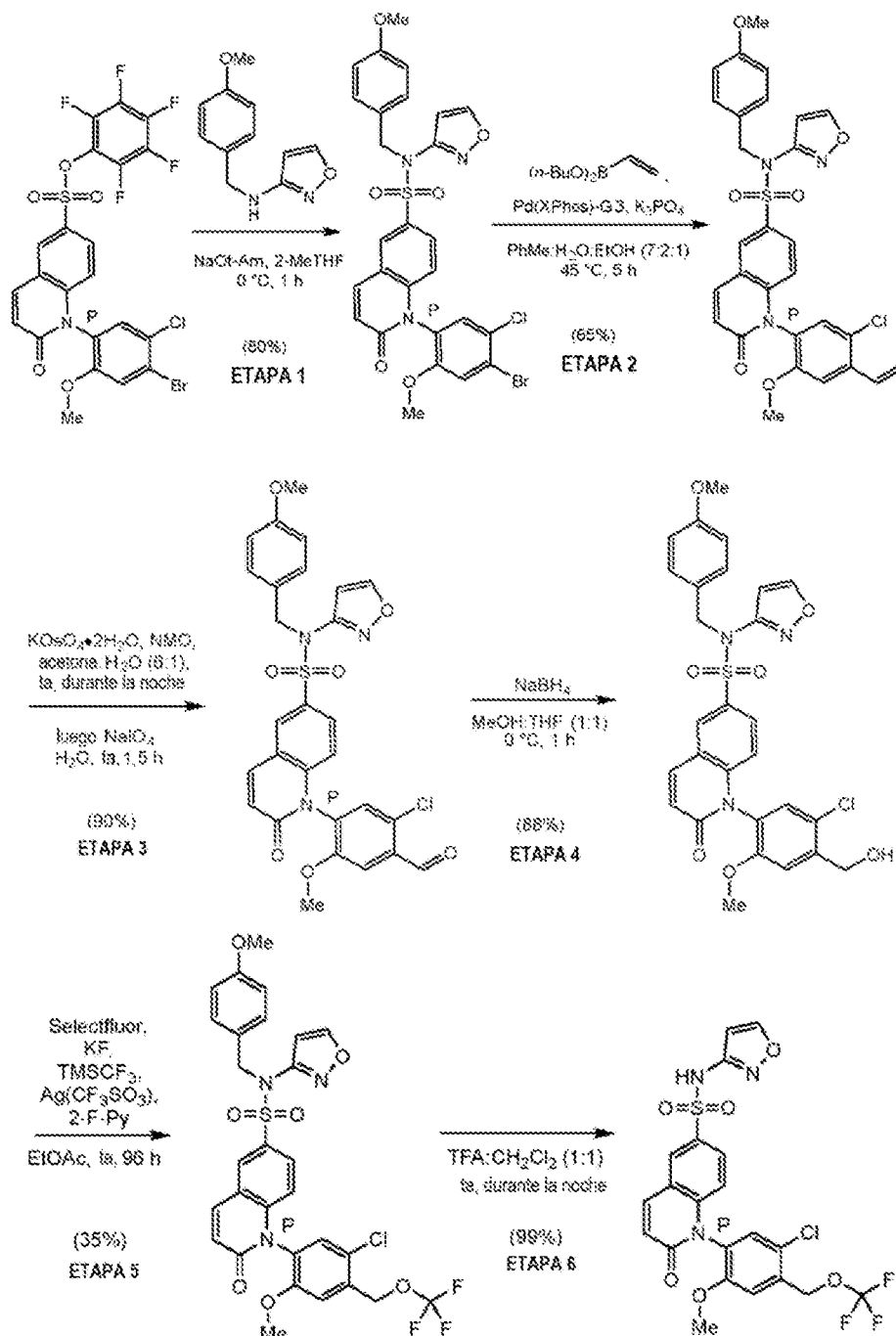


Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-7-fluoro-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (6,01 g, 9,82 mmol) y N-(4-metoxibencil)isoxazol-3-amina (2,48 g, 12,14 mmol). El matraz se roció con nitrógeno durante 5 minutos antes de la adición de tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se enfrió hasta -78 °C, después de lo cual se añadió gota a gota terc-pentóxido de sodio, solución al 30 % en THF (6 ml, 15,00 mmol). Después de 15 minutos, la reacción se extinguió con cloruro de amonio acuoso 5 M y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2X). La capa orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage Isolera Uno, Biotage Sfar sílica HC D 20 µm 50 g, 0-80 % de acetato de etilo en heptano con diclorometano al 10 % como aditivo) para proporcionar (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-7-fluoro-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (5,0 g, 7,91 mmol, 81 % de rendimiento) como un sólido blanco. m/z (ESI, ion positivo) 634,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 1

(P)-1-(5-CLORO-2-METOXI-4-((TRIFLUOROMETOXI)METIL)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHI-DROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA

5



Etapa 1: A una solución de (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-etoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (20 g, 32,7 mmol) y N-(4-metoxibencil)isoxazol-3-amina (7,36 g, 36,0 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (99 ml), enfriada hasta -0,8 °C en un baño de hielo con salmuera, se le añadió gota a gota una solución de terc-pentóxido de sodio (1,4 M en THF, 28,1 ml, 39,3 mmol) a una velocidad tal que la temperatura interna de la reacción no excediera 3 °C. Después de agitar durante 1 hora, la solución se transfirió a otro recipiente enfriado que contenía 100 ml de HCl acuoso 2 N y 100 ml de EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se diluyó con 2-propanol (500 ml), lo que provocó que precipitara un sólido blanco. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y los sólidos se aislaron por filtración y se lavaron con 2-propanol para proporcionar (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-

(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (16,5 g, 26,2 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. m/z (ESI) 631,4 (M+H)⁺.

Etapa 2: Se cargó un matraz de fondo redondo con (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (6,39 g, 10,1 mmol), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (ii) (1,29 g, 1,52 mmol), fosfato de potasio (6,45 g, 30,4 mmol) y vinilboronato de dibutilo (3,73 g, 4,47 ml, 20,3 mmol). A continuación, se introdujeron etanol (10,1 ml), agua (20,3 ml) y tolueno (70,9 ml) y la mezcla de reacción resultante se roció con nitrógeno durante 10 minutos antes de calentarse hasta 45 °C. Después de ~5 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 0-50 % de acetato de etilo/EtOH (3:1) en heptano para proporcionar (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-vinilfenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (3,78 g, 6,54 mmol, 65 % de rendimiento). m/z (ESI) 579,0 (M+H)⁺.

Etapa 3: A una solución de (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-vinilfenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (3,78 g, 6,54 mmol) en agua (9,34 ml) y acetona (56,1 ml) se le añadió 4-óxido de 4-metilmorfolina (1,19 g, 9,81 mmol) y osmato de potasio dihidratado (0,022 g, 0,065 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h antes de introducir una solución de peryodato de sodio (2,80 g, 13,1 mmol) en agua (8,9 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0-60 % de EtOAc/EtOH en heptanos para proporcionar (P)-1-(5-cloro-4-formil-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (3,40 g, 5,86 mmol, 90 % de rendimiento). m/z (ESI) 581,0 (M+H)⁺.

Etapa 4: Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con (P)-1-(5-cloro-4-formil-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (3,78 g, 6,52 mmol), metanol (21,7 ml) y tetrahidrofurano (21,7 ml). Se añadió borohidruro de sodio (0,264 g, 6,84 mmol) a la reacción en porciones a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, la mezcla de reacción se extinguió con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (P)-1-(5-cloro-4-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (3,34 g, 5,74 mmol, 88 % de rendimiento). m/z (ESI) 582,0 (M+H)⁺.

Etapa 5: Se cargó un vial de 40 ml con (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (3,33 g, 5,72 mmol) y tetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dio (3,04 g, 8,58 mmol). El vial se transfirió a una caja de guantes antes de añadir fluoruro de potasio (997 mg, 17,2 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (I) (2,94 g, 11,44 mmol). Luego se tapó el vial y se retiró de la caja de guantes antes de introducir acetato de etilo (14,3 ml), 2-fluoropiridina (1,11 g, 0,985 ml, 11,4 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (1,63 g, 1,69 ml, 11,4 mmol).

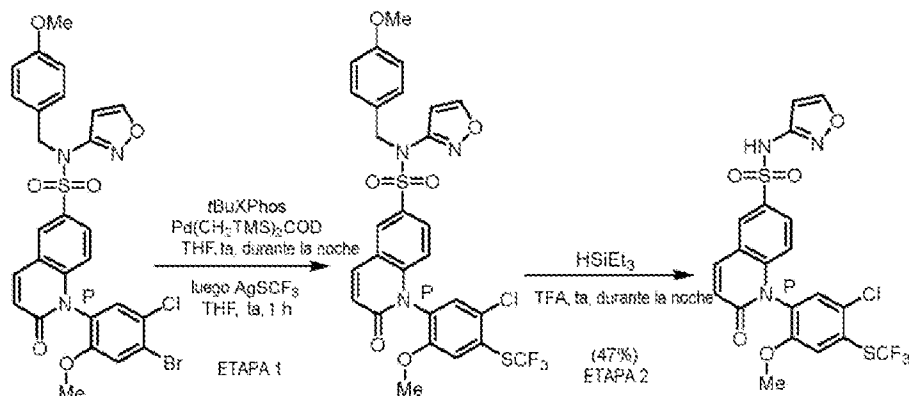
La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 96 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0-30 % de EtOAc-EtOH (3:1) en heptanos para dar (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,30 g, 2,00 mmol, 35,0 % de rendimiento). m/z (ESI) 650,0 (M+H)⁺.

