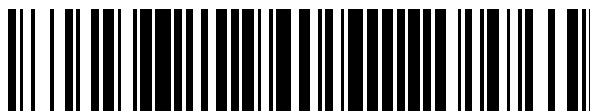


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 381 257**

51 Int. Cl.:
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 5/44 (2006.01)
A61P 5/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09759298 .4**
96 Fecha de presentación: **03.06.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2300472**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.03.2011**

54 Título: **Miméticos de glucocorticoides, métodos para su fabricación, composiciones farmacéuticas y usos de los mismos**

30 Prioridad:
06.06.2008 US 59388

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.05.2012

73 Titular/es:
**Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:
**BETAGERI, Rajashekhar; BOSANAC, Todd ;
BURKE, Michael, Jason; HARCKEN, Christian;
KIM, Soojin; KUZMICH, Daniel;
LEE, Thomas, Wai-ho; LI, Zhibin ;
LIU, Pingrong; LORD, John;
RAZAVI, Hossein; REEVES, Jonathan, Timothy y
THOMSON, David**

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

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).

ES 2 381 257 T3

DESCRIPCIÓN

Miméticos de glucocorticoides, métodos para su fabricación, composiciones farmacéuticas y usos de los mismos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a ligandos y miméticos de glucocorticoides, a métodos para la fabricación de estos compuestos, a su uso en composiciones farmacéuticas y a su uso en la modulación de la función de receptores de glucocorticoides, en el tratamiento de estados de enfermedad o afecciones mediadas por la función de los receptores de glucocorticoides en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, y a otros usos.

10 **Antecedentes de la invención**

15 Los glucocorticoides, una clase de corticosteroides, son hormonas endógenas con profundos efectos sobre el sistema inmune y múltiples sistemas de órganos. Reprimen una diversidad de funciones inmunes e inflamatorias por medio de la inhibición de citoquinas inflamatorias tales como IL-1, IL-2, IL-6 y TNF, la inhibición de metabolitos del ácido araquidónico incluyendo prostaglandinas y leucotrienos, la reducción de linfocitos T, y la reducción de la expresión de moléculas de adhesión en células endoteliales (P.J. Barnes, Clin. Sci., 1998, 94, págs. 557-572; P.J. Barnes *et al.*, Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, págs. 436-441). Además de estos efectos, los glucocorticoides estimulan la producción de glucosa en el hígado y el catabolismo de proteínas, participan en el equilibrio de los electrolitos y el agua, reducen la absorción de calcio e inhiben la función de los osteoblastos.

25 Las actividades anti-inflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides endógenos han estimulado el desarrollo de derivados de glucocorticoides sintéticos incluyendo dexametasona, prednisona y prednisolona (L. Parente, Glucocorticoids, N.J. Goulding y R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, págs. 35-54). Estos autores han encontrado un amplio uso en el tratamiento de trastornos inflamatorios, inmunes y alérgicos incluyendo enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoidea, artritis juvenil y espondilitis anquilosante, enfermedades dermatológicas incluyendo psoriasis y pénfigo, trastornos alérgicos incluyendo rinitis alérgica, dermatitis atópica y dermatitis de contacto, afecciones pulmonares incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y otras enfermedades inflamatorias e inmunes incluyendo la enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, lupus sistémico eritematoso, hepatitis activa crónica autoinmune, osteoartritis, tendinitis y bursitis (J. Toogood, Glucocorticoids, N.J. Goulding y R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, págs. 161-174). También se han usado para ayudar a prevenir el rechazo en trasplantes de órganos.

35 Desafortunadamente, además de los efectos terapéuticos deseados de los glucocorticoides, su uso está asociado con varios efectos secundarios adversos, de los que algunos pueden ser graves y amenazadores para la vida. Éstos incluyen alteraciones en el equilibrio de fluido y electrolitos, edema, aumento de peso, hipertensión, debilidad muscular, desarrollo o empeoramiento de diabetes mellitus, y osteoporosis. Por lo tanto, un compuesto que presente un perfil de efectos secundarios reducido y que mantenga al mismo tiempo los potentes efectos antiinflamatorios sería particularmente deseable, especialmente para el tratamiento de una enfermedad crónica.

45 Los efectos de los glucocorticoides están mediados a nivel celular por el receptor de glucocorticoides (R.H. Oakley y J. Cidlowski, Glucocorticoids, N.J. Goulding y R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, págs. 55-80). El receptor de glucocorticoides es un miembro de una clase de receptores intracelulares relacionados estructuralmente que cuando se acoplan con un ligando pueden funcionar como un factor de transcripción que afecta a la expresión génica (R.M. Evans, Science, 1988, 240, págs. 889-895). Otros miembros de la familia de receptores de esteroides incluyen los receptores de mineralocorticoides, progesterona, estrógenos y andrógenos. Además de los efectos mencionados anteriormente para los glucocorticoides, las hormonas que actúan sobre esta familia de receptores tienen una profunda influencia sobre la homeostasis corporal, el metabolismo de los minerales, la respuesta de estrés y el desarrollo de características sexuales. Glucocorticoids, N.J. Goulding y R.J. Flowers (eds.), Boston: Birkhauser, 2001, se incorpora en este documento como referencia en su totalidad para describir mejor el estado de la técnica.

55 Se ha propuesto un mecanismo molecular que explica los efectos anti-inflamatorios beneficios y los efectos secundarios no deseados (p. ej., S. Heck *et al.*, EMBO J, 1994, 17, págs. 4087-4095; H.M. Reichardt *et al.*, Cell, 1998, 93, págs. 531-541; F. Tronche *et al.*, Curr. Opin. en Genetics y Dev., 1998, 8, págs. 532-538). Se cree que muchos de los efectos secundarios metabólicos y cardiovasculares son el resultado de un proceso denominado transactivación. En la transactivación, la translocación del receptor de glucocorticoides unido al ligando al núcleo va seguida de la unión a elementos de respuesta de glucocorticoides (GRE) en la región promotora de genes asociados a efectos secundarios, por ejemplo, del gen de la fosfoenolpiruvato carboxi quinasa (PEPCK), en el caso del aumento de la producción de glucosa. El resultado es un aumento de la transcripción de estos genes que se cree que ocasiona, finalmente, los efectos secundarios observados. Se cree que los efectos anti-inflamatorios se deben a

un proceso denominado transrepresión. En general, la transrepresión es un proceso independiente de la unión al ADN que resulta de la inhibición de rutas mediadas por NF-κB y AP-1, que conduce a la regulación negativa de muchos mediadores inflamatorios e inmunes. Además, se cree que varios de los efectos secundarios observados pueden deberse a la reactividad cruzada de los glucocorticoides disponibles actualmente con otros receptores de esteroides, particularmente los receptores de mineralocorticoides y progesterona.

De esta manera, es posible descubrir ligandos para el receptor de glucocorticoides que sean muy selectivos y, tras la unión, puedan disociar las rutas de transactivación y transrepresión, proporcionando agentes terapéuticos con un perfil de efectos secundarios reducido. Se han descrito sistemas de ensayo para determinar efectos sobre la transactivación y la transrepresión (por ejemplo, C.M. Bamberger y H.M. Schulte, *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000, **30** (suppl. 3), págs. 6-9). La selectividad para el receptor de glucocorticoides puede determinarse comparando la afinidad de unión por este receptor con la de otros receptores de la familia de esteroides incluyendo los mencionados anteriormente.

Los glucocorticoides también estimulan la producción de glucosa en el hígado por un proceso denominado gluconeogénesis y se cree que este proceso está mediado por sucesos de transactivación. Un aumento de la producción de glucosa puede exacerbar la diabetes de tipo II, por lo tanto, un compuesto que inhiba de manera selectiva la producción de glucosa mediada por glucocorticoides puede tener utilidad terapéutica en esta indicación (J.E. Freidman *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1997, **272**, págs. 31475-31481).

En la bibliografía científica y de patentes se han descrito nuevos ligandos para el receptor de glucocorticoides. Por ejemplo, la publicación internacional PCT N° WO 99/33786 describe compuestos de trifenílpropanamida que pueden usarse en el tratamiento de enfermedades inflamatorias. La publicación internacional PCT N° WO 00/66522 describe compuestos no esteroideos como moduladores selectivos del receptor de glucocorticoides potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades metabólicas e inflamatorias. La publicación internacional PCT N° WO 99/41256 describe moduladores tetracíclicos del receptor de glucocorticoides potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias. La patente de Estados Unidos N° 5.688.810 describe diversos compuestos no esteroideos como moduladores del receptor de glucocorticoides y otros receptores de esteroides. La publicación internacional PCT N° WO 99/63976 describe un antagonista de glucocorticoides no esteroideo con selectividad en hígado potencialmente útil en el tratamiento de la diabetes. La publicación internacional PCT N° WO 00/32584 describe compuestos no esteroideos que tienen actividad anti-inflamatoria con disociación entre efectos anti-inflamatorios y metabólicos. La publicación internacional PCT N° WO 98/54159 describe acilanilidas no esteroideas sustituidas cíclicamente con actividad mixta de gestágenos y andrógenos. La patente de Estados Unidos N° 4.880.839 describe acilanilidas que tienen actividad progestacional y el documento EP 253503 describe acilanilidas con propiedades antiandrogénicas. La publicación internacional PCT N° WO 97/27852 describe amidas que son inhibidores de la farnesil-proteína transferasa.

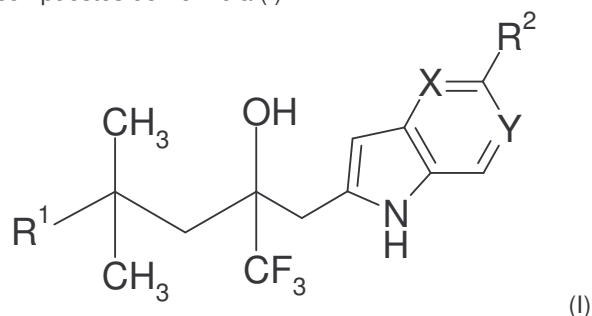
Un compuesto que se considera que interacciona con el receptor de glucocorticoides en un ensayo de unión podría ser un agonista o un antagonista. Las propiedades agonistas del compuesto podrían evaluarse en los ensayos de transactivación o transrepresión descritos anteriormente. Dada la eficacia demostrada por los fármacos glucocorticoides disponibles en enfermedades inflamatorias e inmunes y sus efectos adversos, sigue existiendo la necesidad de nuevos agonistas del receptor de glucocorticoides con selectividad sobre otros miembros de la familia de receptores de esteroides y una disociación de las actividades de transactivación y transrepresión. Como alternativa, puede descubrirse que el compuesto tiene actividad antagonista. Como se ha mencionado anteriormente, los glucocorticoides estimulan la producción de glucosa en el hígado. El aumento de la producción de glucosa inducido por un exceso de glucocorticoides puede exacerbar una diabetes existente o activar una diabetes latente. De esta manera, un ligando para el receptor de glucocorticoides que se considera un antagonista puede ser útil, entre otras cosas, para el tratamiento o la prevención de la diabetes.

Previamente, la patente estadounidense No. 6.903.215 y la publicación de la solicitud de patente estadounidense No. 2005/0176706 han descrito miméticos de glucocorticoides que exhiben selectividad y potencia glucocorticoide. No obstante, como puede apreciar el experto en la técnica, para que un compuesto pueda transformarse en un fármaco, debe mantener las propiedades biológicas favorables anteriormente mencionadas y tener mejores propiedades de tipo fármaco que los miméticos de glucocorticoides ya descritos, incluyendo una menor inhibición del citocromo P450 (indicativa del potencial de interacción de un fármaco con otro); menor inhibición de hERG (indicativa de la prolongación QT del corazón); y/o mejores propiedades de farmacocinética y propiedades físico-químicas.

Los compuestos de la presente invención resuelven este problema, manteniendo su perfil biológico favorable y demostrando avances inesperados en sus propiedades de tipo fármaco

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



en la que:

- 5 R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
- 10 R² es alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;
- X es CH o N; e
Y es CH o N,
15 donde X e Y no son ambos CH,
o un tautómero, isómero óptico, co-cristal o sal de los mismos.

Otro aspecto de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

- 20 R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
- 25 R² es alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;
- X es CH; e
Y es N,
30 o su tautómero, profármaco, co-cristal o sal.

Incluso otro aspecto de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

- R¹ es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁, C₂ o C₃, aminocarbonilo, halógeno y alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
- 35 R² es alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;
- X es CH; e
Y es N,
40 o un tautómero, co-cristal o sal del mismo.

Incluso otro aspecto de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

- R¹ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, fluoro, cloro, bromo y alquiltio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
- 45 R² es alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
- X es CH; e
Y es N,
50 o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo.

Incluso otro aspecto de la invención incluye compuestos de Fórmula (I), en la que:

R¹ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, fluoro, cloro, bromo y alquiltio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R² es alquiltio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

X es CH; e

Y es N,

o un tautómero, co-cristal o sal del mismo.

- 10 Un aspecto de la invención incluye un producto resultante de la reacción de un compuesto de Fórmula (I) o un tautómero o isómero óptico del mismo, como se ha expuesto más arriba y en la presente memoria, con un ácido adecuado. El ácido adecuado es preferiblemente ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfúrico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxietanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido undecanoico.

Los siguientes son compuestos preferidos representativos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención:

Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 Cl ₅₀ [μM]	GR Cl ₅₀ [nM]	Estructura	Nombre	m/z observado
6,5	6		(<i>R</i>)-4-(5-Cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	517, 519
> 30	23		(<i>R</i>)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	519
1,8	7		(<i>R</i>)-4-(5-Cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol	531, 533
20	9		(<i>R</i>)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>c</i>]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	521, 519

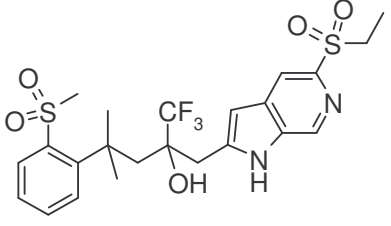
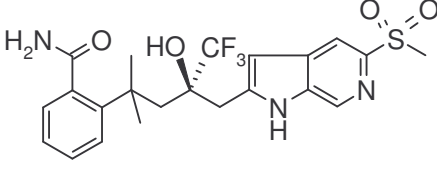
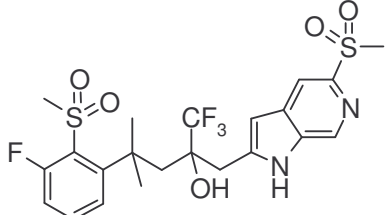
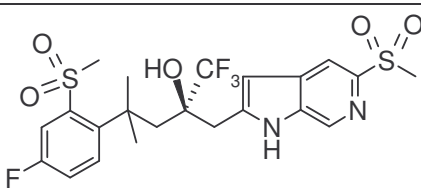
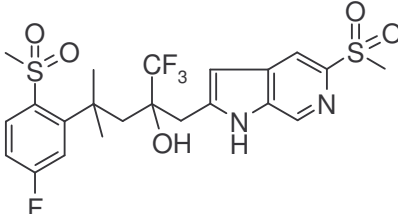
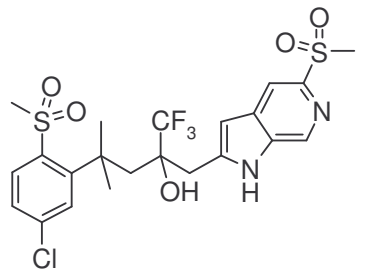
Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 Cl ₅₀ [μM]	GR Cl ₅₀ [nM]	Estructura	Nombre	m/z observado
15	44		2-(5-Etanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol	533
> 30	91		(<i>R</i>)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	484
>30	62		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	537
14	28		(<i>R</i>)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	537, 538
24	19		1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	537, 538, 489
1,4	10		4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	553

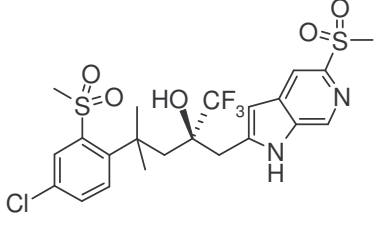
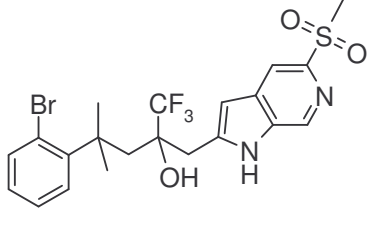
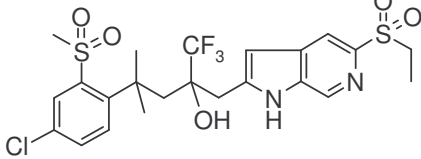
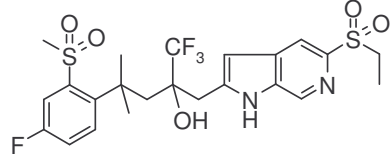
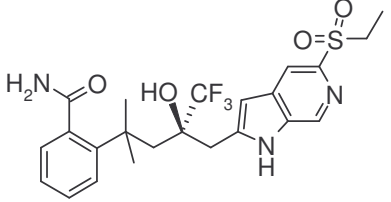
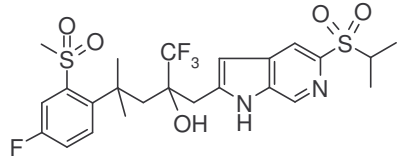
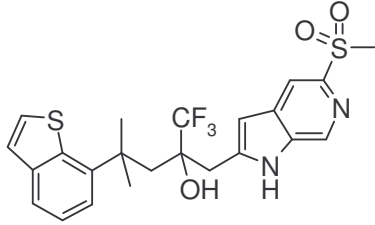
Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 Cl ₅₀ [μM]	GR Cl ₅₀ [nM]	Estructura	Nombre	m/z observado
4,2	36		(R)-4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	553
23	7		4-(2-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	519, 521
>30	39		4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol	568, 570
>30	29		2-(5-Etanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol	551, 552, 458
>30	95		(R)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida	499
19	53		1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	565, 566
2,7	10		4-Benzo[b]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	497

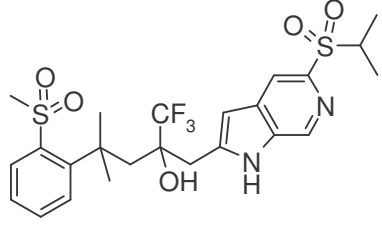
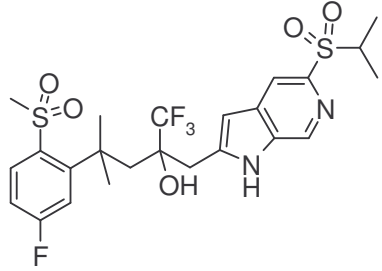
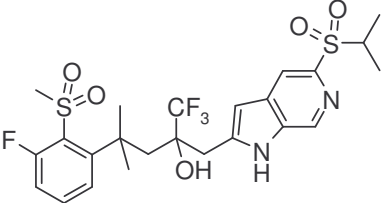
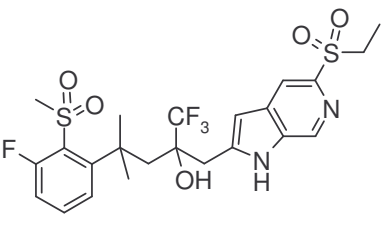
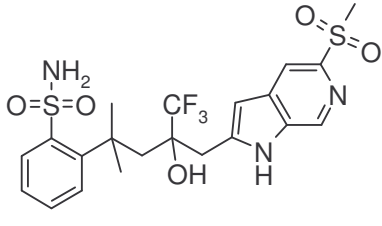
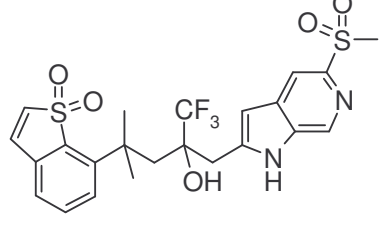
Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 Cl ₅₀ [μM]	GR Cl ₅₀ [nM]	Estructura	Nombre	m/z observado
22	97		1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	547
7,6	71		1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	565
>30	210		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	565
>30	55		2-(5-Etanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol	551
15	180		2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida	520
7,4	89		4-(1,1-Dioxo-1H-1λ ⁶ -benzo[b]tiefen-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	530

Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 Cl ₅₀ [μM]	GR Cl ₅₀ [nM]	Estructura	Nombre	m/z observado
5,8	109		5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1H-pirrol-2,3-c)piridin-2-ilmetil]-1,1-dimetilbutil]benzamida	499
11	80		2-[3-(5-Etanosulfonil-1H-pirrol-2,3-c)piridin-2-ilmetil]-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida	513
4.1	58		4-(1,1-Dioxo-1H-1 lambda ⁶ -benzo[b]tiofen-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1H-pirrol-2,3-c)piridin-2-ilmetil]-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol	543
2,5	120		5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1H-pirrol-2,3-c)piridin-2-ilmetil]-1,1-dimetilbutil]benzamida	502
26	55		(R)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1H-pirrol-2,3-c)piridin-2-ilmetil]-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida	516
6	17		4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1H-pirrol-2,3-c)piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	581

Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 Cl ₅₀ [μM]	GR Cl ₅₀ [nM]	Estructura	Nombre	m/z observado
2,1	38		4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	513
14	140		2-[3-(5-Etanosulfonil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida	534
2,2	44		4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	499
5,8	250		5-Metil-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida	527
3,6	370		5-Fluoro-2-{4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil]butil}benzamida	531

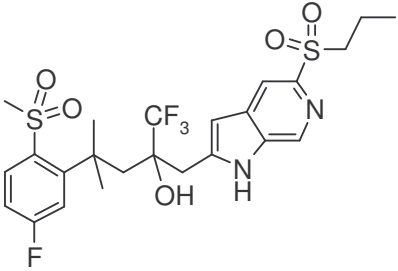
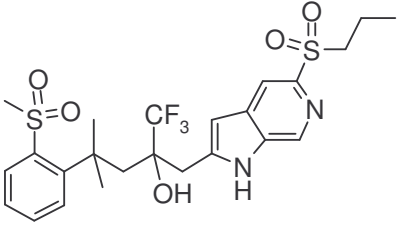
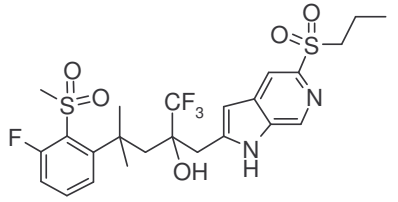
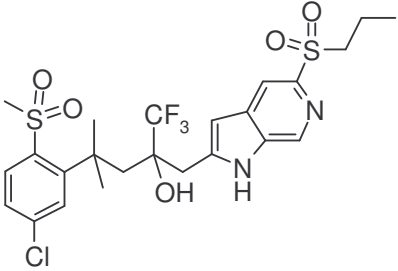
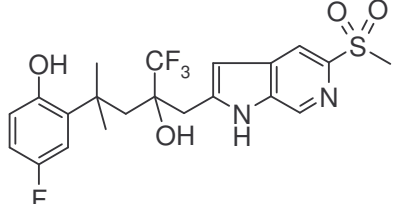
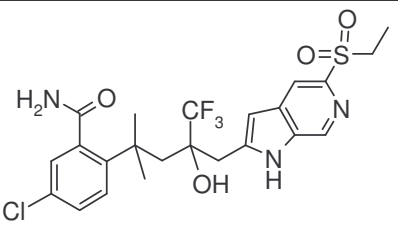
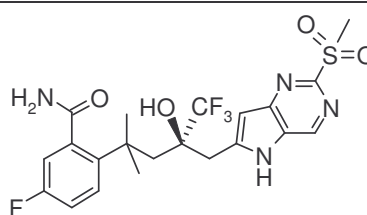
Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 Cl ₅₀ [μM]	GR Cl ₅₀ [nM]	Estructura	Nombre	m/z observado
1,6	13		1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	566
1,6	24		1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	547
1,8	44		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	565
0,9	14		4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol	581
9,5	25		4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol	475, 476
11	44		5-Cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1H-pirrol[2,3-c]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida	532, 533

Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 Cl ₅₀ [μM]	GR Cl ₅₀ [nM]	Estructura	Nombre	m/z observado
15	40		5-Cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonyl-1H-pirrol-2-yl)piridin-2-ylmetil]-1,1-dimetilbutil]benzamida	519, 520, 501
6,9	100		2-[3-(5-Etanosulfonyl-1H-pirrol-2-yl)piridin-2-ylmetil]-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida	454, 482
5.6	7		4-Bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonyl-1H-pirrol-2-yl)piridin-2-ylmetil]-1,1-dimetilbutil]fenol	537, 535, 538
21	6		4-(2-Bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonyl-1H-pirrol-2-yl)piridin-3-ylmetil]-4-metilpentan-2-ol	539
7	27		5-Fluoro-2-[(R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonyl-1H-pirrol-3,2-b)piridin-2-ylmetil]-1,1-dimetil-butil]benzamida	502

Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 Cl ₅₀ [μM]	GR Cl ₅₀ [nM]	Estructura	Nombre	m/z observado
15	14		(<i>R</i>)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonyl-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	521
4,1	8		4-(5-Cloro-2-metanosulfonylfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonyl-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	553
8,5	58		5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonyl-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	498
12	65		1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonylfenil)-2-(5-metanosulfonyl-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol	537
ND	32		2-[(<i>R</i>)-4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonyl-1 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>b</i>]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	484

Tabla 1: Compuestos				
CYP3A4 Cl ₅₀ [μM]	GR Cl ₅₀ [nM]	Estructura	Nombre	m/z observado
11	210		5-Fluoro-2-[(<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(2-metanosulfonil-5 <i>H</i> -pirrolo[3,2- <i>d</i>]pirimidin-6-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida	503
o su tautómero, profármaco, co-cristal o sal.				
ND = no determinado				

Los compuestos más preferidos de Fórmula (I) incluyen los siguientes:

- (*R*)-4-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 5 (*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- (*R*)-4-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;
- (*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 10 2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
- (*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
- 1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- (*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 15 1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- (*R*)-4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 20 4-(2-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;
- 2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
- (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
- 25 1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
- 4-Benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
- 30 1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
- 1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
- 2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
- 2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;
- 35 4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ⁶-benzo[*b*]tiofen-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
- 2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;
- 4-(1,1-Dioxo-1*H*-1λ⁶-benzo[*b*]tiofen-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;
- 40 5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
- (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;
- 4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

- 4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;
 4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-
 5 ilmetil]butil]benzamida;
 5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-
 ilmetil]butil]benzamida;
 1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-
 ilmetil]pentan-2-ol;
 10 1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-
 ilmetil]pentan-2-ol;
 4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-
 ilmetil]pentan-2-ol;
 15 4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol;
 5-Cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 5-Cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]fenol; y
 20 4-(2-Bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol,
 o su tautómero, profármaco, co-cristal o sal.

Los compuestos más preferidos de Fórmula (I) incluyen los siguientes:

- (*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 25 2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
 (*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 1,1,1-Trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-
 ol;
 (*R*)-1,1,1-Trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-
 30 metilpentan-2-ol;
 1,1,1-Trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-
 ol;
 4-(5-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-
 ol;
 35 (*R*)-4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-
 metilpentan-2-ol;
 4-(4-Cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;
 2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
 (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 40 2-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
 2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;
 5-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;
 5-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 45 (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;
 4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;
 4-Metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 5-Cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida; y
 50 5-Cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida,
 o su tautómero, co-cristal o sal.

En otro aspecto de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se formulan en composiciones
 55 farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz, preferiblemente una cantidad farmacéuticamente eficaz, de un
 compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, co-cristal o sal del mismo, y un excipiente o vehículo
 farmacéuticamente aceptable.

También se describe un método para modular la función del receptor de glucocorticoides en un paciente,
 60 comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención
 o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo.

También se describe un método para tratar un estado de enfermedad o afección mediada por la función del receptor de glucocorticoides en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo.

5 También se describe un método para tratar un estado de enfermedad o afección seleccionado entre: diabetes de tipo II, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades neurológicas, tumores adrenales y de la pituitaria y glaucoma, en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo.

10 También se describe un método para tratar una enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo. En una realización preferida de la invención, la enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos se selecciona entre: (i) enfermedades pulmonares; (ii) enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunes o enfermedades articulares; (iii) enfermedades alérgicas; (iv) enfermedades de vasculitis; (v) enfermedades dermatológicas; (vi) enfermedades renales; (vii) enfermedades hepáticas; (viii) enfermedades gastrointestinales; (ix) enfermedades proctológicas; (x) enfermedades oftálmicas; (xi) enfermedades de áreas del oído, nariz y garganta (ENT); (xii) enfermedades neurológicas; (xiii) enfermedades de la sangre; (xiv) enfermedades tumorales; (xv) enfermedades endocrinas; (xvi) trasplantes de órganos y tejidos y enfermedades de injerto contra hospedador; (xvii) estados severos de choque; (xviii) terapia de sustitución; y (xix) dolor de origen inflamatorio. En otra realización preferida de la invención, la enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos se selecciona entre: diabetes de tipo I, osteoartritis, síndrome de Guillain-Barre, reestenosis después de una angioplastia coronaria transluminal percutánea, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, aterosclerosis, lesión de reperfusión, enfermedades de resorción ósea, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión de múltiples órganos debida a un traumatismo, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados con hemodiálisis, leucoféresis y transfusión de granulocitos.

20 También se describen métodos de tratamiento de los estados de enfermedad o afecciones mencionadas anteriormente en un paciente en necesidad de dicho tratamiento, comprendiendo los métodos la administración secuencial o simultánea al paciente de: (a) una cantidad eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo; y (b) un glucocorticoide farmacéuticamente aceptable.

30 También se describe un método para ensayar la función del receptor de glucocorticoides en una muestra, que comprende: (a) poner en contacto la muestra con una cantidad seleccionada de un compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo; y (b) detectar la cantidad del compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo, unida a receptores de glucocorticoides en la muestra. En una realización preferida de la invención, el compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo está marcado con un marcador selectivo seleccionado entre: un radiomarcador, una señal fluorescente, una señal quimioluminiscente, un cromóforo y un marcador de spin.

40 También se describe un método de formación de imágenes de la distribución de receptores de glucocorticoides en una muestra o paciente, comprendiendo el método: (a) poner en contacto la muestra o administrar a un paciente un compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo que tiene un marcador detectable; (b) detectar la distribución espacial y cantidad del compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo que tiene un marcador detectable unido a receptores de glucocorticoides en una muestra o paciente usando un medio de formación de imágenes para obtener una imagen; y (c) mostrar una imagen de la distribución espacial y cantidad del compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo que tiene un marcador selectivo unido a receptores de glucocorticoides en la muestra. En una realización preferida de la invención, el medio de formación de imágenes se selecciona entre: radioescintigrafía, formación de imágenes de resonancia magnética nuclear (MRI), tomografía computerizada (exploración CT) o tomografía de emisión de positrones (PET).

50 También se describe un kit para la determinación de diagnósticos *in vitro* de la función de receptores de glucocorticoides en una muestra, que comprende: (a) una cantidad diagnósticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención o un tautómero, profármaco, co-cristal o sal del mismo; y (b) instrucciones para el empleo del kit de diagnóstico.

60

Otro aspecto de la invención proporciona un método para preparar el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, comprendiendo el método:

- (a) hacer reaccionar 5-nitro-2-cloropiridina con etanotiolato de sodio para obtener 2-etilsulfanil-5-nitropiridina;
- (b) hidrogenar la 2-etilsulfanil-5-nitropiridina para obtener 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina;
- (c) hacer reaccionar la 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina con dicarbonato de di-*terc.*-butilo para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico;
- (d) añadir *n*-butil-litio, gota a gota, a una solución del éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina en un disolvente adecuado;
- (e) añadir yodo en un disolvente adecuado, gota a gota, a la solución de la etapa (d), seguido de tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico; y
- (f) combinar el éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, NaIO₄ y cloruro de rutenio (III) en un disolvente adecuado, seguido de agitación y tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para preparar el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, comprendiendo el método:

- (a) hacer reaccionar 5-nitro-2-cloropiridina con metanotiolato de sodio para obtener 2-metilsulfanil-5-nitropiridina;
- (b) hidrogenar la 2-metilsulfanil-5-nitropiridina para obtener 6-metilsulfanilpiridin-3-ilamina;
- (c) hacer reaccionar la 6-metilsulfanilpiridin-3-ilamina con dicarbonato de di-*terc.*-butilo para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico;
- (d) añadir *n*-butil-litio, gota a gota, a una solución del éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina en un disolvente adecuado;
- (e) añadir yodo en un disolvente adecuado, gota a gota, a la solución de la etapa (d), seguido de tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico; y
- (f) combinar el éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, NaIO₄ y cloruro de rutenio (III) en un disolvente adecuado, seguido de agitación y tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico.

Otro aspecto de la invención es el compuesto intermedio éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: XRPD de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 2: DSC de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 3: TGA de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 4: ¹H RMN de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 5: ¹³C RMN de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 6: representación ORTEP de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

Figura 7: XRPD de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 8: DSC de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 9: TGA de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 10: ^1H RMN de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 11: ^{13}C RMN de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5 **Figura 12:** XRPD de co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 13: DSC de co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

10 **Figura 14:** TGA de co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 15: ^1H RMN de co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 16: ^1H RMN de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

15 **Figura 17:** ^1H RMN de isonicotinamida;

Figura 18: XRPD de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 19: DSC de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

20 **Figura 20:** TGA de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 21: ^1H RMN de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

25 **Figura 22:** ^{13}C RMN de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 23: Representación ORTEP de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 24: XRPD de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

30 **Figura 25:** DSC de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 26: TGA de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

35 **Figura 27:** ^1H RMN de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

Figura 28: ^{13}C RMN de co-cristal de ácido 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida acético; y

Figura 29: Representación ORTEP de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

40

Descripción detallada de la invención

Definición de expresiones y convenciones usadas

45 Los términos que no se definen de forma específica en la presente memoria deben tener el significado que les dan los expertos en la técnica a la luz de la descripción y el contexto. Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, sin embargo, a menos que se especifique lo contrario, las siguientes expresiones tienen el significado indicado y se adhieren a las siguientes convenciones.

50 **A. Expresiones y convenciones de nomenclatura química**

En los grupos, radicales o restos que se definen a continuación, el número de átomos de carbono normalmente se especifica después del grupo, por ejemplo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa un grupo o radical alquilo que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión “inferior” aplicado a cualquier grupo que contiene carbono significa un grupo que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, según sea apropiado para el grupo (es decir, un grupo cíclico debe tener al menos 3 átomos de carbono para constituir un anillo). En general, para grupos que comprenden dos o más subgrupos, el último grupo nombrado es el punto de unión del radical, por ejemplo, “alquilarilo” significa un radical monovalente de la fórmula Alk-Ar- , mientras que “arilalquilo” significa un radical monovalente de la fórmula Ar-Alk- (donde Alk es un grupo alquilo y Ar es un grupo arilo). Además, se considerará el uso de una expresión que designa un radical monovalente cuando es apropiado un radical divalente para designar el radical divalente respectivo y viceversa. A menos que se especifique otra cosa, en todas las fórmulas y grupos se suponen y se aplican las definiciones convencionales de control de expresiones y las valencias de átomos estables convencionales.

60

- El término “alquilo” o la expresión “grupo alquilo” significa un radical monovalente, de hidrocarburo, alifático, saturado, de cadena lineal o ramificada. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletil(isopropilo), n-butilo, n-pentilo, 1,1-dimetiletil(terc-butilo) y similares. Puede abreviarse “Alk”.
- 5 El término “alquileno” o la expresión “grupo alquileno” significa un radical divalente, de hidrocarburo, alifático, de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metileno, etileno, propileno, n-butileno y similares, y como alternativa y equivalentemente puede indicarse en este documento como -(alquil)-.
- 10 El término “alcoxi” o la expresión “grupo alcoxi” significa un radical monovalente de la fórmula AlkO- , donde Alk es un grupo alquilo. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi y similares.
- 15 Las expresiones “aminocarbonilo”, “alquilaminocarbonilo” y “dialquilaminocarbonilo” significan un radical monovalente de la fórmula $\text{R}_2\text{NC(O)-}$, donde cada R es independientemente hidrógeno o alquilo inferior.
- El término “amino” o la expresión “grupo amino” significa un grupo -NH_2 .
- 20 El término “alquilamino” o la expresión “grupo alquilamino” significa un radical monovalente de la fórmula $(\text{Alk})\text{NH-}$, donde Alk es alquilo. Los grupos alquilamino ejemplares incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, terc-butilamino y similares.
- 25 El término “dialquilamino” o la expresión “grupo dialquilamino” significan un radical monovalente de la fórmula $(\text{Alk})(\text{Alk})\text{N-}$, donde cada Alk es independientemente alquilo. Los grupos dialquilamino ejemplares incluyen dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, dipropilamino, etilpropilamino y similares.
- 30 Las expresiones “amino sustituido” o “grupo amino sustituido” significan un radical monovalente de la fórmula -NR_2 , donde cada R es independientemente un sustituyente seleccionado entre hidrógeno o los sustituyentes especificados (pero donde ambos R no pueden ser hidrógeno). Sustituyentes ejemplares incluyen alquilo, alcanoilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y similares.
- 35 El término “halógeno” o la expresión “grupo halógeno” significa un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término “halo” significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo se reemplazan con grupos halógeno.
- 40 El término “haloalquilo” o la expresión “grupo haloalquilo” significan un radical monovalente, de hidrocarburo, alifático, saturado, de cadena lineal o ramificada, donde uno o más átomos de hidrógeno de los mismos se reemplazan independientemente con átomos de halógeno. Esta expresión se ejemplifica mediante grupos tales como clorometilo, 1,2-dibromoetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, 2-yodobutilo, 1-cloro-2-bromo-3-fluoropentilo y similares.
- 45 Los términos y expresiones “sulfanilo”, “grupo sulfanilo”, “tioéter” o “grupo tioéter” significan un radical divalente de fórmula -S- .
- El término “alquiltio” o la expresión “grupo alquiltio” significa un radical monovalente de la fórmula AlkS- , donde Alk es alquilo. Los grupos ejemplares incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio y similares.
- 50 El término “sulfonilo” o la expresión “grupo sulfonilo” significa un radical divalente de fórmula $\text{-SO}_2\text{-}$.
- El término “alquilsulfonilo” o la expresión “grupo alquilsulfonilo” significa un radical monovalente de la fórmula $\text{R-SO}_2\text{-}$, en la que R es alquilo.
- 55 El término “sulfonilamino” o la expresión “grupo sulfonilamino” significa un radical divalente de fórmula $\text{-SO}_2\text{NR-}$, donde R es un hidrógeno o un grupo sustituyente.
- 60 El término “aminosulfonilo” o la expresión “grupo aminosulfonilo” significa un radical monovalente de la fórmula $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{-}$, donde cada R es independientemente un hidrógeno o un grupo sustituyente.
- El término “oxo” significa un radical oxígeno divalente de doble enlace de la fórmula $(=\text{O})$, por ejemplo, un ejemplo de un grupo alquilo sustituido con un “oxo” sería un grupo de la fórmula Alk-C(O)-Alk , en la que cada Alk es un alquilo.

El término “carbociclo” o la expresión “grupo carbocíclico” significa un radical monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 3 a 15 miembros que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique otra cosa, el carbociclo puede unirse a cualquier átomo que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono sustituible que dé como resultado una estructura estable. La expresión comprende cicloalquilo (incluyendo espiro cicloalquilo), cicloalquileno, cicloalquenilo, cicloalquenileno, cicloalquinilo, cicloalquinileno y similares.

El término “cicloalquilo” o la expresión “grupo cicloalquilo” significa un radical monovalente, monocíclico o policíclico, de 3 a 15 miembros, saturado, alifático y estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno que pueden comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique otra cosa, el anillo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Grupos cicloalquilo ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoñilo, ciclodecilo, norbornanilo, adamantilo, tetrahidronaftilo (tetralin), 1-decalinilo, biciclo[2.2.2]octanilo, 1-metilciclopropilo, 2-metilciclopropilo, 2-metilciclooctilo y similares.

El término “alcoxi” o la expresión “grupo cicloalquilenilo” significa un radical divalente, monocíclico o policíclico, de 3 a 15 miembros, alifático, saturado y estable que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros. A menos que se especifique otra cosa, el anillo cicloalquilo puede estar unido a cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Grupos cicloalquilenilo ejemplares incluyen ciclopentileno y similares.