Etapa 6: Se cargó un matraz de fondo redondo con (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,30 g, 2,00 mmol), diclorometano (8,0 ml) y ácido trifluoroacético (13,1 g, 8,82 ml, 114 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0-75 % de EtOAc-EtOH (3:1) en heptanos para dar (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,05 g, 1,98 mmol, 99 % de rendimiento). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,64 (s ancho, 1 H), 8,72 (d, J = 1,82 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 2,21 Hz, 1 H), 8,22 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,95, 2,21 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,50 - 7,64 (m, 1 H), 6,79 (dd, J = 9,28, 4,87 Hz, 2 H), 6,44 (d, J = 1,82 Hz, 1H), 5,28 - 5,35 (m, 2 H), 3,67 - 3,76 (m, 3 H). m/z (ESI) 530,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 2

(P)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-((TRIFLUOROMETOXI)METIL)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHI-DROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA

5



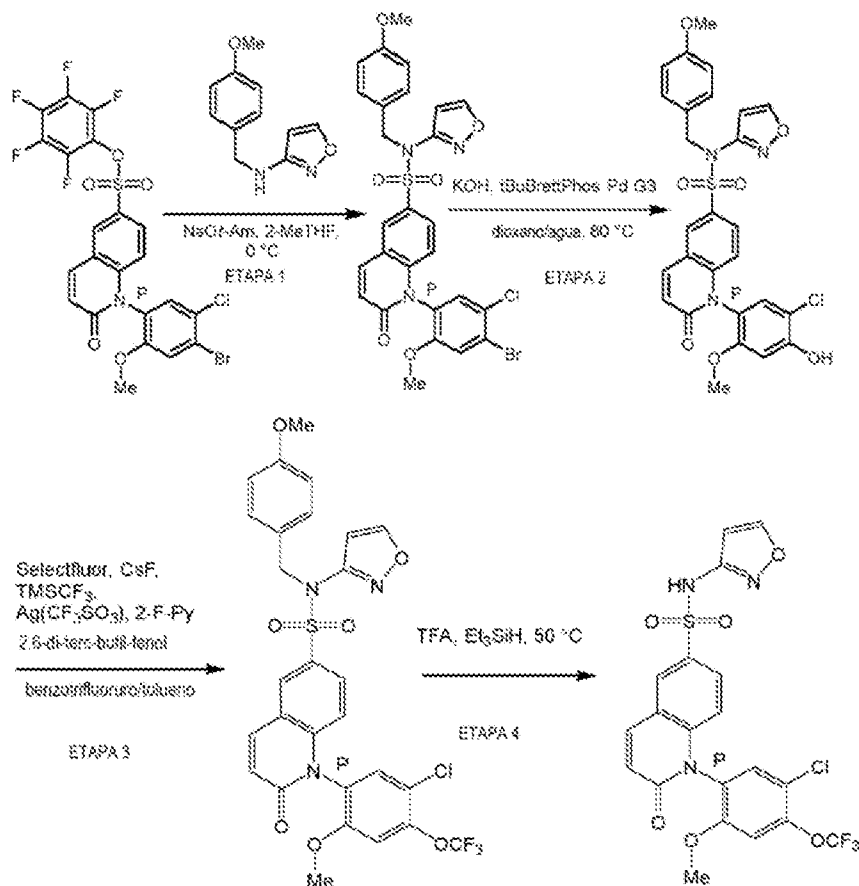
Etapa 1: Se cargó un vial de 40 ml con (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (824 mg, 1,31 mmol), 2-di-t-butilfosfino-2,4,6-tri-i-propil-1,1-bifenilo (555 mg, 1,31 mmol) y (1,5-ciclooctadieno)bis(trimetilsililmetil)paladio (ii) (508 mg, 1,31 mmol). El vial se purgó con nitrógeno durante 10 minutos antes de la adición de tetrahidrofurano (6,53 ml). El vial se tapó y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadió (trifluorometiltio)plata (355 mg, 1,70 mmol) en una porción a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 h, se introdujo el eliminador de metales Silicycle SiliaMetS® DMT (1,0 g) y la mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró sobre Celite® y el Celite® se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. m/z (ESI) 653,6 (M+H)+.

Etapa 2: Se cargó un vial de 40 ml con (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida, trietilsilano (759 mg, 1,06 ml, 6,53 mmol) y ácido trifluoroacético (6,53 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 h, se eliminó el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC de fase inversa para dar (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida como un sólido naranja (323 mg, 47 % de rendimiento global). ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 9,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,86 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 6,80 (dd, J = 9,2, 7,4 Hz, 2 H), 6,43 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 3,75 (s, 3 H). m/z (ESI) 532,8 (M+H)+.

Ejemplo 3

(P)-1-(5-CLORO-2-METOXI-4-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA

5



Etapa 1: Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml equipado con un adaptador Claisen, entrada de nitrógeno, termopar, agitador superior y embudo de adición se cargó con (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonato de perfluorofenilo (20,0 g, 32,7 mmol) y N-(4-metoxibencil)isoxazol-3-amina (7,36 g, 36,0 mmol). El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces, antes de introducir 2-metiltetrahidrofuran (99,0 ml) y la solución resultante se enfrió hasta -0,8 °C. Una solución 1,4 M de tercpentóxido de sodio en THF (28,1 ml, 39,3 mmol) se transfirió al embudo de adición y luego se añadió gota a gota a una velocidad tal que la temperatura de reacción interna no superó 3 °C. Después de que se completara la adición, la solución se sifonó en otro recipiente enfriado que contenía 100 ml de HCl acuoso 2,0 N y 100 ml de EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se diluyó con IPA (500 ml), lo que provocó la formación de un precipitado sólido blanco. La mezcla se agitó durante la noche y los sólidos se aislaron por filtración. El producto aislado se lavó una vez con IPA y se secó para proporcionar (P)-1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (16,5 g, 26,2 mmol, 80 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. m/z (ESI) 631,4 (M+H)+.

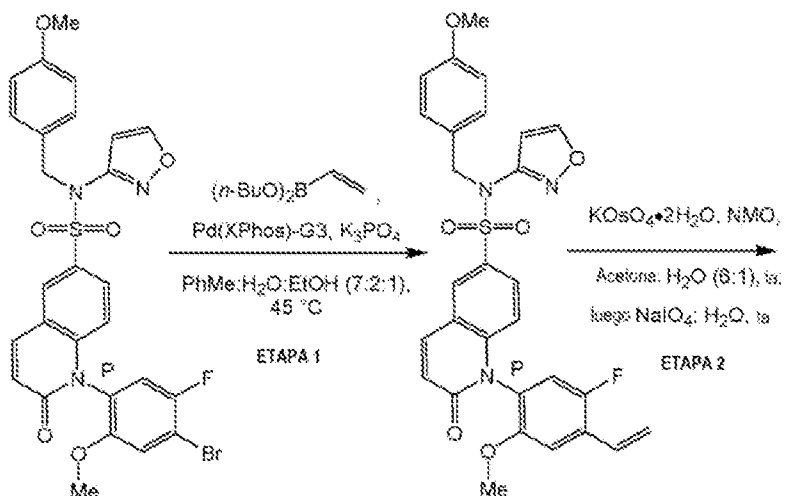
Etapa 2: A un vial que contenía metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (ii) (278 mg, 0,33 mmol) y 1-(4-bromo-5-cloro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (2,05 g, 3,25 mmol) se le añadió hidróxido de potasio (548 mg, 9,76 mmol), 1,4-dioxano (6,00 ml) y agua (2,00 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se repartió entre DCM y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a la presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo al 0-60 % en heptano) para proporcionar (P)-1-(5-cloro-4-hidroxi-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,52 g, 2,67 mmol, 82 % de rendimiento). m/z (ESI) 568,0 (M+H)+.

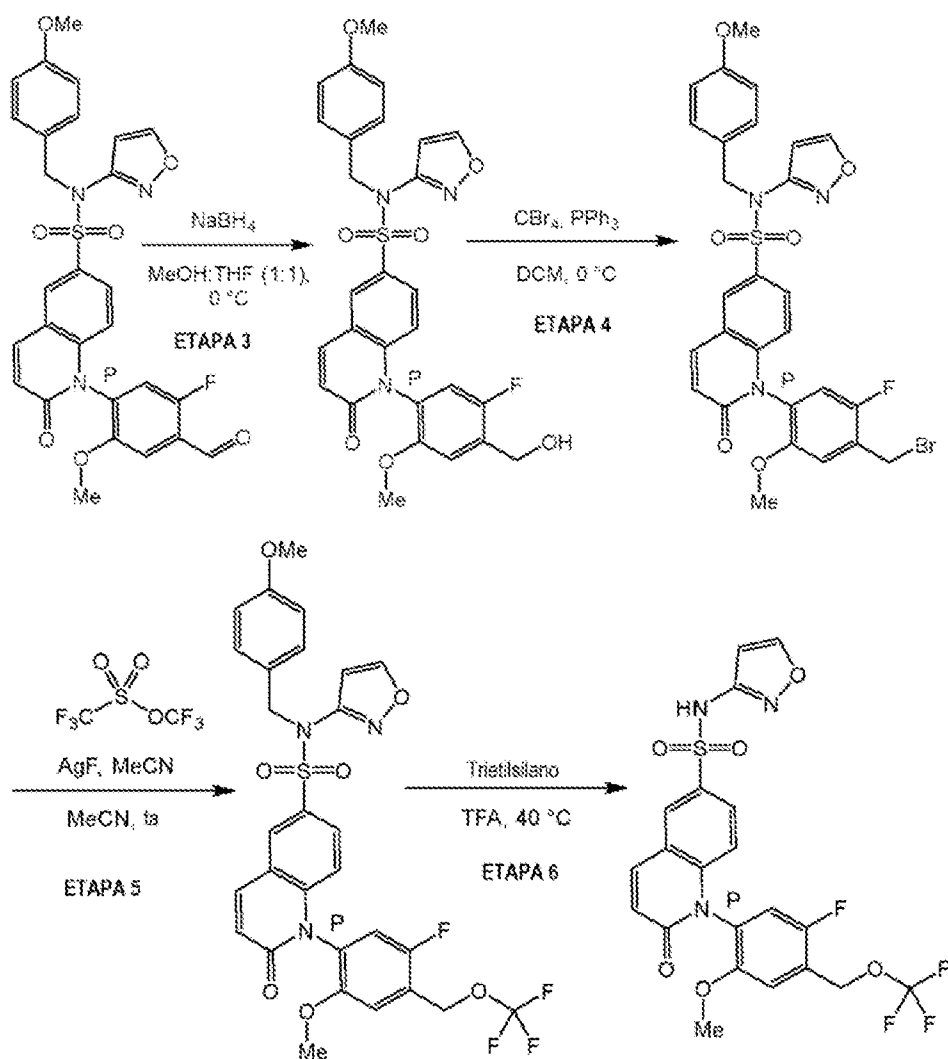
Etapa 3: Se cargó un vial de 40 ml con trifluorometanosulfonato de plata (I) (1,81 g, 7,04 mmol), tetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dio (998 mg, 2,82 mmol), N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (888 mg, 2,82 mmol), fluoruro de cesio (1,28 g, 8,45 mmol), 2,6-di-terc-butilfenol (581 mg, 2,82 mmol), 1-(5-cloro-4-hidroxi-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (800 mg, 1,41 mmol) en una caja de guantes llena de nitrógeno. El vial se retiró de la caja de guantes antes de introducir sucesivamente tolueno (7,1 ml), benzotrifluoruro (14,2 ml), 2-fluoropiridina (684 mg, 606 μ l, 7,04 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (1,00 g, 1,04 ml, 7,04 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 0-40 % de EtOAc/EtOH (3:1) en heptano con diclorometano al 10 % como aditivo) para proporcionar (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (254 mg, 0,40 mmol, 28,4 % de rendimiento). m/z (ESI) 635,8 (M+H)+.

Etapa 4: Una solución de (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (254 mg, 0,40 mmol) y trietilsilano (203 mg, 280 μ l, 1,75 mmol) en TFA (1,18 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 0-40 % de EtOAc/EtOH (3:1) en heptano con diclorometano al 10 % como aditivo) para proporcionar (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (122 mg, 0,237 mmol, 16,8 % de rendimiento). ^1H -RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,44 (d, J=1,69 Hz, 1 H), 8,32 (d, J=2,08 Hz, 1 H), 8,12 (d, J=9,60 Hz, 1 H), 7,92 (dd, J=8,95, 2,21 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,35 - 7,38 (m, 1 H), 6,86 (d, J=8,95 Hz, 1 H), 6,83 (d, J=9,73 Hz, 1 H), 6,48 (d, J=1,82 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H). m/z (ESI) 515,8 (M+H)+.

Ejemplo 4

(P)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-((TRIFLUOROMETOXI)METIL)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIDROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA





Etapa 1: Un matraz de fondo redondo de 1 l se cargó con (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (40,0 g, 65,1 mmol), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio (II) (5,51 g, 6,51 mmol) y fosfato de potasio tribásico (41,5 g, 195 mmol). Se añadió éster di-*n*-butílico del ácido vinilborónico (24,0 g, 28,7 ml, 130 mmol), seguido de etanol (65,1 ml), agua (130 ml) y tolueno (456 ml). El matraz se purgó con nitrógeno durante 10 minutos y la mezcla de reacción se calentó hasta 45°C . Después de 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, cartucho de sílice de 340 g, eluyente: 0-65 % de acetato de etilo en heptano con aditivo de DCM al 10 %) para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-vinilfenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (35,4 g, 63,0 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido de color tostado. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,23 (d, 1 H, $J = 1,82$ Hz), 7,83 (d, 1 H, $J = 2,08$ Hz), 7,69 (d, 1 H, $J = 9,73$ Hz), 7,56 (dd, 1 H, $J = 9,02, 2,14$ Hz), 7,36 (d, 2 H, $J = 8,69$ Hz), 7,19 (d, 1 H, $J = 6,36$ Hz), 6,87 - 7,00 (m, 2 H), 6,83 (d, 1 H, $J = 9,60$ Hz), 6,75 - 6,81 (m, 2 H), 6,68 - 6,75 (m, 2 H), 5,92 (d, 1 H, $J = 17,65$ Hz), 5,52 (d, 1 H, $J = 11,16$ Hz), 4,95 (s, 2 H), 3,75 (d, 6 H, $J = 5,32$ Hz). m/z (ESI) 562,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Etapa 2: Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-vinilfenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (14,0 g, 24,9 mmol), agua (35,6 ml) y acetona (214 ml). Se introdujeron 4-óxido de 4-metilmorfolina (4,38 g, 37,4 mmol) y dihidrato de dioxidodioxosmio de potasio (0,092 g, 0,249 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 21 h, se añadió a la mezcla de reacción una solución de peryodato de sodio (10,7 g, 49,8 mmol) en agua (250 ml). Después de 20 minutos, se añadió agua adicional (~500 ml) y el precipitado sólido se recogió por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-4-formil-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (13,8 g, 24,4 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanquecino, que se usó sin purificación adicional. ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 10,44 (s, 1H),

8,24 (d, 1H, J = 1,82 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 2,08 Hz), 7,72 (d, 1H, J = 9,73 Hz), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,16 (d, 1H, J = 9,21 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 9,60 Hz), 6,74-6,81 (m, 2H), 6,71 (d, 1H, J = 1,69 Hz), 6,63 (d, 1H, J = 8,95 Hz), 4,95 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H). m/z (ESI) 564,2 (M+H)+.

- 5 Etapa 3: Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l con (P)-1-(5-fluoro-4-formil-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (24,4 g, 43,2 mmol), metanol (216 ml) y tetrahidrofurano (216 ml) y luego se enfrió hasta 0 °C antes de añadir borohidruro de sodio en porciones durante 5 minutos (1,72 g, 45,4 mmol). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos antes de introducir una solución acuosa de cloruro de amonio (5 M). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x).
- 10 Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio (5 M), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (23,3 g, 41,2 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco, que se usó sin purificación adicional. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,79 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H, J = 9,7 Hz), 7,78 (d ancho, 1 H, J = 9,1 Hz), 7,37 (d ancho, 1 H, J = 6,2 Hz), 7,21 - 7,33 (m, 3 H), 6,79 - 6,88 (m, 3 H), 6,72 (s, 1 H), 6,72 (d, 1 H, J = 6,3 Hz), 5,47 (t, 1 H, J = 5,4 Hz), 4,92 (s, 2 H), 4,60 - 4,69 (m, 2 H), 3,72 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 3,30 (s, 1H). m/z (ESI) 566,2 (M+H)+.
- 15

- 20 Etapa 4: Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con (P)-1-(5-fluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (8,05 g, 14,2 mmol) y tetrabromuro de carbono (5,66 g, 17,1 mmol). A continuación, se añadió diclorometano (71,2 ml) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C antes de introducir en una porción trifenilfosfina (4,85 g, 18,5 mmol). Después de 20 minutos, se introdujo agua y la mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, cartucho de sílice de 100 g, 100 % de heptano para 1 volumen de columna, luego 0-45 % de acetato de etilo en heptano con aditivo de diclorometano al 10 % para 1 volumen de columna, luego 45-65 % de acetato de etilo en heptano con aditivo de diclorometano al 10 % para 1 volumen de columna) para proporcionar (P)-1-(4-(bromometil)-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida como un sólido blanco (7,20 g, 11,5 mmol, 80 % de rendimiento). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,25 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,84 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 9,6 Hz), 7,58 (dd, 1 H, J = 9,0, 2,2 Hz), 7,35 - 7,40 (m, 2 H), 7,16 (d, 1 H, J = 6,4 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 6,77 - 6,86 (m, 3 H), 6,68 - 6,75 (m, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 4,65 (d, 1 H, J = 10,5 Hz), 4,53 (d, 1 H, J = 10,6 Hz), 3,78 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H). m/z (ESI) 629,8 (M+H)+.
- 25
- 30

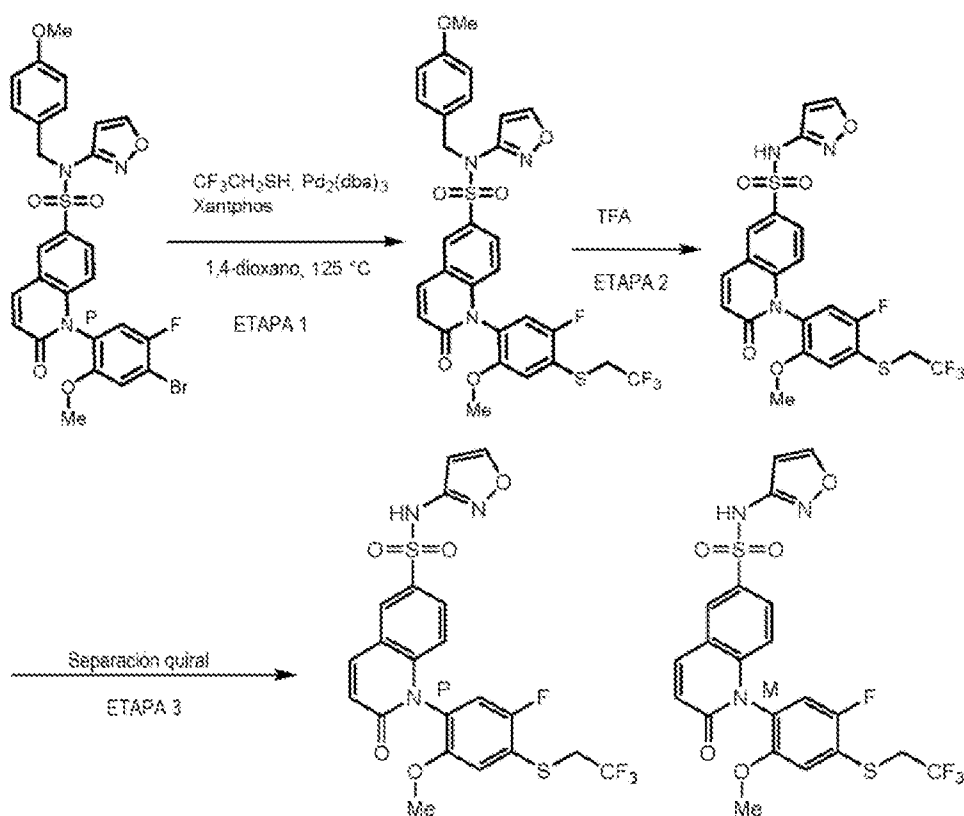
- 35 Etapa 5: Se transfirió rápidamente triflato de trifluorometilo (10,2 g, 10,2 ml, 46,8 mmol) a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 250 ml y el recipiente de reacción se enfrió inmediatamente en un baño de acetona y hielo seco. Luego, el matraz se conectó por medio de un tubo de teflón a un burbujeador de aceite, cuya salida estaba conectada a una solución acuosa de hidróxido de potasio (6 M). Luego, se unió un embudo de adición de sólidos cargado con fluoruro de plata (I) (6,05 g, 47,7 mmol) al recipiente de reacción. Luego, el recipiente de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 minutos. Se introdujo acetonitrilo (90 ml) y la mezcla bifásica resultante se calentó hasta 0 °C en un baño de agua helada. Luego, se añadió fluoruro de plata (I) (6,05 g, 47,7 mmol) en porciones a la mezcla de reacción a una velocidad que controlaba la evolución del gas. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos para proporcionar una solución de AgOCF₃ que se usó sin manipulación adicional. Un matraz de fondo redondo de 500 ml separado se cargó con (P)-1-(4-(bromometil)-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (8,90 g, 14,2 mmol), se purgó con nitrógeno durante 5 min y se cargó con acetonitrilo (70,8 ml). La solución previamente preparada de AgOCF₃ se transfirió luego gota a gota por medio de una cánula a la mezcla de reacción agitada. Después de la adición, se retiró la línea de entrada de nitrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 19 horas, se introdujo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla resultante se diluyó con diclorometano. La mezcla bifásica resultante se filtró, la capa orgánica se separó por medio de un separador de fases Isolute®, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, cartucho de sílice de 350 g, eluyente: 100 % de heptano para 1 volumen de columna, 0-40 % de acetato de etilo en heptano con aditivo de diclorometano al 10 % para 0,5 volúmenes de columna, luego 40-65 % de acetato de etilo en heptano con aditivo de diclorometano al 10 % para 8 volúmenes de columna) para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (7,83 g, 12,4 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,24 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 7,84 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,71 (d, 1 H, J = 9,6 Hz), 7,57 (dd, 1 H, J = 9,0, 2,1 Hz), 7,36 (d, 2 H, J = 7,4 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 6,1 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 6,76 - 6,85 (m, 3 H), 6,72 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 6,67 (d, 1 H, J = 9,0 Hz), 5,22 (d, 1 H, J = 12,2 Hz), 5,10 (d, 1 H, J = 12,2 Hz), 4,95 (s, 2 H), 3,77 (s, 6 H). m/z (ESI) 634,0 (M+H)+.
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

- 65 Etapa 6: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (6,0 g, 9,47 mmol) y trietilsilano (5,51 g, 7,56 ml, 47,4 mmol). Se añadió ácido 1,1,1-trifluoroacético (32,4 g, 21,9 ml, 284 mmol) gota a gota a la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 40 °C. Después de 8 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, cartucho de sílice de 100 g, eluyente: 0-20 % de EtOAc en DCM) para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (4,00 g, 7,79 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,63 (s, 1 H), 8,73 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 8,37 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 8,22 (d, 1 H, J = 9,6 Hz), 7,85 (dd, 1 H, J = 9,0, 2,2 Hz), 7,54 (d, 1 H, J = 6,4 Hz), 7,50 (d, 1 H, J = 9,5 Hz), 6,79 (dd, 2 H, J = 9,3, 4,7 Hz), 6,44 (d, 1 H, J = 1,8 Hz), 5,27 - 5,34 (m, 2 H), 3,69 (s, 3 H). m/z (ESI) 514,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