El término “arilo” o la expresión “grupo arilo” significa un radical monovalente o divalente, carbocíclico, aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo o fenileno) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antranilo). A menos que se especifique otra cosa, el anillo arilo puede unirse a cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Grupos arilo ejemplares incluyen fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, indanilo, indenilo, bifenilo y similares. Puede abreviarse “Ar”.

El término “heteroarilo” o la expresión “grupo heteroarilo” significa un radical monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 miembros, aromático y estable que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un radical monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que tiene de uno a cuatro heteroátomos en el/los anillo(s) seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde cualquier heteroátomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado o cuaternizado. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heteroarilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que de como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Heteroarilos ilustrativos y preferidos incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizínilo, azaindolizínilo, indolilo, azaindolilo también conocidos como pirrolopiridinilo, diazaindolilo, dihidroindolilo, dihidroazaindolilo, isoindolilo, azaisoindolilo, benzofuranilo, furanopiridinilo, furanopirimidinilo, furanopirazinilo, furanopiridazinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrofuranopiridinilo, dihidrofuranopirimidinilo, benzodioxolanilo, benzotienilo, tienopiridinilo, tienopirimidinilo, tienopirazinilo, tienopiridazinilo, dihidrobenzotienilo, dihidrotienopiridinilo, dihidrothienopirimidinilo, indazolilo, azaindazolilo, diazaindazolilo, bencimidazolilo, imidazopiridinilo, benzotiazolilo, tiazolopiridinilo, tiazolopirimidinilo, benzoxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolopirimidinilo, bencisoxazolilo, purinilo, cromanilo, azacromanilo, quinolizínilo, quinolinilo, dihidroquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, cinnolinilo, azacinnolinilo, ftalazinilo, azafalazinilo, quinazolinilo, azaquinazolinilo, quinoxalinilo, azaquinoxalinilo, naftiridinilo, dihidro-naftiridinilo, tetrahidro-naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo y fenoxazinilo, y similares.

El término “heterociclo” o la expresión “grupo heterociclo”, “heterociclilo” o “grupo heterociclilo” significan un anillo monovalente o divalente, monocíclico o policíclico, de 5 a 14 miembros, no aromático y estable que puede comprender uno o más anillo(s) condensado(s) o enlazado(s), preferiblemente un anillo monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros, que tiene de uno a tres heteroátomos en el/los anillo(s) seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, donde cualquier heteroátomo de azufre puede estar opcionalmente oxidado y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente oxidado o cuaternizado. A menos que se especifique otra cosa, el anillo heterociclilo puede unirse a cualquier heteroátomo o átomo de carbono

adecuado que dé como resultado una estructura estable y, si está sustituido, puede estar sustituido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono adecuado que dé como resultado una estructura estable. Heterociclos ilustrativos y preferidos incluyen pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidrofuranilo, hexahidropirimidinilo, hexahidropiridazinilo y similares.

5 La expresión “compuestos de Fórmula (I)” y expresiones equivalentes se entiende que abarcan los compuestos de Fórmula (I), o bien individualmente, en alguna combinación, o todos ellos, según lo permita el contexto.

10 La expresión “compuestos de la invención” y expresiones equivalentes pretenden incluir compuestos de Fórmula (I) como se ha descrito en este documento, incluyendo los tautómeros, los profármacos, los co-cristales o las sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, y los solvatos e hidratos de los mismos, donde el contexto lo permita. En general y preferiblemente, se entiende que los compuestos de la invención y las fórmulas que designan los compuestos de la invención incluyen únicamente los compuestos estables de los mismos y excluyen los compuestos inestables, incluso si un compuesto inestable puede considerarse literalmente incluido por la fórmula del compuesto. De igual forma, se entiende que las referencias a intermedios, se reivindicuen o no por sí mismos, incluyen sus sales y solvatos, donde el contexto lo permita. Con fines de claridad, en algunas ocasiones se indican en el texto casos particulares cuando el contexto lo permita, pero estos casos son puramente ilustrativos y no pretenden excluir otros casos cuando el contexto lo permita. Los compuestos de la invención, según se describen y reivindicados en esta memoria, se pretende que incluyan ambos compuestos con distribuciones isotópicas normales (naturales) de átomos, como también los correspondientes compuestos enriquecidos isotópicamente. Por lo tanto, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en la presente memoria pretenden incluir también compuestos que se diferencian solamente por estar enriquecidos con ciertos isótopos de un átomo determinado. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras para el reemplazo de hidrógeno (^1H) por deuterio (^2H) o tritio (^3H), o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención de acuerdo con procedimientos bien consolidados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente descritos en esta memoria, por ejemplo, aquellos a los cuales se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejido de sustrato. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio puede proveer ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo*, menor toxicidad, o requerimientos de dosis inferiores (véase *Nature*, **458**, 269 (2009)).

35 Las expresiones “opcional” u “opcionalmente” significan que el suceso o las circunstancias descritas posteriormente pueden ocurrir o no, y que la descripción incluye casos donde se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede estar sustituido o sin sustituir y que la descripción incluye radicales arilo sustituidos y radicales arilo que no tienen sustitución.

40 Las expresiones “compuesto estable” o “estructura estable” significan un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico o de diagnóstico eficaz. Por ejemplo, un compuesto que tenga una “valencia libre” o sea un carbanión no es un compuesto contemplado por la invención.

45 El término “sustituido” significa que uno o más hidrógenos sobre un átomo de un grupo o resto, designado específicamente o no, se reemplaza con una selección del grupo indicado de sustituyentes, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Si se muestra que un enlace a un sustituyente cruza el enlace que conecta dos átomos de un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar unido a cualquier átomo del anillo. Cuando un sustituyente se muestra sin indicar el átomo mediante el que dicho sustituyente se une al resto del compuesto, entonces dicho sustituyente puede estar unido mediante cualquier átomo de dicho sustituyente. Por ejemplo, cuando el sustituyente es piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo, a menos que se especifique otra cosa, tal grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo puede estar unido al resto del compuesto de la invención mediante cualquier átomo de tal grupo piperazinilo, piperidinilo o tetrazolilo. Generalmente, cuando cualquier sustituyente o grupo aparece más de una vez en cualquier constituyente o compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0 a 2 R, entonces dicho grupo está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos R, y R, en cada caso, se selecciona independientemente de la lista definida de posibles R. Además, si un grupo se muestra sustituido con un grupo R C₁-C₅ (p. ej., alquiltio C₁-C₅), entonces dicho grupo está opcionalmente sustituido con grupos R C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅ (p. ej., alquiltio C₁, C₂, C₃, C₄ o C₅). Dichas combinaciones de sustituyentes y/o variables, sin embargo, se permiten únicamente si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

En una realización específica, el término "aproximadamente" significa dentro de 20%, preferiblemente dentro de 10%, y más preferiblemente dentro de 5% de un valor o intervalo dado.

5 El rendimiento de cada una de las reacciones descritas en este documento se expresa en forma de un porcentaje del rendimiento teórico.

B. Expresiones y convenciones de co-cristales, sal, profármaco, derivado y solvato

10 El término "profármaco" o la expresión "derivado de profármaco" significa un derivado o vehículo unido covalentemente del compuesto parental o fármaco activo que experimenta al menos alguna biotransformación antes de presentar su efecto o efectos farmacológicos. En general, estos profármacos tienen grupos escindibles metabólicamente y se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto parental, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre, y generalmente incluyen ésteres y análogos de amida de los compuestos parentales. El profármaco se formula con los objetivos de mejorar la estabilidad química, mejorar la aceptación y el seguimiento por parte del paciente, mejorar la biodisponibilidad, prolongar la duración de la acción, mejorar la selectividad de órganos, mejorar la formulación (por ejemplo, aumentar la hidrosolubilidad) y/o reducir los efectos secundarios (por ejemplo, la toxicidad). En general, los profármacos por sí mismos pueden tener una actividad biológica débil o nula y son estables en las condiciones normales. Los profármacos pueden prepararse fácilmente a partir de los compuestos parentales usando métodos conocidos en la técnica tales como los descritos en A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, particularmente el Capítulo 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder *et al.* (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, particularmente pág. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, particularmente Vol. 1 y págs. 172-178 y págs. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987.

30 La expresión "profármaco farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, significa un profármaco de un compuesto de la invención que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, es adecuado para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin que se produzca toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable y eficaz para el uso para el que está destinado, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible.

35 La expresión "sal" significa una forma iónica del compuesto parental o el producto de la reacción entre el compuesto parental y un ácido o base adecuada para obtener la sal de ácidos o la sal de bases del compuesto parental. Sales de los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse a partir de los compuestos parentales que contienen un resto ácido o básico por métodos químicos convencionales. Generalmente, las sales se preparan por reacción de la base libre o el compuesto parental ácido con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido o base orgánica o inorgánica formadora de sal deseada en un disolvente adecuado en diversas combinaciones de disolventes.

45 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal de un compuesto de la invención que, dentro del alcance de un criterio médico bien fundado, es adecuada para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin que se produzca toxicidad indebida, irritación, respuestas alérgicas y similares, en proporción con una relación beneficio/riesgo razonable, generalmente soluble o dispersable en agua o aceite y eficaz para el uso para el que está destinada. La expresión incluye sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables y sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables. Como los compuestos de la presente invención son útiles tanto en forma de base libre como en forma de sal, en la práctica, el uso de la forma de sal equivale al uso de la forma de base. Pueden encontrarse listas de sales adecuadas, por ejemplo, en S.M. Birge *et al.*, J. Pharm. Sci., 1977, 66, págs. 1-19.

50 La expresión "sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable" significa las sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres y que no son indeseables biológicamente o de otra manera, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxiitanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitilenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico,

ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecanoico y similares.

5 La expresión "sal de adición de bases farmacéuticamente aceptable" significa las sales que retienen la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos libres y que no son indeseables biológicamente o de otra forma, formadas con bases inorgánicas tales como amoníaco o hidróxido, carbonato, o bicarbonato de amonio o un catión de metal tal como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, compuestos amina cuaternaria, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se encuentran en la naturaleza, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, tripropilamina, tributilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, compuestos de tetrametilamonio, compuestos de tetraetilamonio, piridina, *N,N*-dimetilalanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitclohexilamina, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, resinas de poliamina y similares. Son bases orgánicas no tóxicas particularmente preferidas isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

20 La expresión "solvato" significa una asociación física de un compuesto con una o más moléculas disolventes o un complejo de estequiometría variable formado mediante un soluto (por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) y un disolvente, por ejemplo, agua, etanol o ácido acético. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando en la red cristalina del sólido cristalino se incorporan una o más moléculas de disolvente. En general, el disolvente seleccionado no interfiere con la actividad biológica del soluto. Los solvatos incluyen tanto solvatos en fase de solución como solvatos que pueden aislarse. Solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

30 El término "co-cristal" significa un material cristalino comprendido por uno o más compuestos de la invención y uno o más formadores de co-cristales únicos que pueden incluir moléculas ácidas, básicas o neutras que son sólidas o líquidas a temperatura ambiente. Por consiguiente, los co-cristales abarcan compuestos moleculares, complejos moleculares, solvatos, compuestos de inclusión, compuestos de canal, catratos y posiblemente otros tipos de cristales de componentes múltiples.

35 La expresión "co-cristal farmacéutico" significa co-cristales que comprenden uno o más formadores de co-cristales farmacéuticamente aceptables.

40 Los compuestos de la presente invención que se analizan a continuación incluyen la base libre o ácido de los mismos, sus sales, co-cristales y profármacos y pueden incluir átomos de azufre oxidados o átomos de nitrógeno cuaternizados en su estructura, aunque no se indique o se muestra explícitamente, particularmente las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichas formas, particularmente las formas farmacéuticamente aceptables, pretenden incluirse en las reivindicaciones adjuntas.

C. Expresiones y convenciones de isómeros

45 El término "isómeros" significa compuestos que tienen el mismo número y tipo de átomos y, por lo tanto, el mismo peso molecular, pero difieren con respecto a la organización o configuración de los átomos en el espacio. La expresión incluye estereoisómeros e isómeros geométricos.

50 Las expresiones "estereoisómero" o "isómero óptico" significan un isómero estable que tiene al menos un átomo quiral o rotación restringida que da lugar a planos disimétricos perpendiculares (por ejemplo, ciertos bifenilos, alenos y compuestos espiro) y puede rotar la luz polarizada en el plano. A causa de los centros asimétricos y otra estructura química existentes en los compuestos de la invención que pueden dar lugar a estereoisomería, la invención contempla estereoisómeros y mezclas de los mismos. Los compuestos de la invención y sus sales incluyen átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros individuales, racematos y en forma de mezclas de enantiómeros y diastereómeros. Típicamente, dichos compuestos se prepararán en forma de una mezcla racémica. Si se desea, sin embargo, dichos compuestos pueden prepararse o aislarse en forma de estereoisómeros puros, es decir, en forma de enantiómeros o diastereómeros individuales, o en forma de mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Como se analiza con más detalle a continuación, los estereoisómeros individuales de los compuestos se preparan por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos que contienen los centros quirales deseados o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación o resolución, tal como conversión en una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, uso de agentes de resolución quiral, o separación directa de los enantiómeros o columnas

cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o se fabrican por los métodos que se describen a continuación y se resuelven por técnicas bien conocidas en la técnica.

5 El término "enantiómeros" significa un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí.

Los términos "diastereoisómeros" o "diastereómeros" significan isómeros ópticos que no son imágenes especulares el uno del otro.

10 Las expresiones "mezcla racémica" o "racemato" significan una mezcla que contiene partes iguales de enantiómeros individuales.

15 La expresión "mezcla no racémica" significa una mezcla que contiene partes desiguales de enantiómeros individuales.

20 La expresión "isómero geométrico" significa un isómero estable que resulta de la libertad restringida de rotación alrededor de dobles enlaces (por ejemplo, *cis*-2-buteno y *trans*-2-buteno) o en una estructura cíclica (por ejemplo, *cis*-1,3-diclorociclobutano y *trans*-1,3-diclorociclobutano). Ya que pueden estar presentes dobles enlaces carbono-carbono (olefínicos), dobles enlaces C=N, estructuras cíclicas y similares en los compuestos de la invención, la invención contempla cada uno de los diversos isómeros geométricos estables y mezclas de los mismos que resultan de la organización de los sustituyentes alrededor de estos dobles enlaces y en estas estructuras cíclicas. Los sustituyentes y los isómeros se designan usando la convención *cis/trans* o usando el sistema *E* o *Z*, donde la expresión "*E*" significa sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace, y la expresión "*Z*" significa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace. Una discusión minuciosa sobre isomería *E* y *Z* se proporciona en J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4^a ed., John Wiley & Sons, 1992. Varios de los siguientes ejemplos representan isómeros *E* individuales, isómeros *Z* individuales y mezclas de isómeros *E/Z*. La determinación de los isómeros *E* y *Z* puede realizarse por métodos analíticos tales como cristalografía de rayos X, ¹H RMN y ¹³C RMN.

30 Algunos de los compuestos de la invención pueden existir en más de una forma tautomérica. Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención incluyen todos estos tautómeros.

35 Es bien conocido en la técnica que la actividad biológica y farmacológica de un compuesto es sensible a la estereoquímica del compuesto. De esta manera, por ejemplo, los enantiómeros a menudo presentan una actividad biológica notablemente diferente, incluyendo diferencias en propiedades farmacocinéticas, que incluyen el metabolismo, unión a proteínas y similares, y propiedades farmacológicas, que incluyen el tipo de actividad presentada, el grado de actividad, la toxicidad y similares. De esta manera, un experto en la técnica apreciará que un enantiómero puede ser más activo o puede presentar efectos beneficiosos cuando está en mayor cantidad que el otro enantiómero o cuando se separa del otro enantiómero. Además, un especialista en la técnica sabrá cómo separar, enriquecer o preparar selectivamente los enantiómeros de los compuestos de la invención a partir de esta descripción y del conocimiento de la técnica anterior.

45 De esta manera, aunque puede usarse la forma racémica del fármaco, normalmente es menos eficaz que administrar una cantidad igual de un fármaco enantioméricamente puro; de hecho, en algunos casos, un enantiómero puede ser farmacológicamente inactivo y serviría meramente como simple diluyente. Por ejemplo, aunque se ha administrado anteriormente ibuprofeno en forma de un racemato, se ha demostrado que sólo el isómero *S* del ibuprofeno es eficaz como agente antiinflamatorio (en el caso del ibuprofeno, sin embargo, aunque el isómero *R* es inactivo, se convierte *in vivo* en el isómero *S*, de esta manera, la rapidez de acción de la forma racémica del fármaco es menor que la del isómero *S* puro). Además, las actividades farmacológicas de los enantiómeros pueden tener actividad biológica distinta. Por ejemplo, la *S*-penicilamina es un agente terapéutico para la artritis crónica, mientras que la *R*-penicilamina es tóxica. De hecho, algunos enantiómeros purificados tienen ventajas sobre los racematos, ya que se ha informado que los isómeros individuales purificados tienen una penetración transdérmica más rápida en comparación con la mezcla racémica. Véanse las patentes de Estados Unidos N° 5.114.946 y 4.818.541.

55 De esta manera, si un enantiómero es farmacológicamente más activo, menos tóxico, o tiene una disposición preferida en el cuerpo con respecto al otro enantiómero, debería ser terapéuticamente más beneficioso administrar preferentemente ese enantiómero. De esta manera, el paciente que experimenta el tratamiento se expondría a una dosis total inferior del fármaco y a una dosis inferior de un enantiómero que es posiblemente tóxico o un inhibidor del otro enantiómero.

60

La preparación de enantiómeros puros o mezclas de exceso enantiomérico (ee) o pureza enantiomérica deseada se realiza mediante uno o más de los muchos métodos de (a) separación o resolución de enantiómeros, o (b) síntesis enantioselectiva conocida por los especialistas en la técnica, o una combinación de los mismos. Estos métodos de resolución generalmente se basan en el reconocimiento quirale e incluyen, por ejemplo, cromatografía usando fases estacionarias quirales, formación de complejos hospedante-huésped enantioselectivos, resolución o síntesis usando auxiliares quirales, síntesis enantioselectiva, resolución cinética enzimática y no enzimática, o cristalización enantioselectiva espontánea. Dichos métodos se describen, en general, en *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2ª Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T. E. Beesley y R. P. W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; y Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000. Además, existen métodos, igualmente bien conocidos, para la cuantificación del exceso enantiomérico o la pureza, por ejemplo CG, HPLC, CE o RMN, y la asignación de configuración absoluta y conformación, por ejemplo CD ORD, cristalografía por rayos X o RMN.

En general, se incluyen todas las formas tautoméricas y las formas isoméricas y mezclas, ya sean isómeros geométricos o estereoisómeros individuales o mezclas racémicas o no racémicas, de una estructura química o compuesto, a menos que se indique específicamente la estereoquímica específica o la forma isomérica en el nombre o la estructura del compuesto.

D. Expresiones y convenciones de administración farmacéutica, diagnóstico y tratamiento

El término "paciente" incluye tanto seres humanos como mamíferos no humanos.

La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención en cuyo contexto se administra o se usa, que es suficiente para conseguir el efecto o resultado deseado. Dependiendo del contexto, la expresión cantidad eficaz puede incluir o puede ser sinónimo de una cantidad farmacéuticamente eficaz o una cantidad eficaz para realizar un diagnóstico.

La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se administra a un paciente que lo necesita, es suficiente para realizar el tratamiento de estados de enfermedad, afecciones o trastornos para los que tienen utilidad los compuestos. Tal cantidad debe ser suficiente para activar la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o paciente que esté buscando un investigador o médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, la composición usada para la administración, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, el tipo de estado de enfermedad o trastorno a tratar y su gravedad, los fármacos usados en combinación o al mismo tiempo que los compuestos de la invención, y la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente. Esta cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse rutinariamente por un especialista habitual en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta descripción.

La expresión "cantidad eficaz para realizar un diagnóstico" significa una cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que, cuando se usa en un método, aparato o ensayo de diagnóstico, es suficiente para conseguir el efecto diagnóstico deseado o la actividad biológica deseada necesaria para el método, aparato o ensayo de diagnóstico. Esta cantidad debe ser suficiente para inducir la respuesta biológica o médica en un método, aparato o ensayo de diagnóstico, que puede incluir una respuesta biológica o médica en un paciente o en un tejido o sistema *in vitro* o *in vivo*, que está buscando un investigador o un médico. La cantidad de un compuesto de acuerdo con la invención que constituye una cantidad eficaz para realizar un diagnóstico variará dependiendo de factores tales como el compuesto y su actividad biológica, el método, aparato o ensayo de diagnóstico usado, la composición usada para administración, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración de la administración, los fármacos y otros compuestos usados en combinación con o al mismo tiempo que los compuestos de la invención, y, si el objeto de la administración del agente de diagnóstico es un paciente, la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo y dieta del paciente. Esta cantidad eficaz para realizar un diagnóstico puede determinarse rutinariamente por un especialista habitual en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento, la técnica anterior y esta descripción.

El término "modular" significa la capacidad de un compuesto de alterar la función del receptor de glucocorticoides, por ejemplo, por medio de la unión y estimulación o inhibición de las respuestas funcionales del receptor de glucocorticoides.

El término "modulador" en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que modula la función del receptor de glucocorticoides. Como tales, los moduladores incluyen, pero sin limitación, agonistas, agonistas parciales, antagonistas y antagonistas parciales.

El término "agonista", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que, cuando se une al receptor de glucocorticoides, potencia o aumenta la función del receptor de glucocorticoides. Como tales, los agonistas incluyen agonistas parciales y agonistas totales.

5 La expresión "agonista total", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que provoca la respuesta estimuladora máxima del receptor de glucocorticoides, aunque estén presentes receptores de glucocorticoides libres (no ocupados).

10 La expresión "agonista parcial", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que no puede provocar una respuesta estimuladora máxima del receptor de glucocorticoides, incluso a concentraciones suficientes como para saturar los receptores de glucocorticoides presentes.

15 El término "antagonista", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que inhibe o reprime directa o indirectamente la función del receptor de glucocorticoides. Como tales, los antagonistas incluyen antagonistas parciales y antagonistas totales.

20 La expresión "antagonista total", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que provoca la respuesta inhibitoria máxima del receptor de glucocorticoides, aunque estén presentes receptores de glucocorticoides libres (no ocupados).

La expresión "antagonista parcial", en el contexto de la descripción de compuestos de acuerdo con la invención, significa un compuesto que no puede provocar una respuesta inhibitoria máxima del receptor de glucocorticoides, incluso a concentraciones suficientes como para saturar los receptores de glucocorticoides presentes.

25 La expresión "tratamiento" significa el tratamiento de un estado de enfermedad en un paciente e incluye:

- (i) la prevención de que se produzca un estado de enfermedad en un paciente, en particular, cuando dicho paciente está predispuesto genéticamente o de otra forma al estado de enfermedad pero aún no se le ha diagnosticado;
- 30 (ii) la inhibición o mejora del estado de enfermedad en un paciente, es decir, la detención o la ralentización de su desarrollo; o
- (iii) el alivio del estado de enfermedad en un paciente, es decir, causando la regresión o curación del estado de enfermedad.

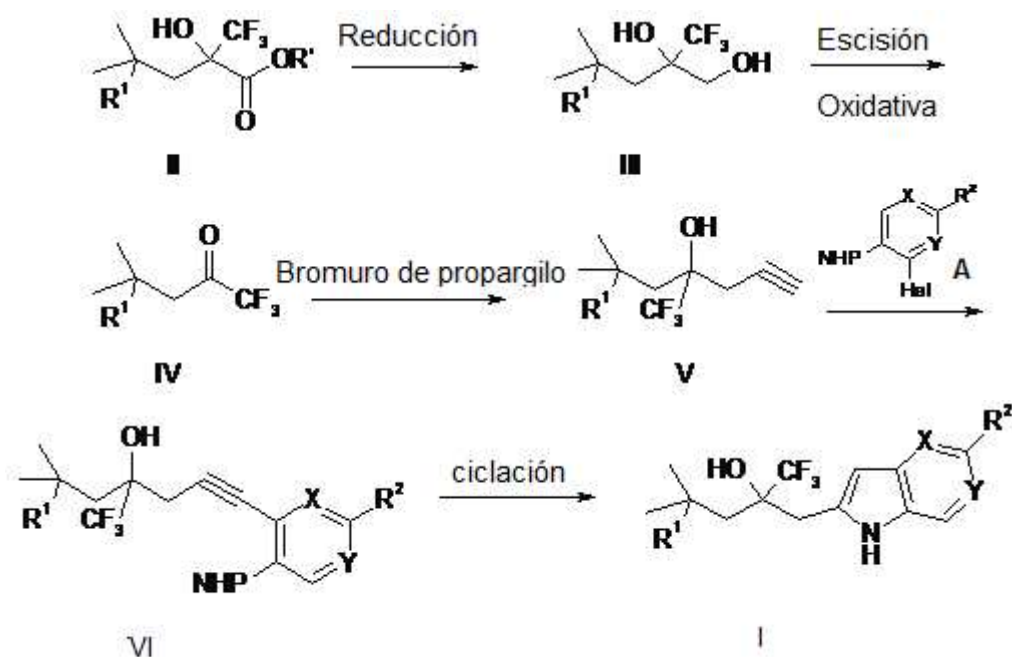
35 **Métodos sintéticos generales para elaborar los compuestos de Fórmula (I)**

La invención también proporciona procedimientos para elaborar compuestos de Fórmula (I). En todos los esquemas, a menos que se especifique otra cosa, R^1 , R^2 , X e Y en las fórmulas que se muestran a continuación tienen los significados de R^1 , R^2 , X e Y en la Fórmula (I) de la invención descrita anteriormente en este documento. Los intermedios usados en la preparación de los compuestos de la invención están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

45 Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos pueden variar dependiendo de los reactivos particulares empleados. A menos que se especifique otra cosa, un especialista en la técnica puede elegir fácilmente los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción. En la sección de "Ejemplos experimentales" se proveen procedimientos específicos. Típicamente, el progreso de la reacción puede controlarse por cromatografía de capa fina (TLC), si se desea, y los intermedios y productos pueden purificarse por cromatografía sobre gel de sílice y/o por recristalización.

50 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante el método indicado en el Esquema I.

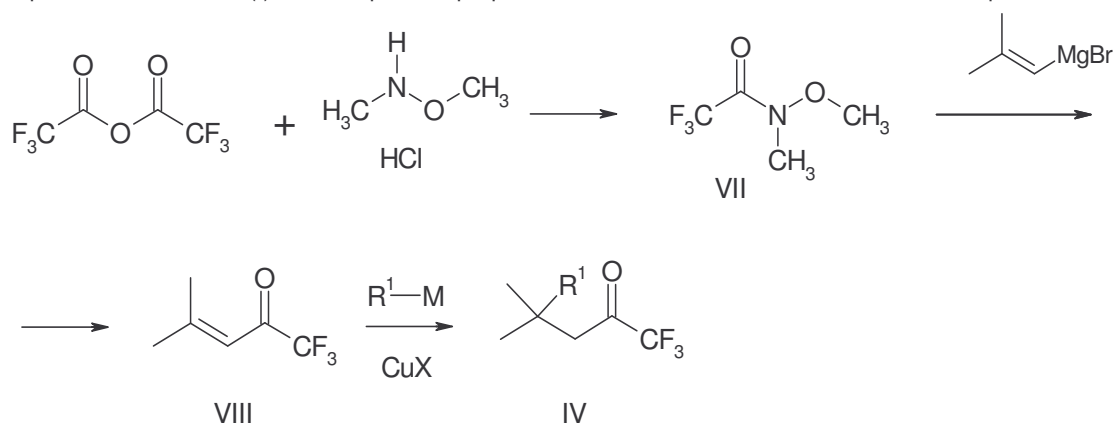
55



Esquema I

- 5 Como se ilustra en el Esquema I, un intermedio de éster de Fórmula (II) donde R' es Me o Et, se reduce con un agente reductor adecuado tal como hidruro de aluminio y litio, en un disolvente adecuado, tal como THF o éter dietílico, para producir el 1,2-diol de Fórmula (III). La escisión oxidativa de 1,2-dioles se conoce en la técnica y puede lograrse con ácido peryódico o tetraacetato de plomo, por ejemplo, en un disolvente adecuado, tal como metanol, para proveer la cetona (IV). La reacción de la cetona (IV) con un alquino adecuado, tal como bromuro de propargilo, en un disolvente adecuado, en presencia de metales adecuados, tales como aluminio, y sales adecuadas, tales como cloruro mercuríco, provee un alquino de Fórmula (V). La reacción del alquino de Fórmula (V) con un haluro de heteroarilo apropiadamente sustituido (A), donde P es un grupo protector en la amina y A es Br o I, en un disolvente adecuado, en presencia de una base adecuada, proporciona un compuesto de Fórmula (VI). La ciclación del compuesto de Fórmula (VI), en un disolvente adecuado, en presencia de una base adecuada, proporciona un compuesto de Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse mediante el método indicado en el Esquema II.

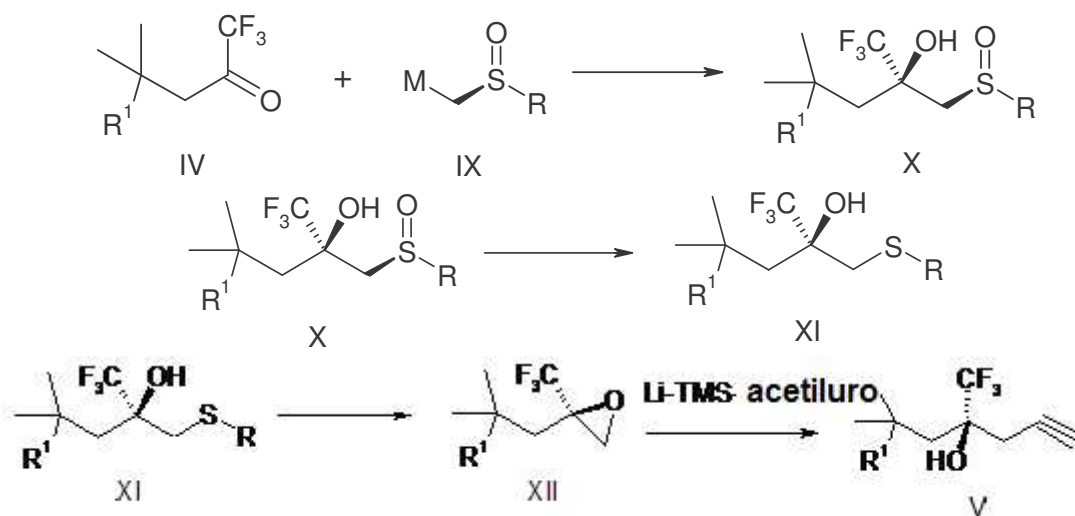


Esquema II

- 20 En este planteamiento, se acoplan anhídrido trifluoroacético e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina bajo condiciones básicas para proporcionar trifluoroacetamida (VII). La amida Weinreb (VII) se hace reaccionar con un bromuro de dimetilvinil magnesio para proveer el intermedio trifluorometileno (VIII). El intermedio trifluorometileno (VIII) se trata con un reactivo de organocobre, derivado de un reactivo Grignard u organolitio,

tratando con una sal de cobre, para proporcionar el producto de adición de 1,4 (IV). Este intermedio de trifluoro cetona (IV) se transforma en un compuesto de Fórmula (I) mediante las etapas que se muestran en el Esquema I.

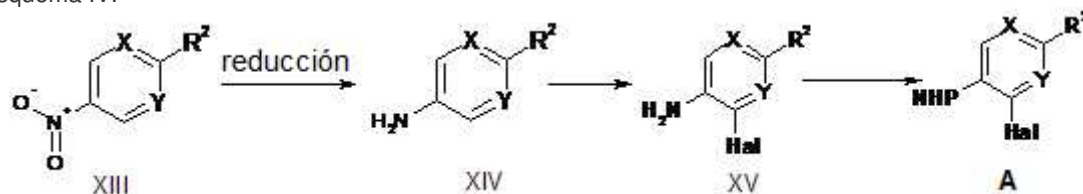
Los compuestos de Fórmula (I) también pueden prepararse mediante el método indicado en el Esquema III.



Esquema III

Como se ilustra en el Esquema III, haciendo reaccionar el intermedio de Fórmula (IV) con una fuente aniónica de sulfóxido quiral (IX) en presencia de una base adecuada, tal como LDA, en un disolvente adecuado, tal como THF, se provee un compuesto de Fórmula (X). La reducción del sulfóxido de Fórmula (X) con agentes reductores adecuados proporciona el compuesto de Fórmula (XI). La reacción del compuesto de Fórmula (XI) con reactivos tales como tetrafluoroborato de trimetiloxonio en un disolvente adecuado, tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada, tal como carbonato de potasio, proporciona el epóxido de Fórmula (XII). Se puede llevar a cabo la reacción análoga para elaborar el epóxido isomérico. La reacción del epóxido (XII) con un nucleófilo adecuado, tal como trimetilsililacetiluro de litio, en un disolvente adecuado, provee un alquino de Fórmula (V) que luego se transforma a un compuesto de Fórmula (I) por el método señalado en el Esquema I.

El intermedio de heteroaril haluro apropiadamente sustituido (A) se puede preparar por el método que se muestra en el Esquema IV.



Esquema IV

Como se señala en el Esquema IV, el compuesto nitro de partida (XIII) se reduce bajo condiciones de reacción convencionales y catalizador, para proveer la correspondiente amina de Fórmula (XIV). La halogenación del intermedio de Fórmula (XIV), usando un reactivo adecuado, en un disolvente adecuado, provee un compuesto halogenado de Fórmula (XV). La protección del grupo amino del compuesto de Fórmula (XV) con un grupo protector adecuado, bajo condiciones convencionales, proporciona el intermedio sustituido deseado de Fórmula (A).

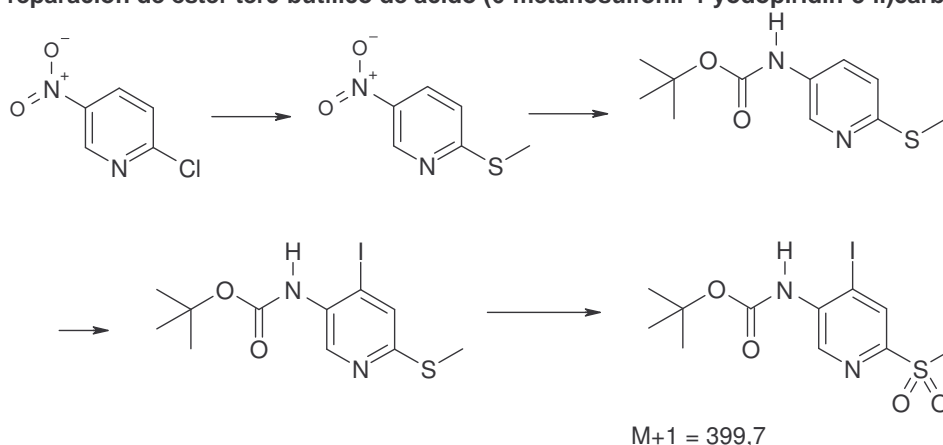
La preparación de cristales iniciadores útiles para elaborar, por ejemplo, compuestos co-cristalinos dentro del alcance de la invención, se puede lograr mediante cualquier método conocido por el experto en la técnica de

preparación de compuestos orgánicos cristalinos. Los métodos evaporativos implican la selección de disolventes o mezclas de disolventes para optimizar las condiciones de desarrollo de cristales para disolver el compuesto, permitiendo la evaporación lenta del disolvente, y posiblemente aumentando la cantidad de sitios de nucleación raspando las superficies expuestas del recipiente de vidrio. Los métodos de difusión de líquido y vapor en general requieren hallar dos sistemas disolventes en los que el compuesto es soluble en un sistema pero insoluble en el otro (los dos sistemas disolventes son inmiscibles o prácticamente inmiscibles para la difusión de líquido y miscibles para la difusión de vapor). Desarrollo de cristales en la interfaz entre las soluciones en métodos de difusión de líquido. La difusión de vapor requiere disolver el compuesto en un sistema disolvente en un recipiente, sellar este recipiente dentro de un recipiente más grande que contiene otro sistema disolvente y permitir que el vapor del disolvente del recipiente más grande se disemine en la solución en el recipiente interno, causando que el compuesto se cristalice. Los métodos de difusión de gel implican disminuir en gran medida el índice al cual los reaccionantes se combinan, haciendo que los reaccionantes se diseminen a través de una barrera de gel. Los métodos de gradiente térmico incluyen enfriar lentamente las soluciones selladas, saturadas, someter a reflujo soluciones saturadas, y sublimación.

Con el fin de que la presente invención se entienda más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son para fines de realizaciones ilustrativas de esta invención, y no se han construido como limitación del alcance de la invención de ningún modo, como se reconocerá por un especialista en la técnica, los reactivos o condiciones particulares podrían modificarse según sea necesario para los compuestos individuales. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente por los especialistas en la técnica a partir de materiales disponibles en el mercado.

Ejemplos experimentales

Ejemplo 1: Preparación de éster *tert*-butílico de ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico



La sal de sodio de metiltiol (como solución al 15% en agua, 70 g, 150 mmol), 2-cloro-5-nitropiridina (20 g, 126 mmol) y tetrahidrofurano (THF; 300 mL) se combinaron en un matraz de 500 mL Erlenmeyer equipado con una varilla agitadora. La mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura normal. La mezcla de reacción se diluyó vertiéndola en 750 mL de éter dietílico y 200 mL de NaOH 1N. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 200 mL de NaOH 1 N. Se concentró usando dos porciones de 50 mL de metanol como refuerzo. La pasta amarilla se redisolvió en 100 mL de metanol y el producto precipitó con 500 mL de solución de cloruro de amonio 1N. La 2-metilsulfanil-5-nitropiridina amarilla (20,9 g, 97%) se recogió por filtración y se lavó con dos porciones de 200 mL de agua, se secó en una corriente de aire y se usó sin manipulación adicional.

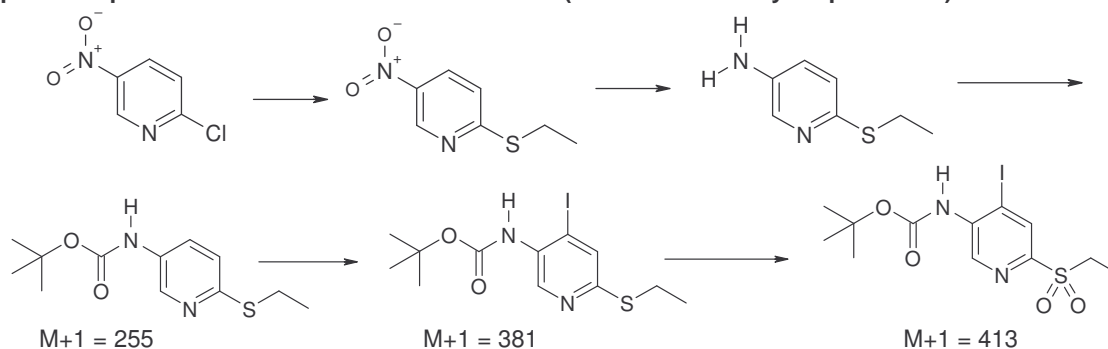
Se mezclaron 2-metilsulfanil-5-nitropiridina (20,9 g, 123 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (39,9 g, 183 mmol) y Pd (al 10% sobre carbono, 7,5 g, 7,0 mmol) en un frasco de hidrogenación en 250 mL de metanol, y se agitó a 50 psi durante 24 horas. La mezcla se filtró sobre un adyuvante de filtro CELITE®, usando metanol para lavar. Se añadieron otros 10 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo al filtrado y se agitó durante 16 horas. La solución se concentró usando tres porciones de 50 mL de cloruro de metileno como refuerzo. La pasta amarilla se disolvió en 70 mL de cloruro de metileno y, agitando, se añadieron 350 mL de hexanos. Al cabo de algunos minutos, precipitó un material microcristalino fino. Después de agitar durante 40 minutos, el sólido se recogió por filtración y el sólido se lavó con dos porciones de 30 mL de hexanos. El sólido se secó en una corriente de aire (18,6 g). El filtrado se concentró hasta una pasta amarilla, se redisolvió en aproximadamente 20 mL de cloruro de metileno y se añadieron 250 mL de hexanos para formar una segunda cosecha de producto. Este sólido se recogió por filtración y se lavó con dos porciones de 30 mL de hexanos para dar 3,4 gramos del producto deseado. Las dos cosechas se combinaron y

secaron a vacío a 80°C durante 1 hora para dar éster terc-butílico de ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico (22 g, 75%).