(P)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-((2,2,2-TRIFLUOROETIL)TIO)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA



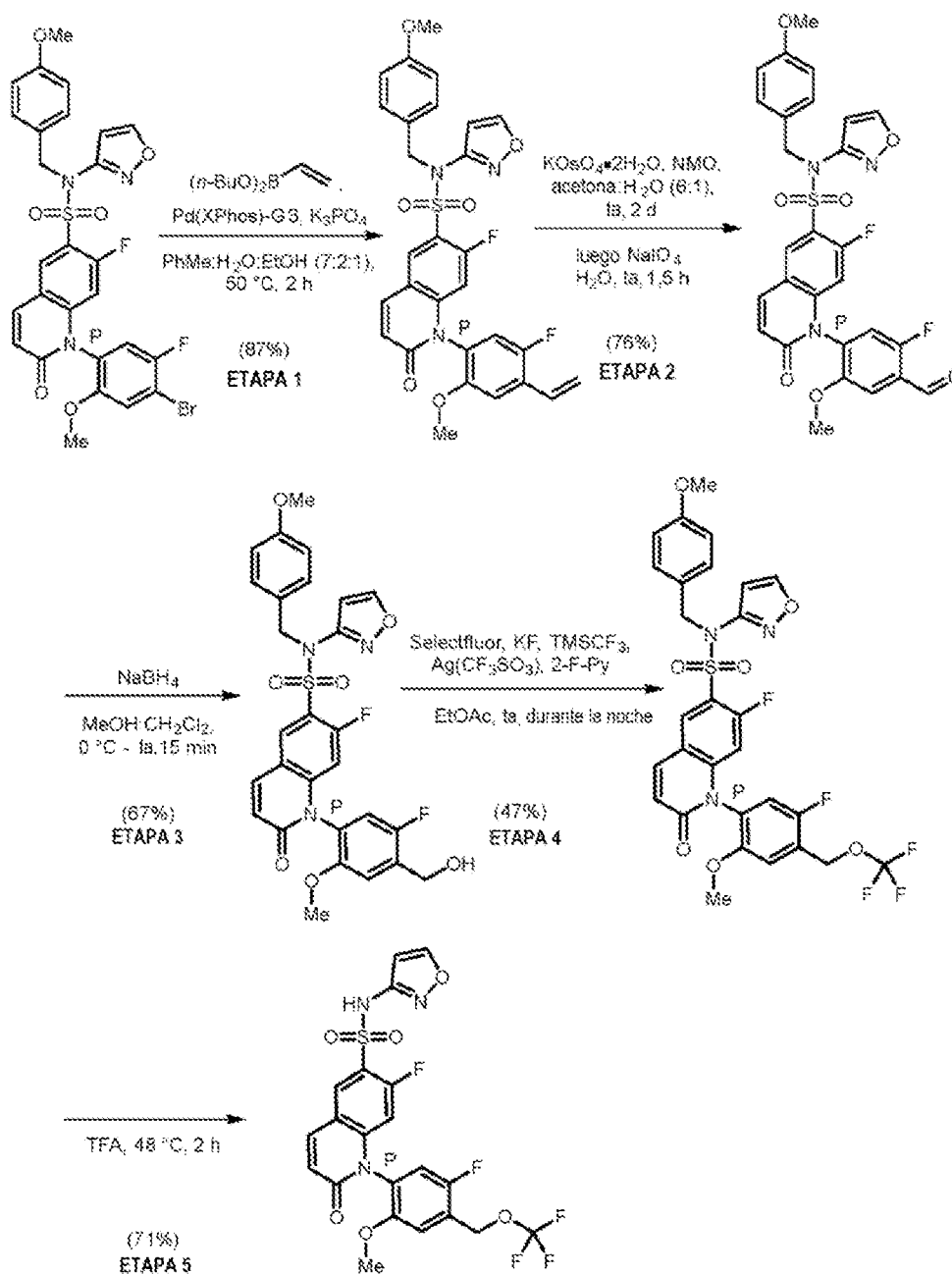
Etapla 1: Se cargó un vial de microondas con 1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,00 g, 1,63 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (59,6 mg, 0,07 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (75,4 mg, 0,13 mmol) y 1,4-dioxano (4,00 ml). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno antes de introducir diisopropiletilamina (420 mg, 566 µl, 3,25 mmol) y 2,2,2-trifluoroetano-1-tiol (226 mg, 174 µl, 1,95 mmol). Posteriormente, la mezcla de reacción se roció con nitrógeno, se tapó y se irradió durante 1 h a 125 °C. A continuación, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la torta de filtración se enjuagó con acetato de etilo. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y agua; la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: acetato de etilo al 0-30 %/EtOH) (3:1) en heptano) para proporcionar 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida racémica (625 mg, 0,96 mmol, 59 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido. m/z (ESI) 649,8 (M+H)⁺.

Etapla 2: Una solución de 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (625 mg, 0,96 mmol) y ácido trifluoroacético (2,0 ml) se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se concentró la mezcla a presión reducida para proporcionar 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida como una mezcla de atropisómeros.

Etapa 3: Se separó 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida racémica mediante cromatografía SFC quiral, por medio de una columna Regis Whelk-O S,S, 3 x 15 cm, 5 µm, una fase móvil de 35 % de metanol/DCM 1:1 y un caudal de 160 ml/min. El primer pico que eluyó se concentró para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (248 mg, 0,47 mmol, 48,6 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco; el segundo pico que eluyó se concentró por separado para proporcionar el atropisómero (M). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,64 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 2,18 Hz, 1 H), 8,21 (d, J = 9,54 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,91, 2,28 Hz, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 6,79 (dd, J = 9,28, 2,02 Hz, 2 H), 6,44 (d, J = 1,76 Hz, 1 H), 4,15 - 4,27 (m, 2 H), 3,70 (s, 3 H). m/z (ESI) 559,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

(P)-7-FLUORO-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-((TRIFLUOROMETOXI)METIL)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA



Etapa 1: Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-7-fluoro-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (2,00 g, 3,16 mmol), metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2, -(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (ii) (0,402 g, 0,474 mmol), fosfato de potasio (2,01 g, 9,49 mmol), vinilboronato de dibutilo (1,164 g, 1,39 ml, 6,32 mmol), etanol (3,16 ml), agua (6,32 ml) y tolueno (22,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0-40 % de acetato de etilo/EtOH (3:1) en heptano para proporcionar (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-vinilfenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,60 g, 2,76 mmol, 87 % de rendimiento). m/z (ESI) 580,8 (M+H)+.

Etapa 2: Se cargó un vial de 40 ml con (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-vinilfenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (570 mg, 0,98 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (NMO) (173 mg, 1,48 mmol) y osmato de potasio dihidratado (1,62 mg, 4,92 µmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de este tiempo, la solución se trató entonces con una solución de peryodato de sodio (421 mg, 1,97 mmol) en agua (15,8 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con diclorometano, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (RediSep 40 g, 3-50 % de EtOAc/EtOH (3:1) en heptano con diclorometano al 10 % como aditivo) para proporcionar (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-4-formil-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (0,435 g, 0,748 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. m/z (ESI) 582,8 (M+H)+.

Etapa 3: Un vial que contenía (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-4-formil-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (785 mg, 1,35 mmol), metanol (6,75 ml) y diclorometano (5 ml) se enfrió hasta 0 °C antes de añadir tetrahidroborato de sodio (51,1 mg, 1,35 mmol) en porciones a la mezcla de reacción agitada. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 min a 0 °C y luego 10 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió con agua, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (RediSep 24 g, 0-50 % de EtOAc/EtOH (3:1) en heptano con diclorometano al 10 % como aditivo) para proporcionar (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (524 mg, 0,897 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. m/z (ESI) 584,8 (M+H)+.

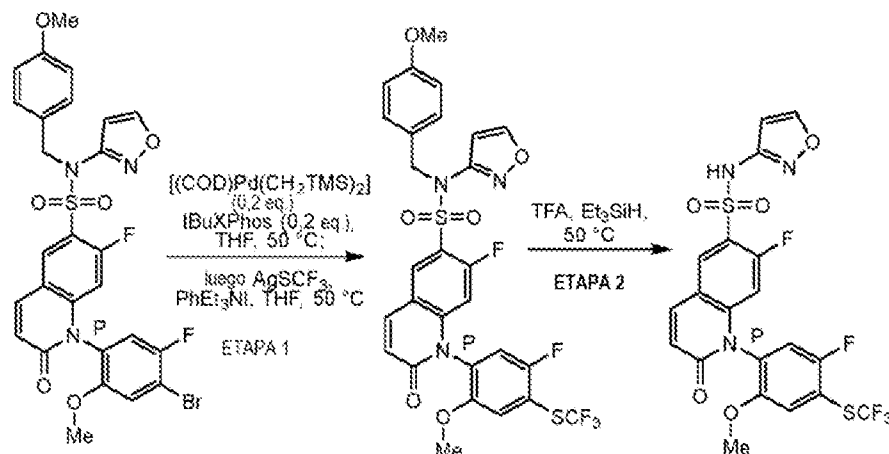
Etapa 4: Se cargó un vial de 40 ml con (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-4-(hidroximetil)-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (524 mg, 0,897 mmol) y tetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dio (477 mg, 1,35 mmol). El vial se transfirió a una caja de guantes antes de añadir posteriormente fluoruro de potasio (209 mg, 3,59 mmol) y trifluorometanosulfonato de plata (I) (692 mg, 2,69 mmol). Luego se tapó el vial y se retiró de la caja de guantes antes de introducir acetato de etilo (4,49 ml), 2-fluoropiridina (261 mg, 232 µl, 2,69 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (383 mg, 398 µl, 2,69 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se hizo pasar a través de un tapón de gel de sílice. El tapón de gel de sílice se lavó con acetato de etilo (20 ml). El filtrado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (RediSep 24 g, 2-40 % de EtOAc/EtOH (3:1) en heptano con diclorometano al 10 % como aditivo) para proporcionar (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (274 mg, 0,421 mmol, 47 % de rendimiento) como un sólido blanco. m/z (ESI) 652,8 (M+H)+.

Etapa 5: Se cargó un vial de 20 ml con (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (274 mg, 0,421 mmol) y ácido trifluoroacético (4,0 ml). La reacción se agitó a 48 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (RediSep 12 g, 2-45 % de EtOAc/EtOH (3:1) en heptano con diclorometano al 10 % como aditivo) para proporcionar (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (158 mg, 0,297 mmol, 71 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,75 (s ancho, 1H), 8,24 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,1-8,2 (m, 1H), 7,79 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,4-6,5 (m, 1H), 5,1-5,3 (m, 2H), 3,7-3,8 (m, 3H). m/z (ESI) 532,8 (M+H)+.