Se suspendió éster terc-butílico de ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico (22,0 g, 91,5 mmol) en 350 mL de éter dietílico anhidro en un matraz de 1 L equipado con una varilla agitadora. El sistema se selló con una tapa y se lavó con una corriente de argón durante 10 minutos y se selló en argón. Se añadió TMEDA (34,5 mL, 229 mmol) con jeringa y la mezcla resultante se enfrió hasta -78°C. Se añadió *n*-butil-litio (91,5 mL, 229 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a -78°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas y se enfrió hasta -78°C. Se cargó con yodo un segundo matraz de fondo redondo (34,8 g, 137,0 mmol), se selló con una tapa y se añadieron 60 mL de THF anhidro. Se disolvió el yodo sonicando durante 2 minutos. Esta solución se transfirió a la mezcla preparada anteriormente por presión con argón positiva y aguja de dos extremos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos, momento en el cual se eliminó el baño de hielo seco/acetona y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante las siguientes 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 350 mL de solución saturada acuosa de cloruro de amonio. Se añadieron 20 g de tiosulfato sódico con otros 200 mL de agua. Las capas se mezclaron completamente agitando durante 10 minutos y luego se separaron. La capa acuosa se lavó con 500 mL de éter dietílico y las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron a vacío. El residuo anaranjado se purificó sobre sílice para dar éster terc-butílico de ácido 6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (8,0 g, 24%) como un aceite espeso.

A una solución de éster terc-butílico de ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico (8,0 g, 21,8 mmol) en 150 mL de MeCN y 50 mL de agua se le añadió NaIO₄ (11,8 g, 55,0 mmol) seguido de la adición de cloruro de rutenio (III) (RuCl₃; 0,275 g, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente normal durante 75 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 350 mL de éter dietílico y 200 mL de agua, se mezcló completamente, y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con dos porciones de 200 mL de éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron a vacío para obtener una pasta negra. La pasta negra se redisolvió en 100 mL de éter dietílico y se filtró a través de una torta de adyuvante de filtro CELITE®. El filtrado se concentró a vacío y se redisolvió en 50 mL de cloruro de metileno. Esta solución se drenó lentamente a través de un cartucho de 40 g de SiO₂ usando un total de 250 mL de cloruro de metileno en alcuotas de 20 mL. El filtrado prácticamente incoloro se concentró a vacío hasta aproximadamente 20 mL y el producto precipitó con hexanos (120 mL). El sólido blanco se recogió por filtración y se secó. El filtrado se concentró a vacío y se redisolvió en 10 mL de cloruro de metileno y se aisló una segunda cosecha de producto, precipitando con 75 mL de hexanos. Las dos cosechas se combinaron para dar éster terc-butílico de ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico en forma de un sólido blanco (6,1 g, 70%). MS (ES⁺) m/z 399,7 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: Preparación de éster terc-butílico de ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico



A una mezcla agitada de etanotiolato de sodio (15,9 g; 0,189 mol) en 250 mL de THF y 100 mL de agua, a 0°C-5°C, se le añadió 5-nitro-2-cloropiridina (25,0 g; 0,158 mol). Después de 2 horas, la mezcla se vertió en 1200 mL de agua enfriada con hielo, se agitó durante 15 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó a vacío para proveer 2-etilsulfanil-5-nitropiridina, que se utilizó sin purificación adicional (28,1 g; 96%).

Se hidrogenó una mezcla de 2-etilsulfanil-5-nitropiridina (57,4 g) y Pd al 10% sobre carbono (10,0 g; húmedo) en 1000 mL de etanol a 50 psi durante 20 horas y se filtró sobre un adyuvante de filtro CELITE®. La solución de 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina se usó sin purificación adicional.

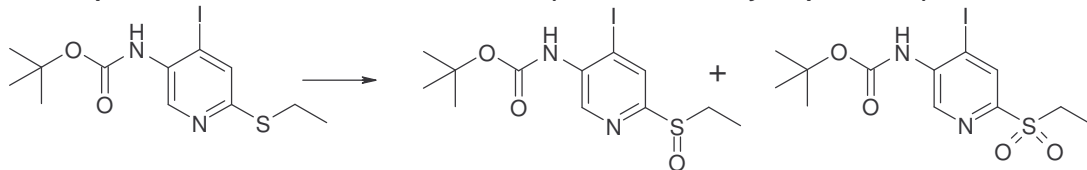
Se agitó una solución de 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina (48,1 g; 0,312 mol) en 1000 mL de etanol (de la reacción anterior) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (85,9 g; 0,393 mol) a temperatura ambiente normal durante 18 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío y el éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico sólido se usó sin purificación adicional (79,4 g; 100%). MS (ES⁺) m/z 255 [M+H]⁺.

A éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico (27,6 g; 0,108 mol) y *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamina (27 mL; 0,180 mol) en 300 mL de éter dietílico, a -78°C , se le añadió gota a gota *n*-butilitio (100 mL de una solución 2,5 M en hexanos; 0,25 mol). La mezcla se agitó mecánicamente durante 15 minutos, se calentó hasta 0°C - 5°C , se agitó durante 3 horas, se enfrió hasta -78°C y se añadió yodo (60,6 g; 0,239 mol) gota a gota en 300 mL de éter dietílico. La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, se agitó durante una noche y se inactivó con cloruro de amonio acuoso y éter dietílico. La capa orgánica se lavó con metabisulfito de sodio acuoso, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio (MgSO_4). La eliminación de los volátiles a vacío proporcionó un residuo que se purificó por cromatografía CombiFlash usando acetato de etilo y hexanos como el eluyente. Las fracciones ricas de producto se concentraron a vacío para proveer éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (27,7 g; 67%). MS (ES^+) m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una mezcla de éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (27,6 g; 72,5 mmol), NaIO_4 (34,1 g; 159 mmol) y cloruro de rutenio (III) (0,753 g; 3,62 mmol), en 450 mL de acetonitrilo y 210 mL de agua, se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con éter dietílico y cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se trató con carbón decolorante y se filtró sobre un adyuvante de filtro CELITE®. La eliminación de los volátiles a vacío proporcionó éster terc-butílico de ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (25,4 g; 84%). MS (ES^+) m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

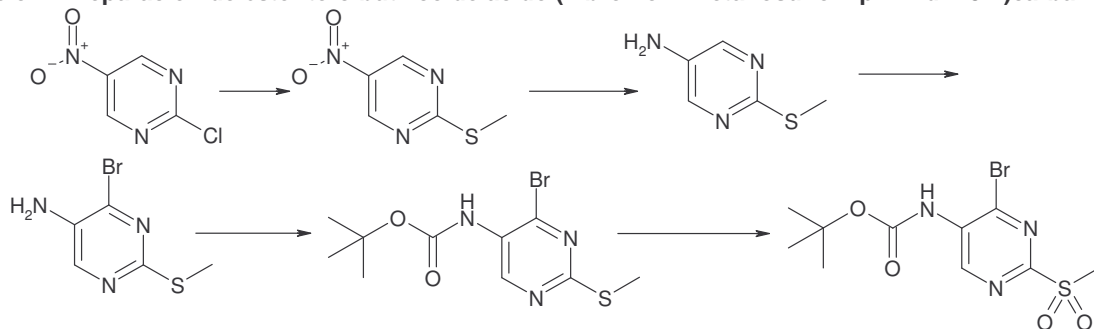
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga: éster terc-butílico de ácido 6-propanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico y éster terc-butílico de ácido 6-(propano-2-sulfonil)-4-yodopiridin-3-il)carbámico; el éster terc-butílico de ácido 6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico puede también prepararse usando este procedimiento.

Ejemplo 3: Preparación de éster terc-butílico de ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico



Una mezcla de éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (8,7 g; 22,9 mmol) y NaIO_4 (12,2 g; 57,2 mmol) se agitó a temperatura ambiente en 175 mL de acetonitrilo y 53 mL de agua durante 15 minutos. Se añadió cloruro de rutenio (III) (0,322 g; 1,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante otros 15 minutos. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (CH_2Cl_2). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía Flash para dar éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (4,5 g, 52%), éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (1,7 g, 18%) y éster terc-butílico de ácido (6-etilsulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico (1,8 g, 20%).

Ejemplo 4: Preparación de éster terc-butílico de ácido (4-bromo-2-metanosulfonilpirimidin-5-il)carbámico



Se enfrió una solución de 5 g (31,3 mmol) de 2-cloro-5-nitropirimidina en 50 mL de THF hasta 0°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 2,26 g (32,3 mmol) de tiometóxido de sodio. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se controló por LCMS, indicando la formación del producto deseado. La mezcla se diluyó con 250 mL de éter dietílico y precipitó un sólido. El sólido se eliminó por filtración y se enjuagó con diclorometano. El filtrado se concentró a vacío para proveer 5,3 g (99%) de 2-metilsulfanil-5-nitropirimidina.

A una solución de 5 g (29,2 mmol) de 2-metilsulfanil-5-nitropirimidina en 200 mL de etanol absoluto y 120 mL de ácido acético glacial se añadieron 16,31 g (292 mmol) de hierro en polvo y la mezcla se calentó en un baño de

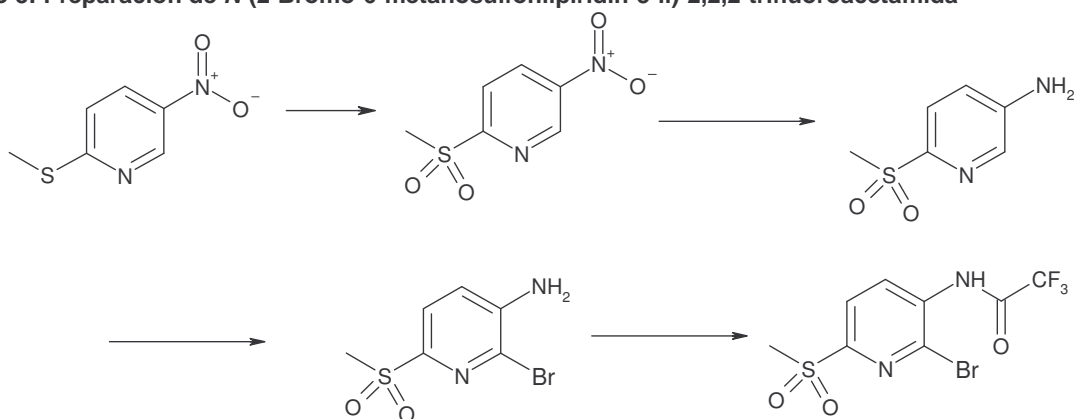
aceite que se mantuvo a 80°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con 250 mL de acetato de etilo y se filtró a través de un adyuvante de filtro CELITE®. El filtrado se lavó con dos porciones de 100 mL de agua, y el pH de la capa orgánica se ajustó añadiendo solución saturada acuosa de carbonato sódico hasta que el pH fue 8. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 2,1 g (51%) de 2-metilsulfanilpirimidin-5-ilamina.

Se enfrió una solución agitada de 2,0 g (14,2 mmol) de 2-metilsulfanilpirimidin-5-ilamina en 50 mL de diclorometano y 10 mL de metanol en un baño de hielo. Se añadieron 6,08 g (15,6 mmol) de tribromuro de benciltrimetilamonio en porciones durante un período de 10 minutos. La mezcla se agitó a 0°C durante 15 min, y después a temperatura ambiente durante 3 minutos. La mezcla se inactivó con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico hasta que el pH fue 8. La capa orgánica se separó y eliminó. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se absorbió en gel de sílice y se cromatografió sobre gel de sílice usando acetato de etilo-hexano para proporcionar 150 mg (5%) de 4-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-5-ilamina.

A una solución de 150 mg (0,68 mmol) de 4-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-5-ilamina en 1,5 mL de THF se le añadieron 1,5 mL (1,5 mmol) de solución 1N de bis(trimetilsilil)amida de sodio en THF a 0°C gota a gota. Después de agitar la solución negra durante 15 minutos, se añadió una solución de 149 mg (0,68 mmol) de dicarbonato de di-*tert*-butilo en 0,5 mL de THF. La reacción se agitó durante 90 minutos a 0°C. Se añadieron 13 mL de solución acuosa de HCl 0,2 N y 13 mL de acetato de etilo, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 250 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío para proveer 218 mg (100%) de éster *tert*-butílico de ácido (4-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-5-il)carbámico.

Una mezcla de 218 mg (0,68 mmol) de éster *tert*-butílico de ácido (4-bromo-2-metilsulfanilpirimidin-5-il)carbámico, 364 mg (1,7 mmol) de peryodato de sodio y 7 mg (0,03 mmol) de cloruro de rutenio (III) en 4 mL de acetonitrilo y 1,7 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con 50 mL de éter dietílico y se filtró sobre un adyuvante de filtro CELITE®. Se añadieron 20 mL de agua al filtrado, y la capa se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró y concentró a vacío para proporcionar 125 mg (52%) de éster *tert*-butílico de ácido (4-bromo-2-metanosulfonilpirimidin-5-il)carbámico.

Ejemplo 5: Preparación de *N*-(2-Bromo-6-metanosulfonilpiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida



A una solución de 620 mg (3,64 mmol) de 2-metilsulfanil-5-nitropiridina en 33 mL de MeCN y 9 mL de agua se le añadieron 2,34 g (10,9 mmol) de peryodato sódico seguidos de la adición de 15 mg (0,07 mmol) de cloruro de rutenio (III), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Los sólidos se filtraron y el filtrado se diluyó con 50 mL de agua, se extrajo con 150 mL de acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El sólido gris se purificó por filtración a través de una columna de sílice con DCM para proveer 693 mg (94%) de 2-metanosulfonil-5-nitropiridina.

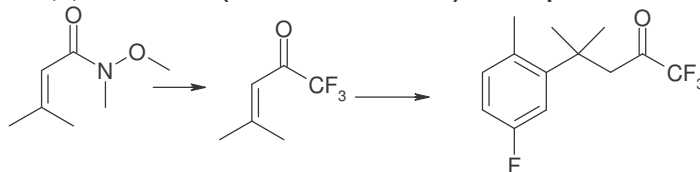
Se agitó una suspensión de 241 mg (0,34 mmol) de 20% de catalizador de Pearlman sobre carbono y 693 mg (3,43 mmol) de la 2-metanosulfonil-5-nitropiridina en 15 mL de MeOH y 3 mL de acetato de etilo bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La solución se filtró y se concentró. La mezcla bruta se purificó adicionalmente por filtración a través de una columna de sílice con acetato de etilo para proporcionar 510 mg (86%) de 6-metanosulfonilpiridin-3-ilamina.

A una solución de 510 mg (2,96 mmol) de 6-metanosulfonilpiridin-3-ilamina en 1,25 mL de AcOH se le añadieron 0,15 mL (2,96 mmol) de bromo en 0,5 mL de AcOH a temperatura ambiente gota a gota. La suspensión resultante

se agitó durante 1 hora. La reacción se convirtió cuidadosamente a una base hasta pH = 10 con NaOH 6 M. La solución se extrajo luego con dos porciones de 150 mL de diclorometano, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta indicó una mezcla 3:1 de producto:producto dibromo por RMN. Estos dos productos se separaron por cromatografía sobre sílice (hexano/EtOAc) para proporcionar 294 mg (40%) de 2-bromo-6-metanosulfonilpiridin-3-ilamina.

A una solución de 5,0 g (19,9 mmol) de 2-bromo-6-metanosulfonilpiridin-3-ilamina en 100 mL de diclorometano a temperatura ambiente se le añadieron 3,37 mL (23,9 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La reacción se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó para dar un sólido rosado. Se añadió agua y el compuesto se recogió por filtración con succión para proporcionar 6,7 g (97%) de *N*-(2-bromo-6-metanosulfonilpiridin-3-il)-2,2,2-trifluoroacetamida.

Ejemplo 6: Preparación de 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ona



Se equipó un matraz con fondo redondo de 2 cuellos y 3 L de capacidad con una varilla agitadora, se selló un cuello con una tapa de goma y el segundo cuello se equipó con un embudo cuentagotas graduado de 500 mL. El sistema se lavó con argón durante 30 minutos a través de una entrada de la aguja por el cuello inferior, mediante el embudo cuentagotas. El sistema se selló bajo un flujo lento de argón. Se añadió bromuro de 2-metil-1-propenilmagnesio (0,5 M en THF, 1220 mL, 610 mmol, 1,1 equiv.) con cánula al embudo de adición en dos alícuotas de 500 mL, seguidas de una alícuota de 220 mL y luego se lavó el embudo de adición con 50 mL de THF anhidro. Después, el sistema se sumergió en un baño de hielo a 0°C durante 1 hora. Se añadió gota a gota metoximetilamida de ácido 3-metilbut-2-enoico (86,4 g, 550 mmol, 1,0 equiv.) en 100 mL de THF, agitando durante 90 minutos. Después de completar la adición, la reacción se agitó durante otros 30 minutos. El embudo de adición se cargó con 500 mL de HCl concentrado frío. Se añadió HCl gota a gota durante un período de 30 minutos, mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15°C. Una vez completada la adición, se vertió toda la mezcla en HCl 6N (1000 mL) en agitación. La solución resultante se diluyó con 750 mL de éter dietílico y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con dos porciones de 500 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con 750 ml de HCl 1 N. Se vigiló que el pH de la capa acuosa fuese <1. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío en el evaporador rotatorio, mientras se mantenía la temperatura del baño a 20°C. Se eliminó el destilado del matraz de recolección y la eliminación del disolvente continuó hasta que no hubo más condensación. El producto fue un líquido anaranjado en el matraz de destilación (aproximadamente 47 g) que se vertió en sulfato de sodio (7,5 g). El destilado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío en el evaporador rotatorio como antes, para proporcionar otros 15 g de un líquido amarillo claro que se añadió a la primera partida. La repetición del secado del destilado y la concentración a vacío proporcionaron otros 2,6 g de líquido. La 1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ona reunida (total de 65 g, contiene 20% en peso THF, 63%) se conservó a temperatura ambiente sobre sulfato sódico.

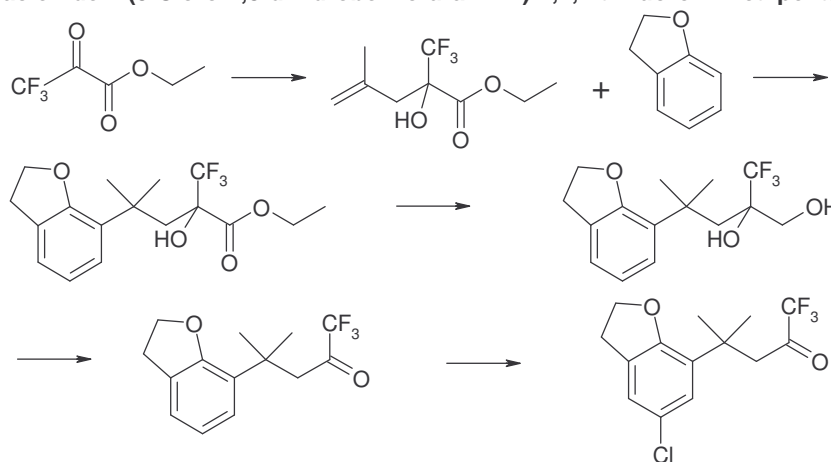
A una suspensión de 1,1,1-trifluoro-4-metilpent-3-en-2-ona (49,5 g, 0,325 mol) y yoduro de cobre (I) (61,9 g, 0,325 mol) en 700 mL de éter dietílico anhidro, a 0°C, se le añadió una solución de bromuro de 2-metil-5-fluorofenil magnesio (0,5 M en THF, 706 mL, 0,353 mol) gota a gota durante 1,5 horas. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante un total de 18 horas. La reacción se inactivó por adición de 500 mL de solución de cloruro de amonio saturado frío (NH₄Cl) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con dos porciones de 300 ml de éter dietílico. Las fracciones orgánicas reunidas se lavaron con 300 mL de solución saturada de cloruro de amonio, tres porciones de 300 mL de agua y una porción de 200 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (se eluyó con hexanos) proporcionó 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ona (68,1 g, 80%).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;
 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(3-fluoro-2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;
 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(4-fluoro-2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;
 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(5-fluoro-2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;
 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(4-Cloro-2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;
 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(5-Cloro-2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona;
 4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;

- 4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-4-metilpentan-2-ona;
 4-(5-bromo-2-metoxifenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;
 4-(5-bromo-2-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;
 5 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(4-fluoro-2-metilfenil)pentan-2-ona;
 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(2-metilfenil)pentan-2-ona;
 4-benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;
 4-(2-1,3-dioxinan-2-ilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;
 4-(2-1,3-dioxinan-2-il-3-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;
 10 4-(2-1,3-dioxinan-2-il-4-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;
 4-(2-1,3-dioxinan-2-il-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;
 4-(2-1,3-dioxinan-2-il-4-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona;
 4-(2-1,3-dioxinan-2-il-5-metilfenil)-1,1,1-trifluoro-5-metilpentan-2-ona;
 15 4-(4-cloro-2-1,3-dioxinan-2-ilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona; y
 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(2-bromo-5-fluorofenil)pentan-2-ona.

Ejemplo 7: Preparación de 4-(5-Cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona



20 Se trató una solución de trifluoropiruvato de etilo (125 g, 0,734 mol) en 2,0 L de THF con cloruro de metilalil magnesio (0,5 M en THF, 1,90 L, 0,954 mol) durante 4 horas mientras se mantenía la temperatura interna debajo de -60°C . La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante una noche, se concentró a vacío para eliminar el THF, se inactivó con 1 L de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con tres porciones de 1 L de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 100 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La destilación a vacío a 60 mmHg proporcionó 100,1 g de éster etílico de ácido 2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpent-4-enoico como un aceite claro (b.p. 97°C - 103°C , 60%).

30 Se trató una solución de éster etílico de ácido 2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpent-4-enoico (100 g, 442 mmol) y 2,3-dihidrobenzofurano (57,7 g, 480 mmol) en 500 mL de dicloroetano con AlCl_3 (87,8 g, 660 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna debajo de 10°C . La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante una noche y se inactivó con 1 L de HCl 1N frío. La mezcla luego se extrajo con tres porciones de 1 L de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con 1 L de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 1 L de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó sobre SiO_2 (éter dietílico al 10% en hexanos). El sólido resultante se recristalizó a partir de hexanos calientes para proveer 39,5 g de éster etílico de ácido 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico como un sólido blanco (26%).

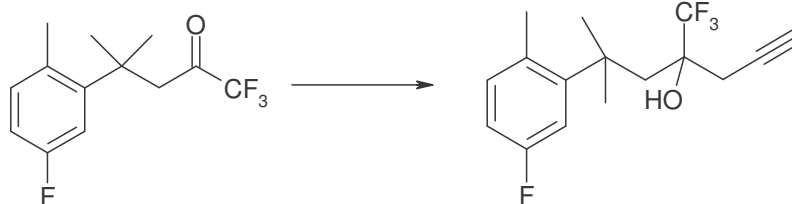
40 Se trató una suspensión de LiAlH_4 (4,52 g, 119 mmol) en 230 mL de THF con una solución de éster etílico de ácido 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-hidroxi-4-metil-2-trifluorometilpentanoico (27,5 g, 79,4 mmol) en 40 mL de THF a 0°C durante 30 minutos. Después de agitar durante una noche, la reacción se enfrió hasta 0°C , se inactivó con 3 mL de agua y se trató con 3 mL de solución de NaOH 4 M. Después de 10 minutos, la mezcla se trató con otra porción de 18 mL de agua, y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con cinco porciones de 100 mL de éter dietílico. El filtrado se concentró a vacío para dar 24,0 g de 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentano-1,2-diol en forma de un aceite (99%).

45 Se agitó una solución de 4-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-4-metil-2-trifluorometilpentano-1,2-diol (24,0 g, 78,9 mmol) y NaIO_4 (84,3 g, 394 mmol) en 360 mL de metanol a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla resultante

se filtró a través de una capa de adyuvante de filtro CELITE® y la torta del filtro se lavó con tres porciones de 100 mL de metanol. El filtrado se concentró a vacío, se sumergió en hexanos, se filtró nuevamente y se concentró a vacío para dar 21,4 g de 4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona en forma de un aceite incoloro (100%), que se usó sin purificación.

Se trató una solución de 4-(2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona (20,8 g, 76,2 mmol) en 200 mL de ácido acético con una solución de gas cloro en ácido acético (~1,19 M). La reacción se controló por ¹H-RMN. La mezcla se inactivó con 500 mL de agua y se añadió cuidadosamente bicarbonato sódico sólido (~500 g) durante 1 hora. La mezcla se vertió en 500 mL de acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de 500 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con dos porciones de 100 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para proveer 23,4 g de 4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona (100%), que se utilizó sin purificación.

Ejemplo 8: Preparación de 6-(5-Fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol

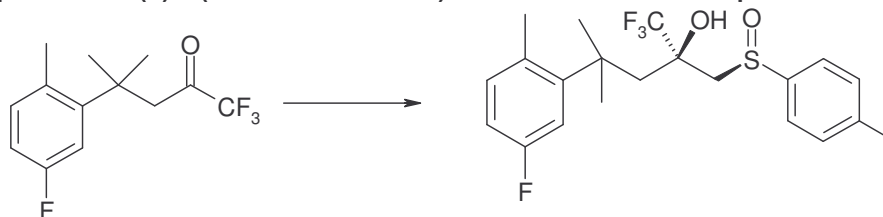


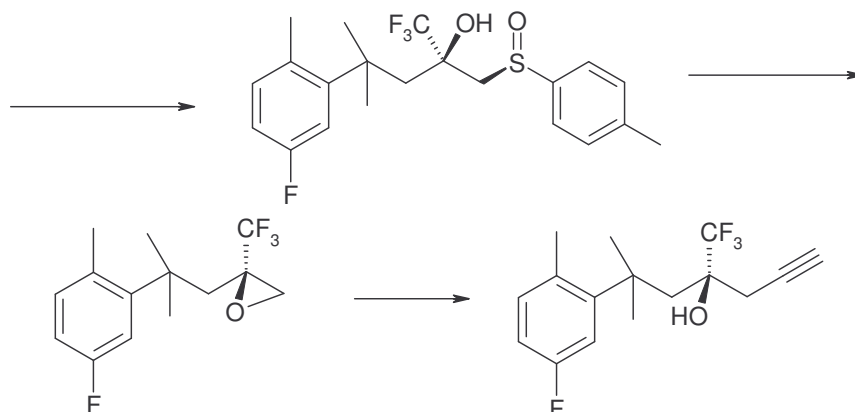
Se añadieron papel de aluminio (324 mg, 12 mmol) y cloruro mercúrico (5,0 g, 0,02 mmol) a THF (6 mL), y se agitó vigorosamente durante 1 hora. Se añadió lentamente bromuro de propargilo (1,34 mL, 80% en tolueno, 12 mmol) en 6 mL de THF, y la mezcla se calentó. Después de completar la adición, la mezcla se agitó durante 2 horas a 40°C y durante 3 horas a temperatura ambiente. La mitad de la suspensión generada se añadió con jeringa a una solución de 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ona (500 mg, 1,91 mmol) en 20 mL de éter dietílico a -78°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron lentamente agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de 10 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó para dar 6-(5-fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol (580 mg, 100%) en forma de un aceite incoloro.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

N-[1-dimetilaminometilideno]-2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzenosulfonamida;
 6-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(2-bromo-5-fluorofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(2-metoxi-5-fluorofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(2-metoxi-5-bromofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(4--2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(5--2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(2-bromofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(3-bromofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 6-(5-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol; y
 6-benzo[*b*]tiofen-7-il-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol.

Ejemplo 9: Preparación de (S)-6-(5-Fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol





5 A una suspensión de *p*-tolilsulfóxido de (*R*)-(+)-metilo (23,6 g, 153 mmol) en 200 mL de THF anhidro, a -78 °C, se le añadió solución de diisopropilamida de litio y mono(tetrahidrofurano) (LDA), 1,5 M en ciclohexano, 102 mL, 153 mmol) durante 20 minutos. La solución de color amarillo claro resultante se agitó durante otros 15 minutos. Se añadió luego 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metilpentan-2-ona (36,4 g, 139 mmol) con cánula, con la ayuda de 125 mL de THF durante 30 minutos. Después de 1,5 horas a -78 °C, la mezcla de reacción se inactivó con 600 mL de agua y se extrajo con dos porciones de 500 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (eluido con 10%-30% EtOAc/hexanos) proporcionó (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-((*R*)-tolueno-4-sulfinilmetil)pentan-2-ol (31,9 g, 55%, 99% de) y (*R*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-((*R*)-tolueno-4-sulfinilmetil)pentan-2-ol en secuencias.

15 A una suspensión de (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-((*R*)-tolueno-4-sulfinilmetil)pentan-2-ol (31,9 g, 76,6 mmol) y yoduro de sodio (34,4 g, 230 mmol) en 450 mL de acetona anhidra a -40 °C se le añadió una solución de anhídrido de ácido trifluoroacético (54,1 mL, 383 mmol) en 200 mL de acetona anhidra mediante un embudo de adición gota a gota durante 30 minutos. Se formó instantáneamente una mezcla de color pardo verdoso. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se inactivó por adición lenta de solución saturada acuosa de sulfito de sodio y se neutralizó con solución saturada acuosa de carbonato sódico. La mezcla se tornó incolora y se concentró a vacío para eliminar la mayor parte del disolvente de acetona. El material resultante se diluyó con 400 ml de agua y se extrajo con tres porciones de 400 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-*p*-tolilsulfanilmetilpentan-2-ol en forma de un aceite amarillo (31,0 g, 100%).

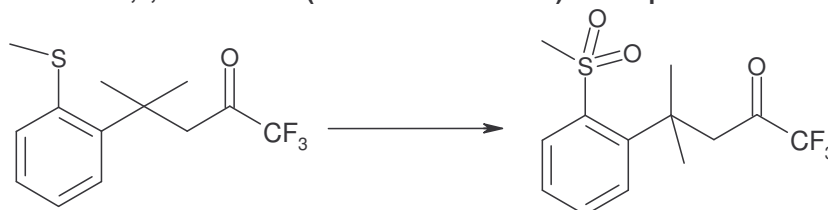
25 A una solución de (*S*)-1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenil)-4-metil-2-*p*-tolilsulfanilmetilpentan-2-ol (31,0 g, 77,0 mmol) en 200 mL de diclorometano anhidro se le añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (17,2 g, 116 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 4,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió luego una solución de carbonato de potasio (K₂CO₃, 32,1 g, 232 mmol) en 200 mL de agua. Después de 19 horas, la mezcla de reacción se vertió en 400 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con tres porciones de 400 mL de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se puede utilizar en la etapa siguiente sin reducir el rendimiento o se puede purificar por cromatografía en columna con gel de sílice (eluido con 0%-2% EtOAc/hexanos) para proporcionar (*R*)-2-[2-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano como un aceite claro (23,2 g, contiene 20% metil tolil tioéter, 87%) que se usó sin purificación adicional.

40 A una solución de (*R*)-2-[2-(5-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano (18,5 g, 67,0 mmol) en 200 mL de DMSO anhidro se le añadió trimetilsililacetiluro de litio (0,5 M en THF, 201 mL, 101 mmol). La solución parda resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió en 500 mL de agua y se extrajo con tres porciones de 500 mL de 10% acetato de etilo/hexanos. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con dos porciones de 500 mL de agua y una porción de 500 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se redisolvió en 200 mL de THF y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 67,0 mL, 67,0 mmol) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, se vertió en 150 mL de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con tres porciones de 300 mL de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 300 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna con gel de sílice (eluido con 0%-3% EtOAc/hexanos) proporcionó (*S*)-6-(5-fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol en forma de un aceite amarillo (13,2 g, 65%).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

(S)-6-(4-fluoro-2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 (S)-6-(2-metilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 (S)-6-(3-bromofenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol;
 (S)-6-(5--2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol; y
 (S)-6-(5-fluoro-2-metoxifenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol.

Ejemplo 10: Preparación de 1,1,1-Trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona

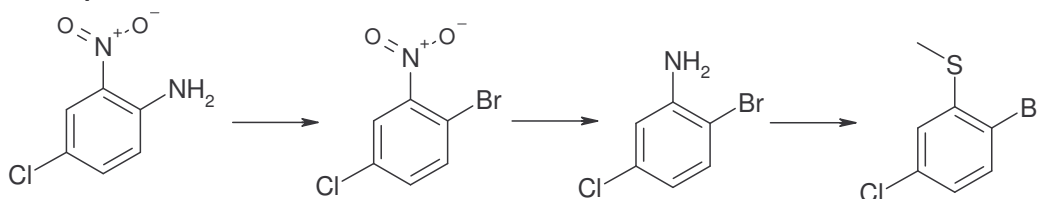


Se disolvió 1,1,1-trifluoro-4-metil-4-(2-metilsulfanilfenil)pentan-2-ona (21,0 g, 60,8 mmol) en 240 mL de acetonitrilo. Se añadieron 80 mL de agua seguidos de metaperiodato sódico (44,9 g, 210 mmol) y cloruro de rutenio (III) (0,622 g, 3,0 mmol). La reacción resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 500 mL de éter dietílico (Et₂O) y las capas se mezclaron y separaron. La capa acuosa se lavó con 500 mL de éter dietílico y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄), se decantaron y concentraron a vacío hasta un aceite anaranjado espeso. El material bruto se separó por cromatografía en columna ultrarrápida con 0-35% EtOAc/hexanos como el eluyente. Se obtuvo 1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona (16,9 g, 90%) como un aceite incoloro.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona;
 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona;
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona;
 1,1,1-trifluoro-4-(5--2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona; y
 1,1,1-trifluoro-4-(4--2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ona.

Ejemplo 11: Preparación de 1-Bromo-4-cloro-2-metilsulfanilbenceno



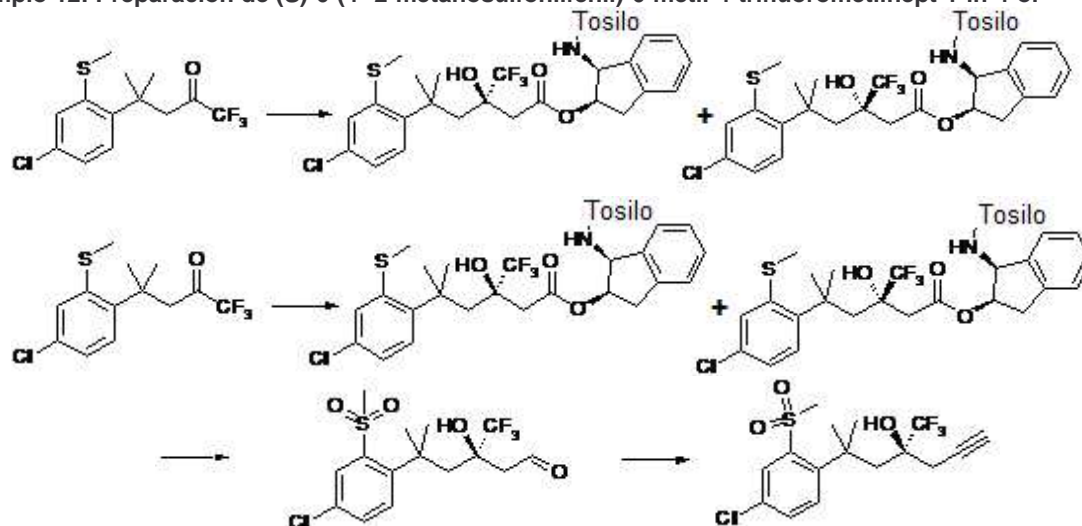
Se cargó un matraz con fondo redondo de 2 L con 188 g (0,84 mol) de bromuro de cobre (II), 900 mL de acetonitrilo anhidro y 121 g (0,70 mol) de 2-nitro-4-cloroanilina. Después de agitar durante 15 minutos, se añadieron cuidadosamente 100 mL (0,84 mol) de *tert*-butilnitrito en 5 porciones. El matraz de reacción se sumergió en un baño de agua mantenido a 60°C durante una hora más. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó el acetonitrilo a vacío, usando dos porciones de 200 mL de diclorometano como refuerzo. Se añadió 30% diclorometano en hexanos (500 mL) al residuo y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de una frita a vacío con un adyuvante de filtro CELITE® y se lavó con 100 mL más de disolvente para proveer un filtrado amarillo oscuro. El filtrado se concentró a vacío para proveer 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenceno en forma de un sólido amarillo brillante (155 g, 94%).

Se disolvió 1-bromo-4-cloro-2-nitrobenceno (140 g, 0,59 mol) en 2,5 L de MeOH con calentamiento moderado (50°C) en un baño de agua caliente. Se añadió una solución de formiato de amonio (303 g, 4,81 mol) en 500 ml de agua. Se añadió polvo de zinc (155 g, 2,36 mol) en pequeñas porciones, provocando la evolución de calor y el reflujo del disolvente. Las adiciones subsiguientes se realizaron cuidadosamente como para evitar la acumulación de exceso de zinc sin reaccionar. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un gran tapón de adyuvante de filtro CELITE®. El filtrado luego se concentró hasta que se visualizó una mezcla bifásica de aceite rojo y agua. El producto se extrajo con cinco porciones de 200 ml de éter dietílico. Las capas orgánicas se combinaron y secaron

sobre sulfato de sodio, se decantaron y se concentraron a vacío para obtener un aceite rojizo-pardo. El aceite se redisolvió en 150 mL de diclorometano/hexanos y se filtró a través de un tapón de gel de sílice. El filtrado se concentró hasta un aceite anaranjado. La adición de hexanos (200 mL) y el enfriamiento en un baño de hielo seco provocaron la precipitación de 2-bromo-5-cloroanilina en forma de un sólido amarillo pálido (92,1 g, 75%) que se recogió por filtración a vacío.

Se disolvió 2-bromo-5-cloroanilina (85,2 g, 0,41 mol) en 1 L de acetonitrilo y después se añadió dimetildisulfuro (30,0 mL, 0,33 mol). El matraz se sumergió en un baño de agua calentado hasta 60°C, se equipó con un condensador de reflujo y se añadió nitrito de *terc*-butilo (54,0, 0,45 mol) en porciones durante 15 minutos. Una vez que se completó la adición, la reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se evaporó el acetonitrilo y después se redisolvió en diclorometano y luego se concentró para eliminar el acetonitrilo remanente. El residuo se redisolvió en una cantidad mínima de diclorometano y se diluyó con hexanos hasta que se inició la precipitación. La mezcla se filtró a través de un tapón de sílice y se lavó con hexanos. El filtrado luego se concentró a vacío y se cristalizó tras enfriar. Se aisló 1-bromo-4-cloro-2-metilsulfanilbenceno (52,0 g, 53%) por filtración con succión.

Ejemplo 12: Preparación de (S)-6-(4--2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol



A una solución de éster de (1*S*,2*R*)-1-(tolueno-4-sulfonilamino)indan-2-ilo (61,1 g, 0,18 mol) en 500 mL de THF, a -70°C, se le añadió una solución 1 M de LiHMDS (407,1 mL, 0,41 mol, 1,0 M) en THF a un índice de 5 mL/min, mientras se mantenía la temperatura debajo de -65°C. La mezcla se calentó hasta -35°C y se agitó durante 40 minutos. La mezcla se enfrió nuevamente hasta -78°C y se añadió gota a gota una solución de 4-(4-cloro-2-metilsulfanilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona (50,0 g, 0,16 mol) en 500 mL de THF a un índice de 8 mL/min, mientras se mantenía la temperatura debajo de -66°C. La mezcla se agitó durante 1 hora a -35°C y luego se inactivó a través de la adición de 200 mL de solución saturada acuosa de cloruro de sodio, seguida de extracción con tres porciones de 250 mL de éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 300 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto se adhirió a sílice y se cargó a sílice en una frita de succión (3 L), eluyendo el producto puro de acuerdo con el método siguiente. Se usaron primero 4 L de 5% EtOAc/hexanos para eliminar el material de partida de cetona. El sistema disolvente se cambió a 20% EtOAc/hexanos y se eluyó el (1*S*,2*R*)-1-(tolueno-4-sulfonilamino)indan-2-il éster de ácido 5-(4-cloro-2-metilsulfanilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometilhexanoico deseado (103,0 g, 0,16 mol, 98% rendimiento de mezcla diastereomérica) en 6 L.