Ejemplo 7

(P)-7-FLUORO-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-((TRIFLUOROMETIL)TIO)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA

5



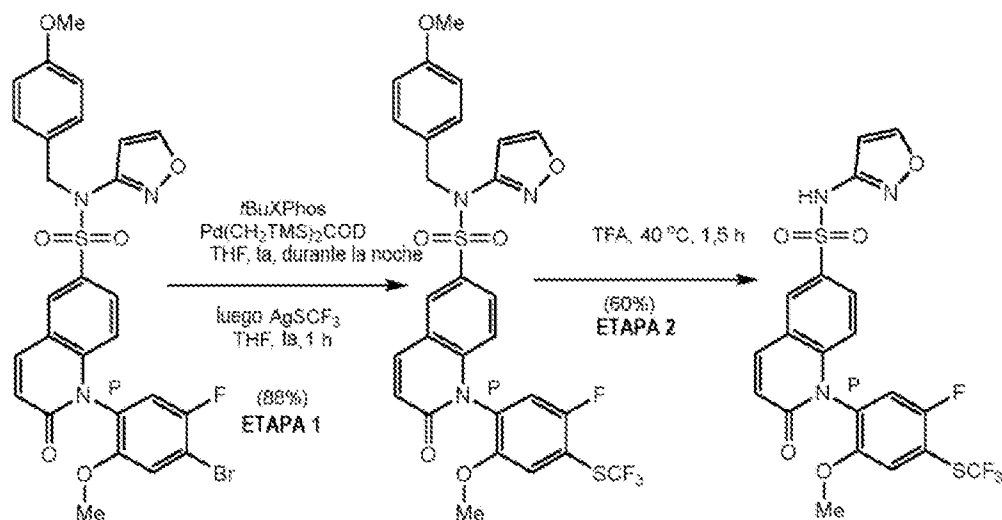
Etapa 1: Se cargó un vial de 40 ml con (1,5-ciclooctadieno)bis(trimetilsililmetil)paladio (II) (0,246 g, 0,632 mmol), di-terc-butil(2',4',6'-triisopropil,1'-bifenil-2-il)fosfano (0,295 g, 0,696 mmol), (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-7-fluoro-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (2,00 g, 3,16 mmol) y tolueno (16 ml). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 15 min y luego se calentó a 50 °C durante 45 min para proporcionar una solución homogénea. Un vial separado de 40 ml se cargó con yoduro de feniltrietilamonio (1,25 g, 4,11 mmol) y trifluorometiltiolato de plata (I) (859 mg, 4,11 mmol). El vial se purgó con nitrógeno durante 15 min antes de que la solución del primer vial se canulara en el segundo vial y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 50 °C. Después de 45 min, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de la almohadilla de Celite y la torta de filtración se lavó con tolueno (10 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (ISCO CombiFlash, cartucho de sílice de 24 g, eluyente: del 0 al 50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,74 g, 2,66 mmol, 84 % de rendimiento) como un sólido blanco. m/z (ESI) 654,0 (M+H)+.

Etapa 2: Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un condensador de reflujo se cargó con (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (23,2 g, 35,5 mmol), trietilsilano (26,3 ml, 177 mmol) y ácido trifluoroacético (81 ml, 1,05 mol). La mezcla resultante se calentó hasta 50 °C durante 6 horas. Luego, la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se introdujo una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a destilación azeotrópica a partir de heptano (3 x 70 ml) y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, cartucho de sílice de 200 g, eluyente: gradiente del 0-60 % de acetato de etilo/etanol (mezcla 3:1) en heptano/DCM (mezcla 9:1)). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido resultante se purificó por SFC por medio de una columna Regis Whelk-O s,s 3 x 15 cm, 5 µm, una fase móvil del 35 % de metanol y un caudal de 180 ml/min para proporcionar (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (13,7 g, 25,6 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,02 (s ancho, 1 H), 8,73 (d, J=1,6 Hz, 1 H), 8,49 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,26 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, J=6,2 Hz, 1 H), 6,77 (d, J=9,7 Hz, 1 H), 6,63 (d, J=11,8 Hz, 1 H), 6,38 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 3,74 (s, 3 H). m/z (ESI) 534,0 (M+H)+.

Ejemplo 8

(P)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-((TRIFLUOROMETIL)TIO)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA

5



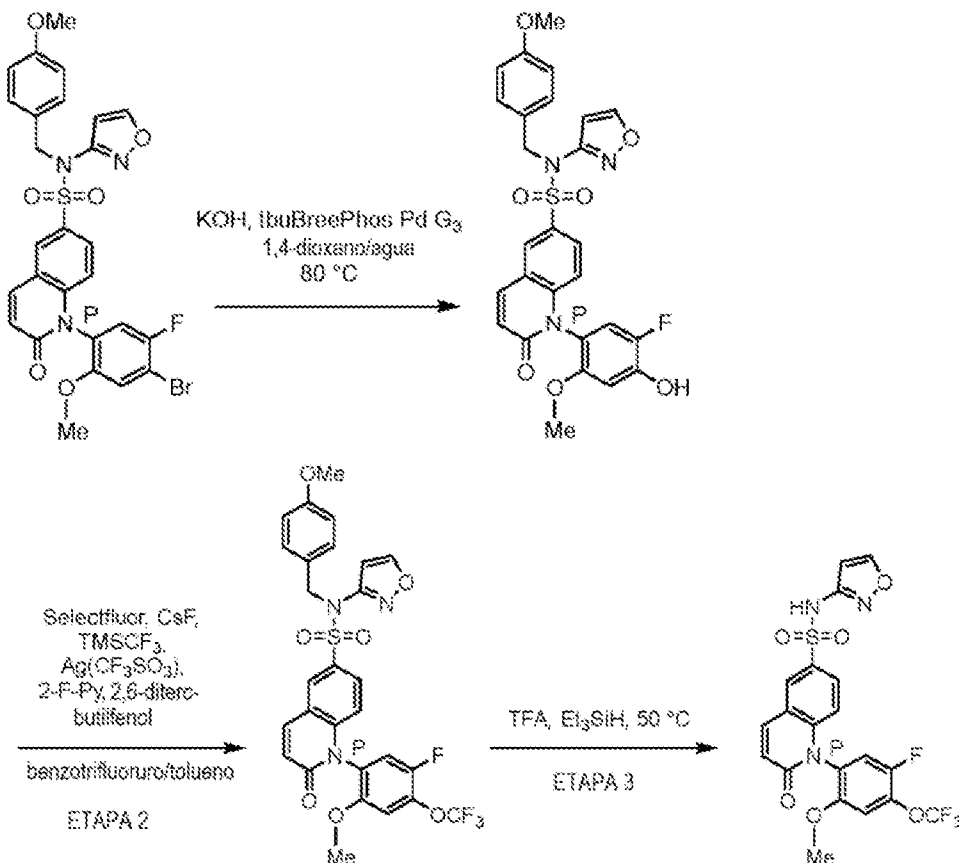
Etapa 1: Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,30 g, 2,12 mmol), 2-di-t-butilfosfino-2,4,6-tri-i-propil-1,1-bifenilo (898 mg, 2,12 mmol) y (1,5-ciclooctadieno)bis(trimetilsililmetil)paladio (ii) (823 mg, 2,12 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno durante 30 minutos antes de introducir tetrahidrofurano (21,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 21 horas, se introdujo ((trifluorometil)tio)plata (575 mg, 2,75 mmol) en una porción a la mezcla de reacción agitada. Después de 1,5 horas, se introdujo el eliminador de metales Silicycle SiliaMetS® DMT (9,0 g) y se diluyó la mezcla con diclorometano. A continuación, se filtró la mezcla a través de un tapón de Celite® y se eluyó con MeOH al 10 % en diclorometano. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de gel de sílice de 220 g y eluida con del 0 al 50 % de EtOAc/EtOH (3:1) en heptano (con diclorometano al 10 %)) para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,19 g, 1,87 mmol, 88 % de rendimiento) como una espuma marrón. m/z (ESI) 636,0 (M+H)+.

Etapa 2: Se cargó un vial de 20 ml con (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,19 g, 1,87 mmol) y ácido trifluoroacético (19,2 g, 12,9 ml, 169 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida antes de añadir una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica combinada se concentró y se sometió a purificación por MPLC en fase inversa, eluyendo con del 30 al 75 % de acetonitrilo en agua (ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (0,58 g, 1,13 mmol, 60 % de rendimiento) como un sólido beis. ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,21 (s ancho, 1H), 8,1-8,2 (m, 1H), 7,81 (t, J = 10,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J=9,6 Hz, 1H), 6,72 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J=1,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H). m/z (ESI) 516,7 (M+H)+.

Ejemplo 9

(P)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-(TRIFLUOROMETOXI)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIIDROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA

5



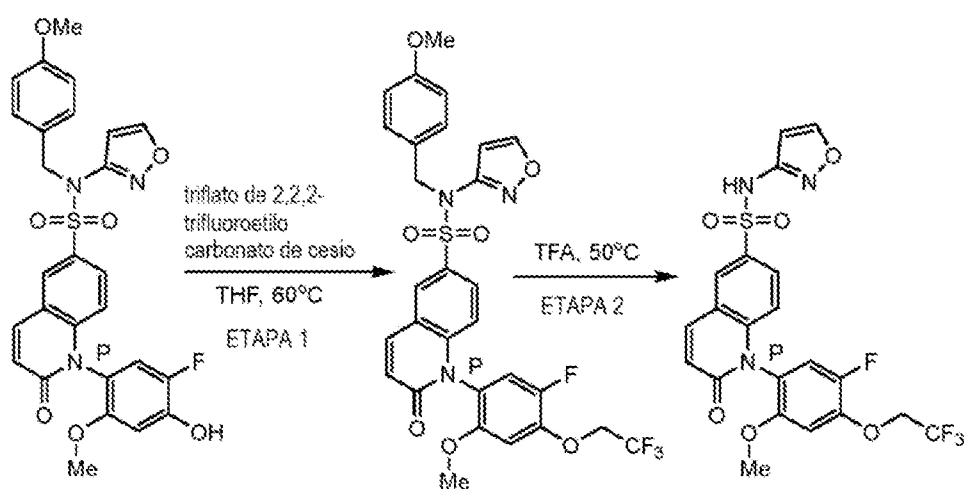
Etapa 1: A un vial que contenía metanosulfonato de [(2-di-terc-butilfosfino-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)-2-(2-amino-1,1'-bifenil)]paladio (ii) (278 mg, 0,33 mmol) y (P)-1-(4-bromo-5-fluoro-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (2,00 g, 3,25 mmol) se le añadió una solución de hidróxido de potasio (548 mg, 9,76 mmol) en agua (2,00 ml) y 1,4-dioxano (6,00 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre DCM y agua. El pH de la fase acuosa se ajustó a ~7 con una solución acuosa de HCl (1,0 N) y se extrajo con DCM (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, eluyente: 0-50 % de acetato de etilo/EtOH (3:1) en heptano con DCM al 10 %) para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (1,67 g, 3,03 mmol, 93 % de rendimiento). m/z (ESI) 552,0 (M+H)+.