A una solución de éster de (1*S*,2*R*)-1-(tolueno-4-sulfonilamino)indan-2-ilo de ácido 5-(4-cloro-2-metilsulfanilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometilhexanoico (103 g, 0,16 mol) en acetonitrilo (800 mL) se le añadió agua (400 mL), provocando que la mezcla se tornara turbia. A esta suspensión se le añadió peryodato sódico (83,8 g, 0,39 mol), seguido de la adición de 20 mg (0,096 mmol) de cloruro de rutenio (III). La solución se agitó durante 18 horas y la mezcla de reacción se filtró a través de un adyuvante de filtro CELITE®. La solución se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron a través de una frita que contenía capas 50:50 de adyuvante de filtro CELITE® y sílice, y se evaporó el disolvente. Se añadieron una varilla agitadora al aceite viscoso espeso y éter dietílico (aproximadamente 1 L) agitando rápidamente, lo que provocó la precipitación de un sólido blanco (aproximadamente 75 g). Los análisis de RMN y HPLC revelaron la presencia del diastereómero deseado (1*S*,2*R*)-1-(tolueno-4-sulfonilamino)indan-2-il éster de ácido (*R*)-5-(4-cloro-2-metilsulfonilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometilhexanoico en aproximadamente 93% de. A

este material se le añadió una cantidad mínima de diclorometano, seguida de la adición de éter dietílico, lo que generó la precipitación de un sólido blanco. Esta segunda recogida resultó en material altamente enriquecido con >98,5% de (68,0 g, 63%).

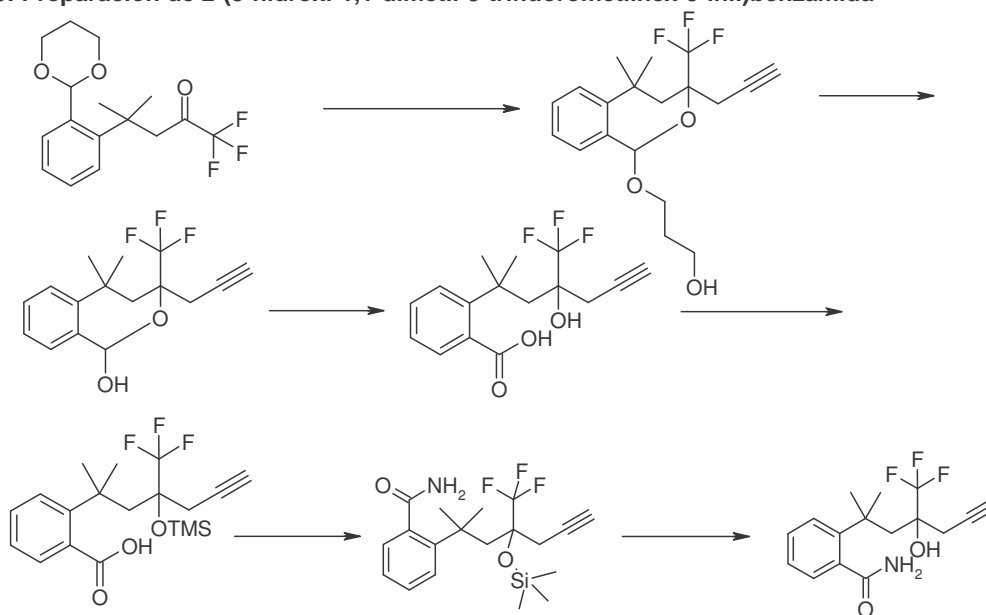
5 Se añadió LiAlH₄ (10,2 g, 0,29 mol) lentamente en porciones de 2 g a (1*S*,2*R*)-1-(tolueno-4-sulfonilamino)indan-2-il éster de ácido (*R*)-5-(4-cloro-2-metilsulfanilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometil-hexanoico (60,0 g, 0,09 mol) como una solución en THF, a 0°C, durante 30 minutos bajo un flujo de nitrógeno. Se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción luego se enfrió hasta 0°C y se inactivó por adición lenta de agua, hasta que cesó la espuma. Se añadieron 100 mL adicionales de agua seguidos de acidificación a través de la adición de HCl 1N. La fase acuosa después se lavó con dos porciones de 250 mL de 1:1 Et₂O/hexanos. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, seguida de diez porciones de 200 mL de NaOH 1N. La capa orgánica se lavó luego con salmuera y cloruro de amonio saturado acuoso, seguido de secado sobre sulfato de magnesio. El sulfato de magnesio se filtró y el filtrado se concentró a vacío para proveer un sólido bruto. El sólido se sumergió en éter dietílico (no completamente disuelto) y se añadió una porción equivalente de hexanos, lo que generó la precipitación de (*R*)-5-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-5-metil-3-trifluorometilhexano-1,3-diol (27,6 g, 81%) en forma de un sólido blanco.

20 Se disolvió (*R*)-5-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-5-metil-3-trifluorometilhexano-1,3-diol (27,6 g, 0,07 mol) en cloruro de metileno (400 mL) con calentamiento leve (50°C). Se añadió peryodinano Dess-Martin (33,1 g, 0,08 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se concentró a vacío, se diluyó con 300 mL de éter dietílico y se filtró a través de un tapón de adyuvante de filtro CELITE®. La capa orgánica se lavó con seis porciones de 100 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico seguidas de salmuera y secado sobre sulfato de magnesio. La solución se filtró a través de un adyuvante de filtro CELITE® y el disolvente se evaporó para dar un aceite viscoso. El aceite se disolvió en 30% Et₂O/hexanos y se pasó a través de un tapón de sílice. La evaporación del eluyente proporcionó (*R*)-5-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometil-hexanal en forma de un aceite viscoso (23,8 g, 87%).

30 A una solución agitada de éster dimetílico de ácido (1-diazo-2-oxopropil)fosfónico (12,5 g, 0,065 mol) y (*R*)-5-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-3-hidroxi-5-metil-3-trifluorometilhexanal (20,5 g, 0,054 mol), en 150 mL de MeOH seco, se le añadió carbonato de potasio (13,8 g, 0,100 mol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y el disolvente se evaporó a vacío. El material bruto se eluyó a través de un tapón de sílice, usando 20-25% éter dietílico/hexanos para proveer (*S*)-6-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol (18,5 g, 89%).

35

Ejemplo 13: Preparación de 2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida



40 Se cargó un matraz con aluminio (4,1 g de papel de aluminio cortado en piezas de 50 mg, 152 mmol) y cloruro mercúrico (0,27 g, 1 mmol). El matraz se selló con una tapa, se lavó con argón y se añadió THF anhidro (300 mL). Se añadió bromuro de propargilo (80% en tolueno, 16,9 mL, 152 mmol) con jeringa lentamente, y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a 23°C, luego se calentó hasta 55°C-60°C y se agitó durante 2 horas más. Se

cargó un segundo matraz con una mezcla inseparable 1:2 de la 4-(2-[1,3]dioxan-2-ilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona y 2-fenil [1,3] dioxano (15,5 g). Se añadió THF anhidro (150 mL) y la solución se enfrió hasta -78°C. La solución de propargil aluminio se transfirió a la solución de cetona con cánula. La solución resultante se dejó calentar hasta 23°C durante un período de 75 minutos, luego se agitó durante una noche. La reacción se inactivó vertiéndose cuidadosamente a una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (500 mL). La mezcla se diluyó con 500 mL de éter dietílico y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con éter dietílico (250 mL) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para proporcionar 3-(5,5-dimetil-3-prop-2-inil-3-trifluorometil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-iloxi)propan-1-ol en forma de un aceite anaranjado (15,0 g) que se usó sin purificación adicional.

Se trató una solución de 3-(5,5-dimetil-3-prop-2-inil-3-trifluorometil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-iloxi)propan-1-ol (15,0 g) en THF (150 mL) con HCL acuoso 1M (75 mL) y se calentó a 40°C durante 16 horas. Los volátiles se eliminaron luego a vacío y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL), se lavó con dos porciones de 100 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (300 g SiO₂, hexanos a 4:1 hexanos:EtOAc) para dar 5,5-dimetil-3-prop-2-inil-3-trifluorometil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-ol (5.75 g, 46%) en forma de una mezcla 1:1 de lactol y aldehído por RMN. Se usó la mezcla en la siguiente transformación sin purificación adicional.

A una solución de 5,5-dimetil-3-prop-2-inil-3-trifluorometil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c] oxepin-1-ol (2,50 g, 8,38 mmol) en *tert*-BuOH (75 mL) se le añadió una solución 2,0 M de 2-metil-2-buteno en THF (58 mL, 117 mmol). A esta solución se le añadieron una solución de clorito de sodio (4,74 g, 42,0 mmol) y fosfato de hidrógeno sódico (11,57 g, 84,0 mmol) en agua (37,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas, luego se eliminaron los volátiles a vacío. La mezcla acuosa se acidificó luego hasta pH = 1 con HCl acuoso 1M, se extrajo con 300 mL de acetato de etilo, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g SiO₂, hexanos a 1:1 hexanos:EtOAc) para dar ácido 2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzoico (2,30 g, 87%). MS (ES⁺) m/z 315 [M+H]⁺.

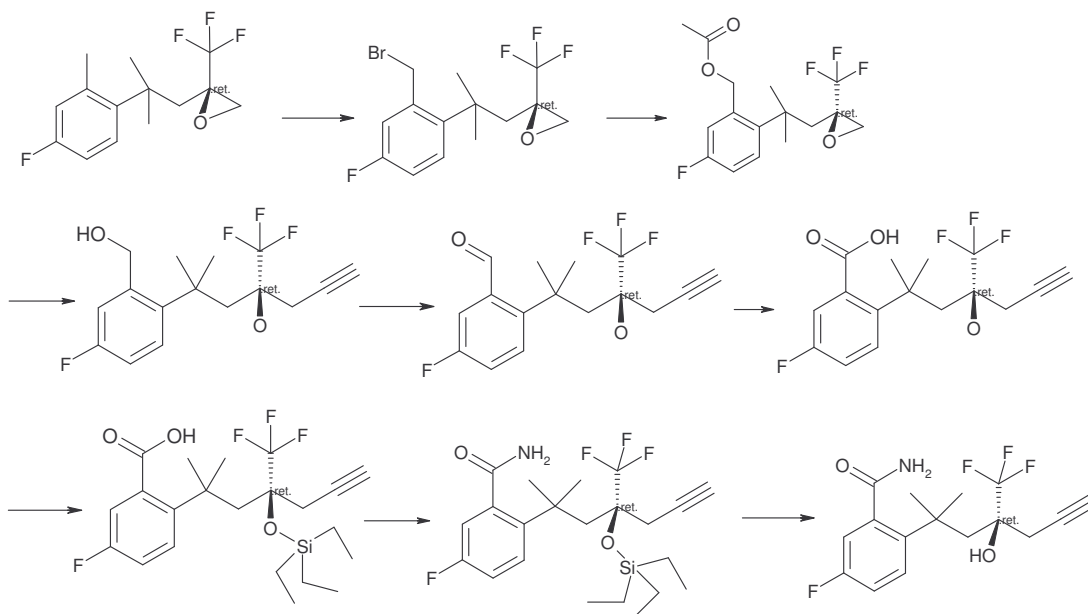
A una solución de ácido 2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzoico (345 mg, 1,10 mmol) e imidazol (374 mg, 5,49 mmol) en 1 mL de DMF se le añadió clorotrimetilsilano (0,42 mL, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, luego se diluyó con 75 mL de éter dietílico, se lavó con dos porciones de 50 mL de HCl acuoso 1M, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar ácido 2-(1,1-dimetil-3-trifluorometil-3-trimetilsilaniloxi-hex-5-inil)benzoico (424 mg, 100%). MS (ES⁺) m/z 387 [M+H]⁺.

A una solución de ácido 2-(1,1-dimetil-3-trifluorometil-3-trimetilsilaniloxihex-5-inil)benzoico (246 mg, 0,64 mmol) en 5 mL de diclorometano se le añadió piridina (77 µL, 0,96 mmol) seguida de cloruro de tionilo (56 µL, 0,76 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos, luego se eliminaron los volátiles a vacío. El cloruro de ácido bruto se trató con amoníaco 7 M en 5,0 mL de MeOH. La mezcla se agitó durante 15 minutos, luego se diluyó con 75 mL de EtOAc, se lavó con dos porciones de 25 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La purificación del bruto por cromatografía ultrarrápida (12g SiO₂, hexanos a 1:1 hexanos:EtOAc) proporcionó 2-(1,1-dimetil-3-trifluorometil-3-trimetilsilaniloxihex-5-inil)benzamida en forma de un sólido amarillo pálido (108 mg, 44%). MS (ES⁺) m/z 386 [M+H]⁺.

Se trató 2-(1,1-dimetil-3-trifluorometil-3-trimetilsilaniloxihex-5-inil)benzamida (108 mg, 0,28 mmol) con una solución 1M de TBAF en 3 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, luego se diluyó con 50 mL de acetato de etilo, se lavó con 25 mL de HCl acuoso 1 M, dos porciones de 25 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. El bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g SiO₂, hexanos a 1:1 hexanos:EtOAc) para dar 2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida en forma de un sólido blanco (82 mg, 93%). MS (ES⁺) m/z 314 [M+H]⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:
 3-fluoro-2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida;
 4-fluoro-2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida;
 5-fluoro-2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida;
 2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)-4-metilbenzamida;
 2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)-5-metilbenzamida; y
 4-2-(3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida.

Ejemplo 14: Preparación de 5-Fluoro-2-((S)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida



- 5 A una solución de 17,7 g de (*R*)-2-[2-(4-fluoro-2-metilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano (0,064 mol) en 250 mL de CCl₄ se le añadieron 14,8 g (0,083 mol) de NBS seguidos de 1,5 g (0,006 mol) de peróxido de benzoílo, y se calentó hasta 80°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 1800 mL de hexanos, se filtró a través de una capa de adyuvante de filtro CELITE® y se concentró a vacío. La mezcla bruta se cromatografió sobre gel de sílice, usando 0-5% acetato de etilo/hexanos para proporcionar 24 g (69%) de (*R*)-2-[2-(2-bromometil-4-fluorofenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano.
- 10 A 48 g (0,087 mol) de (*R*)-2-[2-(2-bromometil-4-fluorofenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano en 1,3 L de DMF se le añadieron 36 g de acetato sódico (0,439 mol). La mezcla se calentó a 45 °C durante 3 horas. La mezcla luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 1,3 L de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con 1800 mL de éter dietílico. La fase acuosa se filtró para eliminar un residuo sólido. El sólido se lavó con 1,3 L de éter dietílico. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con 2 L de salmuera y se separaron. La fase acuosa se extrajo con 1800 ml de éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se cromatografió sobre gel de sílice, usando 0-5% acetato de etilo/hexanos para proveer 74,2 g (83%) de éster 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]-5-fluorobencílico de ácido acético.
- 15
- 20 A 19,1 g (0,057 mol) de éster 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]-5-fluorobencílico de ácido acético en 450 mL de DMSO, a 15°C, se le añadieron 481 mL (0,240 mol) de trimetilsililacetiluro de litio (0,5 M en THF). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla después se enfrió hasta 0°C y se añadieron 300 mL de NaOH 3N, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se neutralizó por adición de 400 ml de HCl 3 N. La fase orgánica se eliminó y las capas acuosas se extrajeron cuatro veces con éter dietílico. Las fases orgánicas se lavaron con 300 ml de agua y 300 ml de salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. La mezcla bruta se cromatografió sobre gel de sílice, usando 10-12% acetato de etilo/hexanos para proveer 15 g (83%) de (*S*)-6-(4-fluoro-2-hidroximetilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol.
- 25
- 30 A una solución de 15 g (0,040 mol) de (*S*)-6-(4-fluoro-2-hidroximetilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol en 150 mL de DCM, a 0°C, se le añadieron 21,3 mL de DMSO y 21,2 mL de trietilamina. La reacción se enfrió hasta 0°C, después se añadieron 19,1 g (0,12 mol) de Pyr-SO₃. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La reacción luego se inactivó con 500 mL de agua, se acidificó con HCl 1 N hasta pH = 2, y se separó la capa orgánica. Las fases acuosas se extrajeron luego con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 5-fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzaldehído en forma de un aceite amarillo espeso.
- 35
- 40 A una solución de 15 g (0,031 mol) de 5-fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzaldehído en 240 mL de *tert*-BuOH se le añadió una solución de 62 mL (0,124 mol) de 2-metil-2-buten-1-ol en THF (2 M). A esta solución se le añadieron una solución de 17,5 g de clorito sódico (0,150 mol) y 42,8 g de fosfato de hidrógeno sódico (0,138 mol) en agua. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. Los volátiles se eliminaron a vacío. La mezcla acuosa se acidificó luego hasta pH = 1 con HCl 1M, se extrajo con 1200 mL de acetato de etilo, se secó

sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se cromatografió sobre gel de sílice, usando 10-100% acetato de etilo/hexanos para proporcionar 10,6 g (103%) de ácido 5-fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzoico.

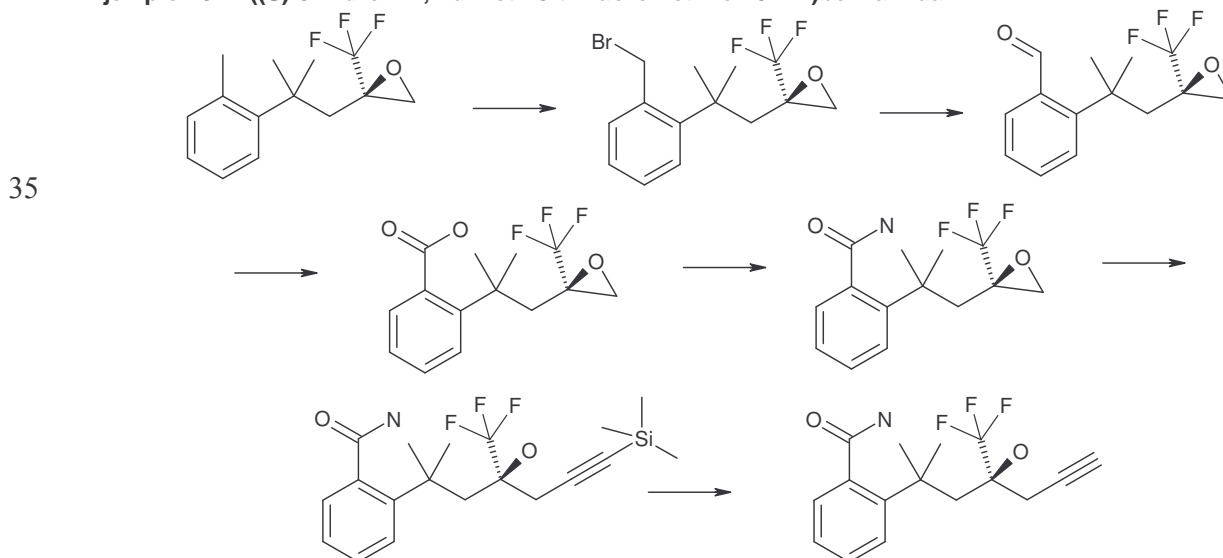
5 A una solución de 10,6 g (0,032 mol) de ácido 5-fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzoico y 17,8 g (0,026 mol) de imidazol en 70 mL de DMF se le añadieron 75,6 mL (0,45 mol) de TESCOI. La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 días. Los volátiles se eliminaron a vacío, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10°C con un baño de hielo y se añadió 1 L de HCl 1 N. Se eliminó el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se añadieron 200 mL de HCl 1 N y se agitó durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar ácido 2-((*S*)-1,1-dimetil-3-trietilsilaniloxi-3-trifluorometilhex-5-inil)-5-fluorobenzoico.