Etapa 2: Se cargó un vial de 40 ml con trifluorometanosulfonato de plata (I) (1,17 g, 4,53 mmol), tetrafluoroborato de 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano-1,4-dio (0,64 g, 1,81 mmol), N-fluoro-N-(fenilsulfonil)bencenosulfonamida (0,57 g, 1,81 mmol), fluoruro de cesio (0,83 g, 5,44 mmol), 2,6-di-terc-butilfenol (0,37 g, 1,81 mmol) y 1-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (0,50 g, 0,91 mmol) en una caja de guantes llena de nitrógeno. Se retiró el vial de la caja de guantes y se introdujeron tolueno (4,58 ml), benzotrifluoruro (9,16 ml), 2-fluoropiridina (0,44 g, 0,39 ml, 4,53 mmol) y trimetil(trifluorometil)silano (0,64 g, 0,67 ml, 4,53 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente de gel de sílice: 0-100 % de acetato de etilo/EtOH (3:1) en heptano con DCM al 10 %) para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (126 mg, 0,20 mmol, 22,4 % de rendimiento). m/z (ESI) 620,0 (M+H)+.

Etapa 3: Una mezcla de (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (126 mg, 0,20 mmol), trietilsilano (0,212 g, 0,29 ml, 1,82 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,76 g, 1,15 ml, 15,4 mmol) se agitó a 50 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, eluyente: 0-60 % de acetato de etilo/EtOH (3:1) en heptano con DCM al 10 %) para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (22,2 mg, 0,044 mmol, 22,2 % de rendimiento). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,64 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 1,69 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 2,08 Hz, 1 H), 8,23 (d, J = 9,73 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,95, 2,21 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 10,38 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,14 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,95 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 9,60 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 1,82 Hz, 1 H), 3,71 (s, 3 H). m/z (ESI) 500,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

(P)-1-(5-FLUORO-2-METOXI-4-(2,2,2-TRIFLUOROETOXI)FENIL)-N-(ISOXAZOL-3-IL)-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-6-SULFONAMIDA

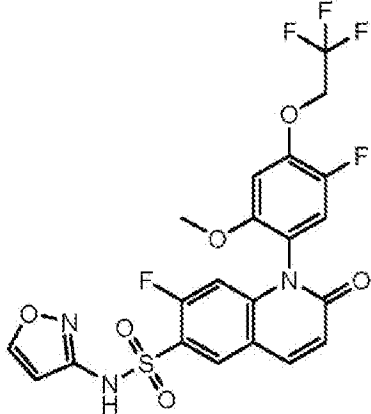
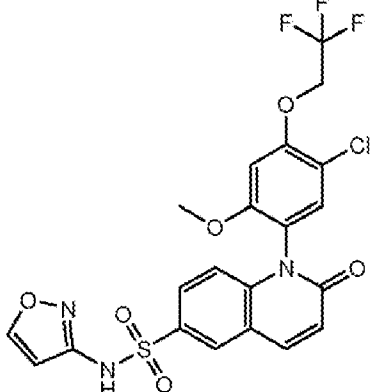
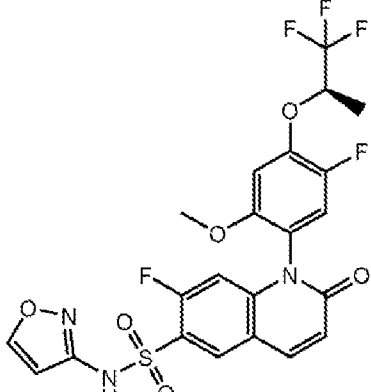
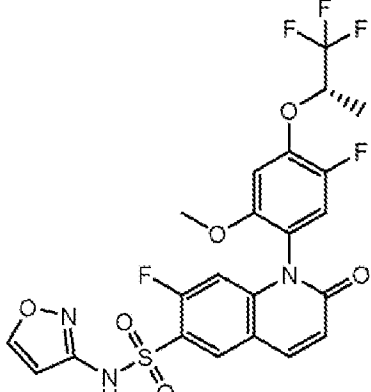


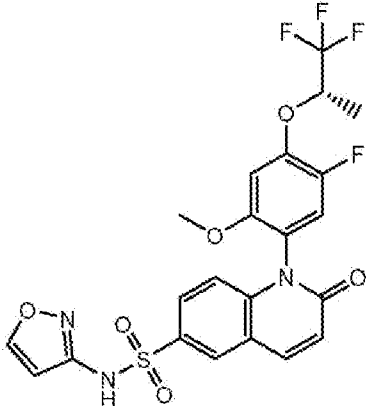
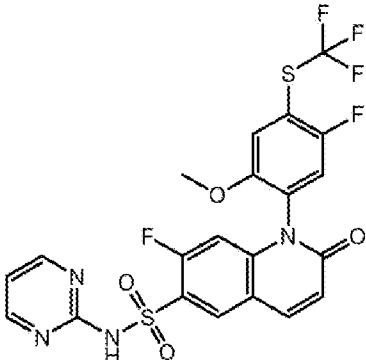
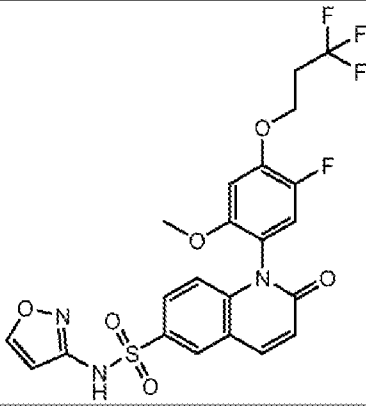
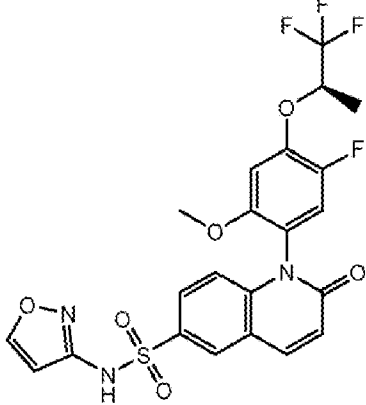
Etapa 1: A una solución de (P)-1-(5-fluoro-4-hidroxi-2-metoxifenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (300 mg, 0,54 mmol) y carbonato de cesio (532 mg, 1,63 mmol) en tetrahydrofurano (1,00 ml) se le añadió triflato de 2,2,2-trifluoroetilo (252 mg, 1,09 mmol). La mezcla de reacción resultante se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 50 °C. Después de 6 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se concentró para proporcionar 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida. m/z (ESI) 634,1 (M+H)⁺.

Etapa 2: Una solución de 1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-N-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida en TFA (0,5 ml) se agitó durante 1 hora a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía SFC quiral, por medio de una columna Regis Whelk-O1 S,S, 21 x 250 mm, 5 µm, una fase móvil de metanol al 30 % y un caudal de 80 ml/min, para proporcionar (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida (81,3 mg, 0,16 mmol, 29,1 % de rendimiento en dos etapas) como un sólido blanco. ¹H-RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ 11,62 (s ancho, 1 H), 8,72 (d, J = 1,73 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 2,09 Hz, 1 H), 8,19 (d, J = 9,63 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,99, 2,18 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 11,08 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,99 Hz, 1 H), 6,78 (d, J = 9,63 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 1,73 Hz, 1 H), 4,97 - 5,06 (m, 2 H), 3,69 (s, 3H). m/z (ESI) 514,0 (M+H)⁺.

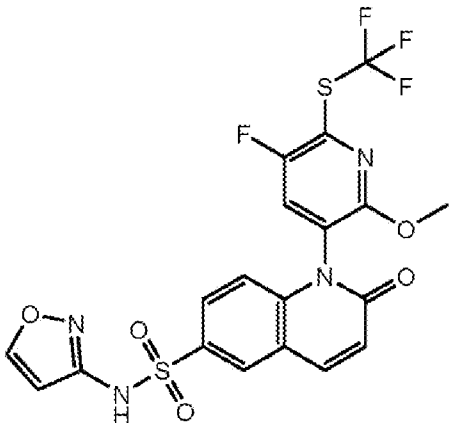
EJEMPLOS 11-26: Los compuestos a continuación se prepararon de forma análoga a las preparaciones descritas en los ejemplos 1-10 anteriores.

Ej.	Estructura	Nombre químico	m/z (ESI)
11		P-4-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	533,8
12		P-N-(isoxazol-3-il)-1-(2-metoxi-5-metil-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	512,2
13		P-(R)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	539,0

Ej.	Estructura	Nombre químico	m/z (ESI)
14		P-7-fluoro-1-(5-trifluoroethoxy)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	532,0
15		(P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	529,8
16		(P)-(R)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	Sin datos
17		(P)-(S)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	545,9

Ej.	Estructura	Nombre químico	m/z (ESI)
18		(P)-(S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	527,8
19		(P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	545,0
20		(P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	528,0
21		(P)-(R)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	527,8

Ej.	Estructura	Nombre químico	m/z (ESI)
22		(P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	546,0
23		(P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	497,8
24		(P)-(S)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)fenil)-2-oxo-N-(pirimidin-2-il)-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	539,0
25		(P)-3-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	532,0

Ej.	Estructura	Nombre químico	m/z (ESI)
26		(P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-6-((trifluorometil)tio)piridin-3-il)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida	Sin datos

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

- 5 Los siguientes ensayos se usaron para someter a prueba los compuestos a modo de ejemplo de la invención. Los datos de esos ejemplos sometidos a prueba según los procedimientos descritos a continuación se presentan en la tabla 1 a continuación.

10 ENSAYO AUTOMATIZADO DE PINZAMIENTO ZONAL IONWORKS BARRACUDA (EL MISMO PROTOCOLO PARA TANTO SER HUMANO COMO RATÓN)

Se registraron corrientes de Nav1.7 humano en modo de pinzamiento zonal de población con el sistema de electrofisiología automatizado IWB (Molecular Devices, LLC, Sunnyvale, CA). Se cultivaron células HEK con adiciones conocidas (sin transfección de Kir2.1) y se prepararon para los registros como se describió anteriormente para las pruebas de IonWorks Quattro¹. La solución externa consistió en lo siguiente (en mM): NaCl 140, KCl 5, CaCl₂ 2, MgCl₂ 1, HEPES 10 y glucosa 11, pH 7,4, con N-metil-D-glucamina a 320 mOsmol. La solución interna consistió en lo siguiente (en mM): KCl 70, KF 70, MgCl₂ 0,25, HEDTA 5 y HEPES 10, pH 7,25, con N-metil-D-glucamina, 300 mOsmol. A partir de un potencial de retención de -110 mV, se generaron corrientes mediante un tren de 26 despolarizaciones de 150 ms de duración hasta -20 mV a una frecuencia de 5 Hz. A continuación, las células se pinzaron a -20 mV durante un período de 4 minutos en presencia de una única concentración del compuesto de prueba. Tras este período de incubación del compuesto, las células se pinzaron a -110 mV durante tres segundos para recuperar los canales no unidos y se sometieron al mismo protocolo de voltaje de 26 pulsos que anteriormente. La corriente de entrada máxima durante el pulso 26 a -20 mV en presencia del compuesto se dividió entre la corriente de entrada máxima provocada por el pulso 26 a -20 mV en ausencia del compuesto para determinar el porcentaje de inhibición. Se generaron curvas de concentración-respuesta del porcentaje de inhibición en función de la concentración para calcular los valores de Cl₅₀ como se describe en Kornecook, TJ; Yin, R.; Altmann, S.; *et al.* Pharmacologic Characterization of AMG8379, a Potent and Selective Small Molecule Sulfonamide Antagonist of the Voltage-Gated Sodium Channel Nav1.7. J Pharmacol. Exp. Ther. 2017, 362, 146-160.

ENSAYO DE ACLARAMIENTO INTRÍNSECO MICROSÓMICO

El propósito de este ensayo es determinar el aclaramiento intrínseco del compuesto de prueba en microsomas de especies preclínicas y seres humanos mediante la monitorización de la desaparición del artículo de prueba con el tiempo en microsomas hepáticos. Se usó una solución madre de 20 mg/ml, almacenada a -80 °C de microsomas. Lista de productos químicos usados: (1) Artículo de prueba, solución madre 10 mM (DMSO) o polvo del banco de muestras; (2) verapamilo, solución madre 10 mM; (3) NADPH, polvo (Sigma); (4) tampón fosfato de potasio, 100 mM, pH 7,4; y (5) tolbutamida (o equivalente). Las concentraciones de incubación finales fueron 0,25 mg/ml de proteína microsómica y 0,5 μM de artículo de prueba, y las incubaciones se realizan por triplicado. Los puntos de tiempo típicos para el ensayo fueron 1, 5, 10, 20, 30 y 40. El ensayo se llevó a cabo en formato de 96 pocillos y se tomaron muestras en serie de 400 μl de incubación. En los puntos de tiempo apropiados, las incubaciones se extinguieron con acetonitrilo que contenía patrón interno (tolbutamida). La tolbutamida fue el patrón interno predeterminado porque tiene una señal por espectrometría de masas de iones positivos o negativos. El control positivo para el ensayo de aclaramiento intrínseco microsómico fue verapamilo. Las muestras se sometieron a análisis de LC-MS/MS y la cantidad relativa de compuesto se calculó por el área máxima del compuesto normalizada al área máxima del patrón interno (A/IS). Los cálculos del aclaramiento

intrínseco se realizaron con Galileo.

Procedimiento:

- 5 Retirar los microsomas del congelador a -80 °C. Descongelar a temperatura ambiente o en un baño de agua a 37 °C. Conservar en hielo una vez descongelados. Añadir los microsomas (0,53 mg/ml) a tampón de fosfato 0,1 M y hacer alícuotas de 250 µl por reacción. Preparar una solución madre 10 mM del artículo de prueba en DMSO. Diluir 1/100 en acetonitrilo:agua 50:50 para hacer una solución madre 100 µM. Añadir aproximadamente 2,5 µl de la solución madre 100 µM del artículo de prueba a cada reacción hasta una
- 10 concentración final de 1,05 µM de sustrato. (NB: En esta fase, las concentraciones son ~2X más altas que las condiciones de incubación finales, para tener en cuenta la dilución ~1:1 con NADPH).

Preparar una solución de NADPH 1,9 mM en tampón fosfato 0,1 mM.

- 15 Preparar 4 pocillos de réplica de 250 µL de sustrato + microsomas que contienen sustrato 1,05 µM y 0,53 mg/ml de proteína. Preparar 3 pocillos de réplica que contienen 210 µl de NADPH 1,90 mM + 1 pocillo de tampón (-NADPH). Preincubar microsomas + tampón fosfato 0,1 M + artículo de prueba durante 5 minutos a 37 °C. Para iniciar la reacción, añadir 190 µl de sustrato + a los pocillos que contienen NADPH, produciendo una concentración final de 0,25 mg/ml de microsomas, artículo de prueba 0,5 µM y NADPH 1 mM. Retirar 35 µl a
- 20 los 1, 5, 10, 20, 30 y 40 minutos. Extinguir 1:1 con acetonitrilo que contiene el patrón interno. Mezclar con vórtex y centrifugar. Transferir para bioanálisis por LC-MS/MS.

ACTIVIDAD LOCOMOTORA EN CAMPO ABIERTO EN RATONES.

- 25 El día de la prueba, se administró por vía oral a ratones macho C57B1/6 el compuesto de Nav1.7 o una formulación de control de vehículo en un volumen de dosis de 10 ml/kg. El vehículo usado fue 2 % de HPMC/1 % de Tween 80 pH 10 con NaOH; agua desionizada a pH 10 con NaOH; o 2 % de HPMC/1 % de Tween 80 pH 2,2.
- 30 De dos a tres horas después del tratamiento con el artículo de prueba, dependiendo de la cmáx. de cada compuesto de prueba de Nav1.7 de la invención, los animales se colocaron en una cámara de campo abierto y se monitorizó su comportamiento durante un período de 30 minutos. Para los experimentos del sitio Thousand Oaks, se usó una cámara de campo abierto de 16" x 16", KINDER SCIENTIFIC®, San Diego, CA. Para los experimentos del sitio Cambridge Massachusetts, se usó una cámara de campo abierto de 16" x 16", SAN
- 35 DIEGO INSTRUMENTS®, San Diego, CA. Los parámetros de actividad locomotora (movimiento horizontal y actividad de encabritado) se midieron de manera automática por medio de cortes de rayos fotoeléctricos infrarrojos.

ENSAYO DE INDUCCIÓN DE CYP 3A4 HUMANO

- 40 Se sembraron hepatocitos humanos criopreservados en placas de 96 pocillos recubiertas de colágeno a 70000 células por pocillo en un medio de siembra de hepatocitos (HPM, concentraciones finales: 1x medio de Eagle modificado de Dulbecco, dexametasona 0,1 µM, 10 % de suero bovino fetal, 1x ITS, 1x PSG) seguido de incubación a 37 °C con un 5 % de CO₂ y un 90 % de humedad relativa durante 2 días para permitir que los
- 45 hepatocitos formaran una capa confluyente. El día 3, los hepatocitos se trataron con compuesto de prueba o rifampicina (20 µM, control positivo para la inducción de CYP3A) preparada en medio de incubación de hepatocitos (HIM, concentraciones finales: 1X medio de William E, dexametasona 0,1 µM, 1x ITS, 1x PSG). El tratamiento se realizó durante 72 horas con 2 concentraciones (2 µM o 10 µM) o un intervalo de concentraciones (0,001 µM a 100 µM) del compuesto de prueba para obtener una curva de dosis-respuesta completa. El medio fresco que contenía las concentraciones relevantes del compuesto de prueba se reemplazó todos los días
- 50 hasta que se procesaron las muestras. Después de 72 horas de incubación, las muestras se procesaron para el análisis de ARNm usando tecnología de ADN_B siguiendo las instrucciones del fabricante (Affymetrix, Fremont, CA). La viabilidad celular se sometió a prueba al final del experimento usando el kit de ensayo MTT (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). Los datos se analizaron y presentaron como porcentaje del control (POC) y E_{máx.}, y se obtuvo la CE₅₀ cuando correspondía según la guía del Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2006, Guidance for Industry, Drug Interaction Studies – Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling.
- 55

- 60 Se sembraron hepatocitos humanos criopreservados en placas de 96 pocillos recubiertas de colágeno a 70000 células por pocillo en un medio de siembra de hepatocitos (HPM, concentraciones finales: 1x medio de Eagle modificado de Dulbecco, dexametasona 0,1 µM, 10 % de suero bovino fetal, 1x ITS, 1x PSG) seguido de incubación a 37 °C con un 5 % de CO₂ y un 90 % de humedad relativa durante 2 días para permitir que los hepatocitos formaran una capa confluyente. El día 3, los hepatocitos se trataron con compuesto de prueba o rifampicina (20 µM, control positivo para la inducción de CYP3A) preparada en medio de incubación de hepatocitos (HIM, concentraciones finales: 1X medio de William E, dexametasona 0,1 µM, 1x ITS, 1x PSG). El
- 65 tratamiento se realizó durante 72 horas con 2 concentraciones (2 µM o 10 µM) o un intervalo de concentraciones

(0,001 μ M a 100 μ M) del compuesto de prueba para obtener una curva de dosis-respuesta completa. El medio fresco que contenía las concentraciones relevantes del compuesto de prueba se reemplazó todos los días hasta que se procesaron las muestras. Después de 72 horas de incubación, las muestras se procesaron para el análisis de ARNm usando tecnología de ADN_b siguiendo las instrucciones del fabricante (Affymetrix, Fremont, CA). La viabilidad celular se sometió a prueba al final del experimento usando el kit de ensayo MTT (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza). Los datos se analizaron y presentaron como porcentaje del control (POC) y $E_{m\acute{a}x.}$, y se obtuvo la CE_{50} cuando correspondía, como se describe en Halladay, J. *et al*, 2012, An "all-inclusive" 96 well cytochrome P450 induction method: Measuring enzyme activity, mRNA levels, protein levels, and cytotoxicity from one well using cryopreserved human hepatocytes, *Pharmacological and Toxicological Methods*, 66:270-275.

Los compuestos de la presente invención también pueden someterse a prueba en los siguientes ensayos *in vivo*.

MODELO DE RATA DE FORMALINA DE DOLOR PERSISTENTE

El día de la prueba, pueden obtenerse animales (ratas Sprague Dawley macho sin tratamiento previo) que pesen entre 260 y 300 g al comienzo de la prueba de Harlan (Indianápolis, IN). Todos los animales pueden alojarse en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h con las luces encendidas a las 0600. Los roedores pueden alojarse de a dos por jaula en jaulas de fondo sólido con lecho de mazorca de maíz y pueden tener acceso a comida y agua a voluntad. Debe permitirse que los animales se acostumbren al vivario durante al menos cinco días antes de comenzar la prueba y se los debe llevar a la sala de prueba al menos 30 minutos antes de la dosificación. Los animales se tratan previamente con el compuesto de prueba apropiado, ya sea por sonda oral o inyección intraperitoneal en el momento deseado de pretratamiento (normalmente dos horas antes del inicio de la prueba) y luego se los devuelve a sus jaulas de origen. Después de la dosificación y al menos 30 minutos antes del inicio de la prueba, los animales pueden aclimatarse a las cámaras de prueba individuales. En el momento de la prueba, cada animal puede envolverse suavemente en una toalla con la pata trasera izquierda expuesta. Puede inyectarse una solución diluida de formalina (2,5 %) en solución salina tamponada con fosfato por vía subcutánea en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda en un volumen de 50 μ l con una aguja de 30 g. Inmediatamente después de la inyección, puede fijarse una pequeña banda metálica en el lado plantar de la pata trasera izquierda con una gota de LOCTITE (adhesivo). Luego, pueden colocarse los animales en las cámaras de prueba y puede registrarse el número de movimientos de contracción entre 10 y 40 minutos después de la inyección de formalina. Un movimiento de contracción se define como un movimiento rápido y espontáneo de la pata trasera inyectada que no está asociado con la deambulación. Los movimientos de contracción pueden cuantificarse con la ayuda del analizador automatizado de nocicepción construido por el Departamento de Anestesiología de la Universidad de California, San Diego. Los datos individuales pueden expresarse como un % del efecto potencial máximo (% de MPE) calculado con la siguiente fórmula: $(\text{puntuación individual} - \text{puntuación promedio del vehículo}) / \text{puntuación promedio del vehículo}) \times 100 = \% \text{ de MPE}$.

El análisis estadístico puede realizarse mediante análisis de varianza (ANOVA), con análisis post-hoc usando Bonferroni en comparación con el grupo de vehículo para detectar un efecto principal significativo. Los datos pueden representarse como % de MPE medio $\pm$ error estándar para cada grupo.

ENSAYO EN CAMPO ABIERTO CON RATAS

El día de la prueba, pueden obtenerse animales (ratas Sprague Dawley macho sin tratamiento previo) que pesen entre 260 y 300 g al comienzo de la prueba de Harlan (Indianápolis, IN). Todos los animales pueden alojarse en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h con las luces encendidas a las 0600. Los roedores pueden alojarse de a dos por jaula en jaulas de fondo sólido con lecho de mazorca de maíz y pueden tener acceso a comida y agua a voluntad. Debe permitirse que los animales se acostumbren al vivario durante al menos cinco días antes de comenzar la prueba y deben llevarse a la sala de prueba al menos 30 minutos antes de la dosificación. En una sala separada de la sala de prueba, los animales pueden pretratarse con el compuesto de prueba apropiado, ya sea por sonda oral o inyección intraperitoneal en el momento de pretratamiento deseado (normalmente dos horas antes del inicio de la prueba) y luego pueden regresar a sus jaulas de origen hasta que haya transcurrido el pretratamiento. En el momento de la prueba, los animales pueden transferirse a la sala de pruebas de campo abierto en sus jaulas. Cada animal puede colocarse en una cámara de prueba separada y se inicia el sistema de seguimiento de movimiento. Las luces de la sala de pruebas deben apagarse y puede permitirse que los animales exploren el nuevo campo abierto durante 30 minutos. Puede usarse un rastreador de movimiento automatizado, fabricado por San Diego Instruments, San Diego, CA, para capturar la exploración de los animales con la ayuda de rayos de luz infrarrojos para detectar el movimiento de los animales. Estos comportamientos incluyen el movimiento básico y el encabritado vertical, que pueden usarse como criterios de valoración primarios para este ensayo. Al final de la prueba, pueden encenderse las luces de la sala y deben retirarse los animales del aparato de prueba. Los datos pueden expresarse como un cambio porcentual con respecto al control de vehículo usando la siguiente ecuación.

$(1 - (\text{Media de la prueba/media del vehículo})) \times 100 = \% \text{ de cambio.}$

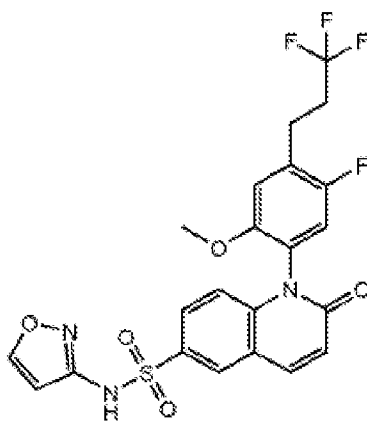
El análisis estadístico puede realizarse mediante análisis de varianza (ANOVA), con análisis post-hoc usando Dunnett para hacer un seguimiento de los efectos principales significativos.

MODELO DE FORMALINA DE RATÓN DE DOLOR PERSISTENTE

Se obtuvieron ratones (C57B1/6 macho sin tratamiento previo) que pesaban entre 22 y 30 g al inicio de la prueba de Harlan (Indianápolis, IN). Todos los animales se alojaron en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 h con las luces encendidas a las 0630. Los roedores se alojaron individualmente en jaulas de fondo sólido con lecho de mazorca de maíz y tuvieron acceso a comida y agua a voluntad. Se permitió que los animales se habituaran al vivario durante al menos cinco días antes de comenzar la prueba y se los llevó a la sala de prueba al menos 30 minutos antes de la dosificación. Los animales se pretrataron con el compuesto de prueba apropiado, ya sea por sonda oral o inyección intraperitoneal en el momento deseado de pretratamiento (normalmente dos horas antes del inicio de la prueba) y luego regresaron a sus jaulas. Después de la dosificación y al menos 5 minutos antes del inicio de la prueba, los animales se aclimataron a las cámaras de prueba individuales. En el momento de la prueba, cada animal se envolvió suavemente en un guante de tela con la pata trasera izquierda expuesta. Se inyectó por vía subcutánea una solución diluida de formalina (2 %) en solución salina tamponada con fosfato en la superficie dorsal de la pata trasera izquierda en un volumen de 20 µl con una aguja de 30 g. A continuación, los animales se colocaron en cámaras de observación y se registraron sus comportamientos durante 60 minutos después de la inyección de formalina. Se definió un comportamiento similar al dolor como lamido y/o la falta de soporte de peso de la pata trasera inyectada, no asociado con la deambulación.

El análisis estadístico se realizó mediante análisis de varianza (ANOVA), con análisis post-hoc usando la prueba post-hoc de Dunnett en comparación con el grupo del vehículo para detectar cualquier efecto principal significativo. Los datos se representaron como media +/- error estándar para cada grupo.

La tabla 1 proporciona datos para compuestos ejemplificados en la presente solicitud y documento de prioridad de la misma, como compuestos representativos de la presente invención, de la siguiente manera: nombre del compuesto (como se nombró usando ChemDraw Ultra versión 15.1); y datos biológicos que incluyen datos de IWQ de Nav 1.7 *in vitro* (CI₅₀ en uM) y datos de inducción de ARNm humano de CYP3A4 *in vitro* a 2 uM y 10 uM. Porcentaje del control (POC) (%), cuando esté disponible. Ej. n.º se refiere al ejemplo n.º. ND significa que no había datos disponibles. Los compuestos representativos de la presente invención muestran datos de inducción de ARNm humano de CYP3A4 inferiores en comparación con el compuesto de comparación A. Preferiblemente, los compuestos representativos de la presente invención muestran datos de inducción de ARNm humano de CYP3A4 inferiores, así como actividades de datos de IWQ de Nav 1.7 humano *in vitro* favorables en comparación con el compuesto de comparación A. El compuesto A se denomina (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-(3,3,3-trifluoropropil)fenil)-N-(1,2-oxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidro-6-quinolinsulfonamida, que tiene la siguiente estructura:



El compuesto A se ejemplificó en la publicación de patente internacional n.º WO/2017/106871.

TABLA 1: DATOS BIOLÓGICOS

Ej. n.º	IWB-U de hNav1.7 CI50	Induc. de ARNm Hu de CYP3A4 2 uM POC	Induc. de ARNm Hu de CYP3A4 ARNm 10 uM POC
Compuesto A	0,014	41,9	76,1
1	0,007	1,7	ND
2	0,008	ND	ND
3	0,009	10,1	35,4
4	0,011	0,2	0,2
5	0,011	3,4	7,5
6	0,011	18,3	30,1
7	0,011	20,9	54,2
8	0,015	6,1	24,5
9	0,021	7,8	22,2
10	0,021	10,8	35,7
11	0,010	7,3	48,1
12	0,014	20,2	61,2
13	0,021	7,0	35,3
14	0,023	3,6	21,4
15	0,023	7,7	20,2
16	0,024	3,9	7,2
17	0,027	16,3	39,8
18	0,027	2,6	9,5
19	0,029	17,4	49,2
20	0,030	10,8	29,6
21	0,032	0,4	1,8
22	0,034	14,8	41,5
23	0,039	7,4	25,1
24	0,068	0,8	1,2
25	0,102	11,5	38,0
26	0,185	5,7	25,6

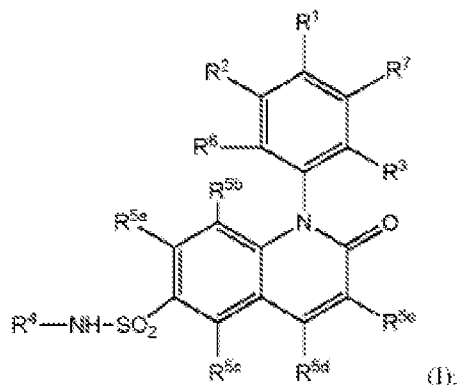
5

La invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, con fines de claridad y comprensión. Los expertos en la técnica entienden que pueden realizarse cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por lo tanto, debe entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, el alcance de la invención debe determinarse no con referencia a la descripción anterior, sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde:

R¹ es -alq. C₀₋₄-O-alq. C₁₋₈, -alq. C₀₋₄-S-alq. C₁₋₈ o -alq. C₀₋₄-NH(alq. C₁₋₈); en donde dicho alq. C₁₋₈ está sustituido por 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 halo;

R² es H, halo, -CN, alq. C₁₋₆ o haloalq. C₁₋₆;

R³ es alq. C₁₋₆, haloalq. C₁₋₆, -O-alq. C₁₋₆, -O-ciclopropilo u -O- ciclobutilo;

R⁴ es un heteroarilo de 5 a 6 miembros;

cada uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno; y

cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} y R^{5e} es independientemente hidrógeno o halo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ es -O-alq. C₁₋₈, -CH₂-O-alq. C₁₋₈, -S-alq. C₁₋₈, -CH₂-S-alq. C₁₋₈ o -CH(CH₃)-S-alq. C₁₋₈, en donde dicho alq. C₁₋₈ está sustituido por 1, 2, 3 o 4 halo.

3. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ se selecciona de -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃, O-CH₂-CH₂-CF₃, -O-CH(CH₃)-CF₃, -CH₂-O-CF₃, -S-CF₃ o -S-CH₂-CF₃.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R² es H, flúor, cloro, metilo, CN, CF₃, CHF₂ o CH₂F.

5. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es metoxi.

6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁴ es isoxazolilo, piridazinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo o pirimidinilo.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d} y R^{5e} es hidrógeno;

R^{5a} es F y cada uno de R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, y R^{5e} es hidrógeno; o

R^{5c} es F; y cada uno de R^{5a}, R^{5b}, R^{5d}, y R^{5e} es hidrógeno.

8. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 5 a) (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- b) (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- 10 c) (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- d) (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- 15 e) (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetiltio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- f) (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- 20 g) (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- h) (P)-4-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida; o
- 25 i) (P)-N-(isoxazol-3-il)-1-(2-metoxi-5-metil-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida.
- 30

9. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 a) (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida ;
- b) (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- 40 c) (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida; o
- d) (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometoxi)metil)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida.
- 45

10. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en:

- 50 a) (P)-1-(5-cloro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida;
- b) (P)-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((2,2,2-trifluoroetil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida ;
- 55 c) (P)-7-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida ;
- d) (P)-4-fluoro-1-(5-fluoro-2-metoxi-4-((trifluorometil)tio)fenil)-N-(isoxazol-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida; o
- 60 e) (P)-N-(isoxazol-3-il)-1-(2-metoxi-5-metil-4-((trifluorometil)tio)fenil)-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-6-sulfonamida.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o un enantiómero, diastereoisómero, atropisómero, o una mezcla de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho atropisómero, cuando está presente, es un atropisómero P.
- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 12, para su uso como medicamento.
- 10 14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica según la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de dolor, tos o picazón.
- 15 15. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 14, en donde el dolor se selecciona de dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, dolor asociado con artritis reumatoide, dolor asociado con osteoartritis, dolor asociado con cáncer, neuropatía diabética periférica y dolor lumbar neuropático.
- 20 16. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica para uso según la reivindicación 14, en donde la tos se selecciona entre tos posvímica, tos vírica o tos vírica aguda.