15 A una solución de 14,2 g de ácido 2-((*S*)-1,1-dimetil-3-trietilsilaniloxi-3-trifluorometilhex-5-inil)-5-fluorobenzoico (0,030 mol) en 400 mL de DCM se le añadieron 4,6 mL de piridina (0,057 mol) seguidos de 3,3 mL de cloruro de tionilo (0,045 mol). La reacción se agitó durante 25 minutos, luego se llevó a la etapa siguiente. El cloruro de ácido bruto se transfirió con cánula a un matraz que contenía amoniaco (7 M en MeOH, 185 mL, 1,30 mol). La mezcla se agitó durante 40 minutos, luego se inactivó con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico. La mezcla luego se diluyó con 20 mL de acetato de etilo, se lavó con dos porciones de 100 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. La mezcla bruta se cromatografió sobre gel de sílice, usando 0-50% acetato de etilo/hexanos para proporcionar 7,1 g (50%) de 2-((*S*)-1,1-dimetil-3-trietilsilaniloxi-3-trifluorometilhex-5-inil)-5-fluorobenzamida.

25 A una solución de 7,1 g de 2-((*S*)-1,1-dimetil-3-trietilsilaniloxi-3-trifluorometilhex-5-inil)-5-fluorobenzamida (15,7 mmol) en 80 mL de MeOH se le añadieron 400 mL de HCl (4 N en dioxano, 1,6 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se concentraron a vacío y se añadieron 500 mL de agua. La mezcla de reacción se extrajo luego con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 5,2 g (100%) de 5-fluoro-2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida.

30 El siguiente compuesto se preparó de manera análoga: 2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida.

Ejemplo 15: 2-((*S*)-3-Hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida



40 A una solución agitada de (*R*)-2-[2-(2-metilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano (37 g, 0,143 mmol) en 500 mL de CCl₄ anhidro a temperatura ambiente se le añadió *N*-bromosuccinimida (26 g, 0,146 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y el matraz de reacción se irradió con una luz UV (500 W) durante 1 hora. La mezcla de reacción, después de enfriar hasta temperatura ambiente normal, se lavó con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico seguida de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a vacío para dar (*R*)-2-[2-(2-bromometilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano en forma de un aceite amarillo liviano (46,6 g, 81%; ~85% puro) que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

45

A una solución agitada de (*R*)-2-[2-(2-bromometilfenil)-2-metilpropil]-2-trifluorometiloxirano (46,6 g, 0,138 mol) en 300 mL de DMSO se le añadió bicarbonato sódico (24 g, 0,285 mol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente normal, se diluyó con 1200 mL de solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con cuatro porciones de 250 mL de éter dietílico. Los extractos de éter dietílico combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (400 g) eluyendo con 0-15% acetato de etilo en hexanos y se mezclaron las fracciones correspondientes al pico mayor, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzaldehído en forma de un aceite amarillo liviano (20 g, 62%).

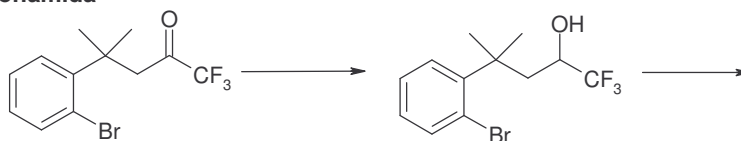
A una solución agitada, enfriada con hielo en acetonitrilo (250 mL), de 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzaldehído (20 g, 73,5 mmol) se le añadió una solución de clorito de sodio (7,4 g, 73,5 mmol en 100 mL de agua) seguida inmediatamente de una solución de ácido sulfámico (7,13 g, 73,5 mmol en 100 mL de agua). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción enfriada con hielo se trató con 500 mL de salmuera y se extrajo con tres porciones de 300 mL de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a vacío para dar ácido 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzoico en forma de un aceite espeso incoloro (18 g, 85%).

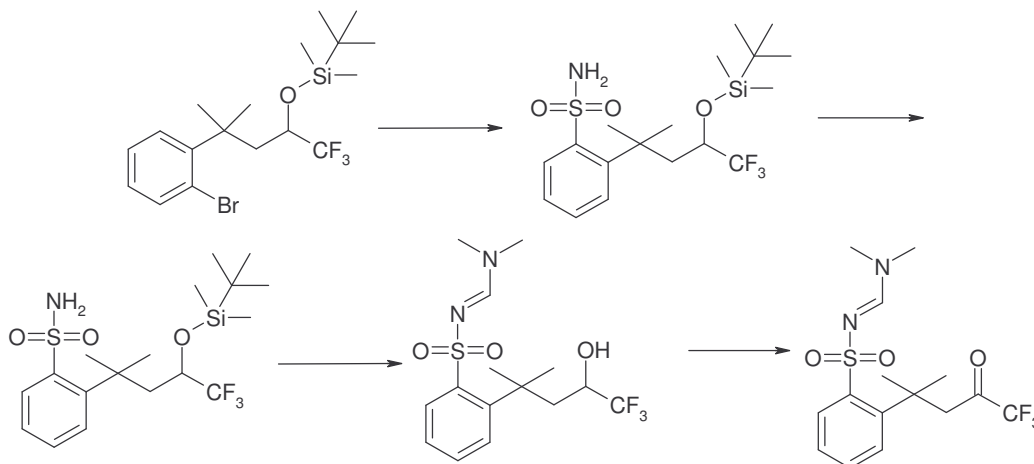
A una solución agitada, enfriada con hielo en DMF (60 mL) del ácido 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzoico (8,5 g, ~80%, 23,6 mmol) se le añadió trietilamina (6,6 mL, 47,2 mmol) y, después de 2-3 minutos, TBTU (8,3 g, 26 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió solución de hidróxido de amonio (7 mL, 98 mmol) y se agitó durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 500 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo tres veces con porciones de 200 mL de diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a vacío para dar 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzamida en forma de un aceite espeso incoloro que se solidificó en reposo (6,0 g, 90%).

A una solución agitada, enfriada con hielo de (trimetilsilil)acetileno (72,6 mL, 514 mmol) en 500 mL de éter dimetílico de etilenglicol se le añadió *n*-butil-litio (185 mL de solución 2,5 M en hexanos, 462 mmol). La mezcla de reacción, que se transformó de incolora a una solución amarillenta, se agitó durante 50 minutos para dar una solución de 462 mmol de (trimetilsilil)acetiluro de litio. Se enfrió una solución agitada de 2-[1,1-dimetil-2-((*R*)-2-trifluorometiloxiranil)etil]benzamida (26,5 g, 92,3 mmol) en éter dimetílico de etilenglicol (250 mL) hasta -30 °C. Se añadió dibutilmagnesio (50,8 mL de una solución 1 M en heptano, 50,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se añadió la solución anterior de (trimetilsilil) acetiluro de litio y se siguió agitando a -20 °C. Después de 5 minutos, se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y 15 minutos. La reacción se inactivó con 600 mL de solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con cuatro porciones de 250 mL de acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con dos porciones de 250 mL de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 2-((*R*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometil-6-trimetilsilanilhex-5-inil)benzamida en forma de un aceite amarronado (27 g).

A una solución agitada, enfriada con hielo en THF (100 mL), de 2-((*R*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometil-6-trimetilsilanilhex-5-inil)benzamida (17,8 g, 46,2 mmol) se le añadió fluoruro de *n*-tetrabutilamonio (51 mL de una solución 1 M en THF, 51 mmol) gota a gota mediante un embudo de adición. Después de 30 minutos, la reacción se inactivó con 200 mL de HCl 1 M y se diluyó más con salmuera. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se redisolvió en diclorometano y se evaporó el disolvente. El residuo luego se disolvió en 30 mL de éter dietílico y se trituró con hexanos. El sólido precipitado se filtró. El filtrado se recogió y el disolvente se evaporó, y el residuo se trató con éter dietílico/hexanos como antes para obtener más precipitado sólido. Los sólidos se combinaron y secaron a vacío para dar 2-((*S*)-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-trifluorometilhex-5-inil)benzamida (10 g, 33% en dos etapas). Este material se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 16: Preparación de *N*-[1-Dimetilaminometilideno]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-oxobutil)benzenosulfonamida





5 A un matraz con fondo redondo se le añadió 4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ona (3,0 g, 9,7 mmol) en 70 mL de MeOH y 70 mL de THF a 0°C, seguido de adición lenta de NaBH₄ (1,1 g, 29,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se concentró a vacío. El residuo se diluyó con 1000 mL de acetato de etilo, se lavó con 200 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 200 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con 0-20% EtOAc/hexanos para proveer 1,76 g (58%) de 4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol.

10 A un matraz de fondo redondo se le añadió 4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol (1,76 g, 5,66 mmol) en 30 mL de THF seco, a 0°C en atmósfera de nitrógeno, seguido de adición gota a gota de una solución de diisopropilamina de litio 2 M en THF (5,7 mL, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (4,26 g, 28,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción luego se concentró, se diluyó con 500 mL de acetato de etilo y se lavó con 100 mL de solución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica se separó, se lavó con 100 ml de agua, 100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con hexano para proporcionar 875 mg (36%) de [3-(2-bromofenil)-3-metil-1-trifluorometilbutoxi]-*tert*-butildimetilsilano.

20 A un matraz de fondo redondo se le añadió [3-(2-bromofenil)-3-metil-1-trifluorometilbutoxi]-*tert*-butildimetilsilano (853 mg, 2,00 mmol) en 20 mL de THF seco en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, seguida de adición de una solución de *n*-butil-litio 1,6 M en hexano (1,4 mL, 2,24 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos, seguida de burbujeo de gas dióxido de azufre en la solución de reacción durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó de -40°C a -20°C y se agitó durante 45 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió cloruro de sulfurilo (0,24 mL, 3 mmol). La mezcla de reacción pasó de turbia a clara después de esta adición, y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó y el residuo resultante se disolvió en 15 mL de THF seco, seguido de adición de 15 mL de amoníaco 7 M en metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró luego a vacío. La mezcla bruta se diluyó con 500 mL de acetato de etilo, se lavó con 100 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico, 100 mL de agua y 100 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar 750 mg (88%) de 2-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida. MS (ES⁺) m/z 426 [M+H]⁺.

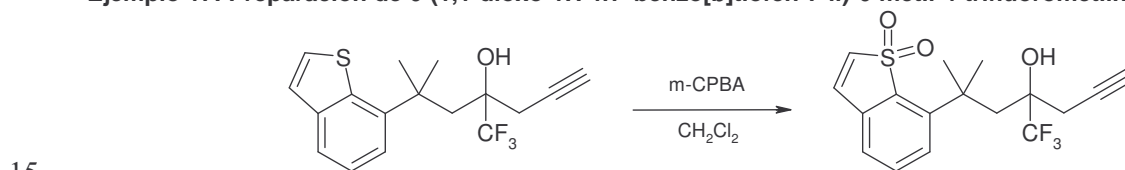
35 A un matraz de fondo redondo se le añadió 2-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida (750 mg, 1,76 mmol) en 25 mL de diclorometano seco, seguida de la adición de *N,N*-dimetilformamida dimetil acetal (420 mg, 3,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró en alto vacío para proporcionar 820 mg (100%) de 2-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetilbutil]-*N*-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida. MS (ES⁺) m/z 481 [M+H]⁺.

40 A un matraz de fondo redondo se le añadió 2-[3-(*tert*-butildimetilsilaniloxy)-4,4,4-trifluoro-1,1-dimetilbutil]-*N*-[1-dimetilaminometilideno]bencenosulfonamida (820 mg, 1,76 mmol) en 15 mL de THF seco, seguida de la adición de una solución 1M de TBAF en THF (1,76 mL, 1,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, se inactivó con 100 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con 250 ml de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía ultrarrápida. La

columna se eluyó con 0-40% EtOAc/hexanos para proporcionar 381 mg (59%) de *N*-[1-dimetilaminometilideno]-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil)benzenosulfonamida. MS (ES⁺) *m/z* 367 [M+H]⁺.

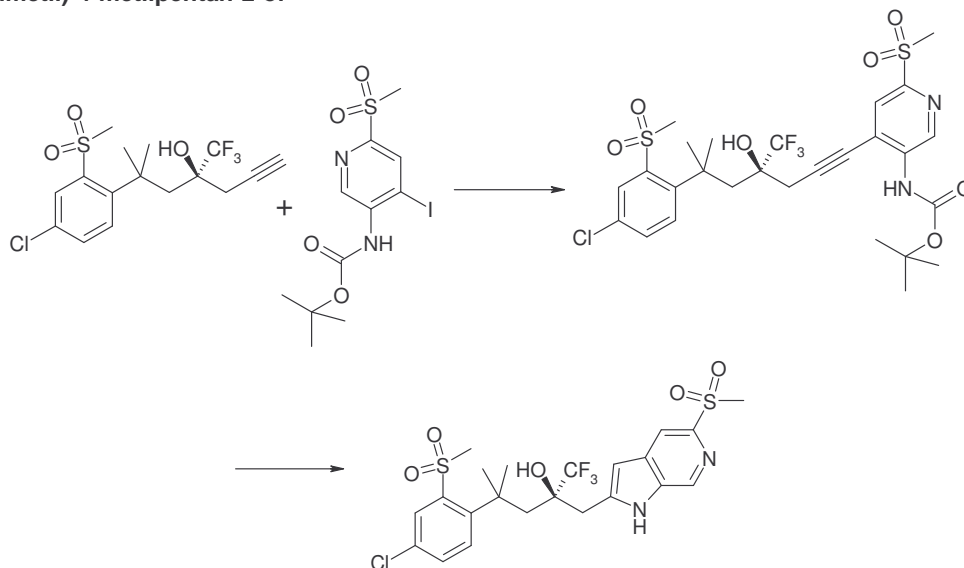
5 A un matraz de fondo redondo se le añadió *N*-[1-dimetilaminometilideno]-2-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil)benzenosulfonamida (367 mg, 1,00 mmol) en 25 mL de diclorometano seco, seguida de la adición de peryodinano de Dess-Martin (600 mg, 1,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactivó con 50 mL de solución saturada acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con 250 mL de acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con 50 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. Se añadió diclorometano al residuo y el sólido que no se disolvió en diclorometano se filtró. Las
10 aguas madres luego se concentraron a vacío y la mezcla bruta se purificó por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con 0-40% EtOAc/hexanos para proporcionar 345 mg (95%) de *N*-[1-dimetilaminometilideno]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-oxobutil)benzenosulfonamida. MS (ES⁺) *m/z* 365 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: Preparación de 6-(1,1-dioxo-1*H*-1λ⁶-benzo[*b*]tiofen-7-il)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol



A una solución de 150 mg (0,47 mmol) de 6-benzo[*b*]tiofen-7-il-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol en 15 mL de diclorometano se le añadieron 280 mg (~ 1,2 mmol) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se vertió en 30 mL de solución acuosa de NaOH 1N y se extrajo con dos porciones de 30 mL de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El 6-(1,1-dioxo-1*H*-1λ⁶-benzo[*b*]tiofen-7-il)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol bruto se utilizó sin purificación adicional.

25 **Ejemplo 18: Preparación de (*R*)-4-(4--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol**



A una solución de (*S*)-6-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-6-metil-4-trifluorometilhept-1-in-4-ol (15,6 g, 40,8 mmol), trietilamina (23,0 mL, 165 mmol) y éster terc-butílico de ácido (4-yodo-6-metanosulfonilpiridin-3-il)carbámico (18,0 g, 45,2 mmol), en 150 mL de DMF, se le añadieron CuI (1,6 g, 8,4 mmol) y Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3,0 g, 4,3 mmol) como una partida sólida mixta. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, causando que el color cambie a rojo profundo. Se añadieron solución saturada acuosa de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas reunidas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un adyuvante de filtro CELITE® y se evaporaron. El material bruto se separó por
30 cromatografía en columna ultrarrápida, usando un gradiente de 0-75% EtOAc/hexanos. La evaporación del disolvente proporcionó una espuma blanquecina como el éster terc-butílico de ácido {4-[(*S*)-6-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-4-hidroxi-6-metil-4-trifluorometilhept-1-inil]-6-metanosulfonilpiridin-3-il}carbámico puro (18,1 g, 68%).

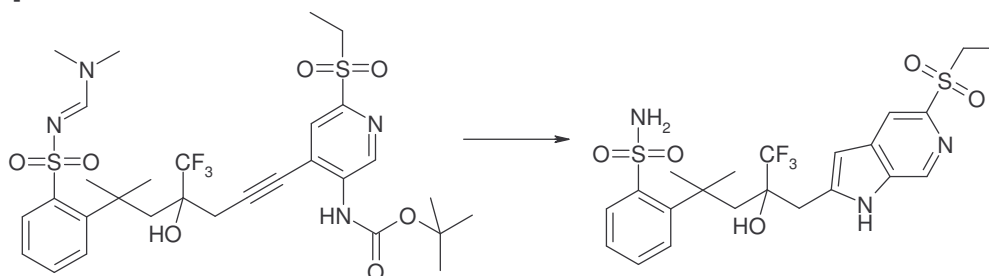
A una solución del éster terc-butílico de ácido {4-[(*S*)-6-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-4-hidroxi-6-metil-4-trifluorometilhept-1-inil]-6-metanosulfonilpiridin-3-il}carbámico (18,3 g, 28,0 mmol) en 200 mL de metanol se le añadió DBU (12,5 mL, 84,0 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 1,5 horas. La reacción se añadió a una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, causando la precipitación de un sólido blanco que se recogió por filtración a vacío. El sólido se lavó con agua y, después de secar a vacío durante 30 minutos, se suspendió en 50 mL de éter dietílico frío, luego se filtró a vacío nuevamente y se lavó con 50 mL de éter dietílico frío. El sólido incoloro se secó sobre el papel de filtro bajo succión para proveer (*R*)-4-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol (15,4 g, 99%).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente:

(*R*)-4-(5--2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 (*R*)-4-(5--2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;
 (*R*)-4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
 2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 4-(5--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 4-(4--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 4-(4--2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;
 2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 4-benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
 4-(1,1-dioxo-1*H*-1 λ^6 -benzo[*b*]tiofen-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 5-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;
 4-(1,1-dioxo-1*H*-1 λ^6 -benzo[*b*]tiofen-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;
 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;
 4-(5--2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 4-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 4-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 5-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil]benzamida;
 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil]benzamida;
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

- 4-(5-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 5-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 5-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 4-(2-bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 4-(2-bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 (*R*)-4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 4-(5-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 5-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida; y
 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(2-metanosulfonil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

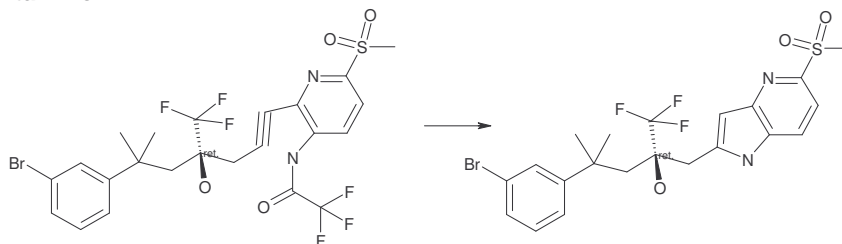
Ejemplo 19: Preparación de 2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida



- A un vial se le añadió éster terc-butílico de ácido {4-[6-(2-[[1-dimetilaminometilideno]sulfamoil]fenil)-4-hidroxi-6-metil-4-trifluorometilhept-1-inil]-6-etanosulfonilpiridin-3-il}carbámico (48 mg, 0,07 mmol) en 3 mL de metanol, seguido de la adición de DBU (106 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 90 minutos. A la reacción se le añadieron 0,5 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a 70° C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta por cromatografía ultrarrápida. La columna se eluyó con 0-5% MeOH/CH₂Cl₂ para proporcionar 18 mg (48%) de 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida.
 MS (ES⁺) m/z 534 [M+H]⁺.

- El siguiente compuesto se preparó de manera análoga: 2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida.

Ejemplo 20: Preparación de (*R*)-4-(3-Bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol



- Se disolvió *N*-{2-[(*S*)-6-(3-bromofenil)-4-hidroxi-6-metil-4-trifluorometilhept-1-inil]-6-metanosulfonilpiridin-3-il}-2,2,2-trifluoroacetamida (351 mg, 0,57 mmol) en 3,4 mL de DMSO y se añadió tetrametilguanidina (0,43 mL, 3,42 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 7 horas. Luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada acuosa de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente 0-8 % MeOH en DCM). El producto se purificó además por cristalización (DCM) para dar (*R*)-4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol en forma de un sólido blanco (181 mg, 61%).

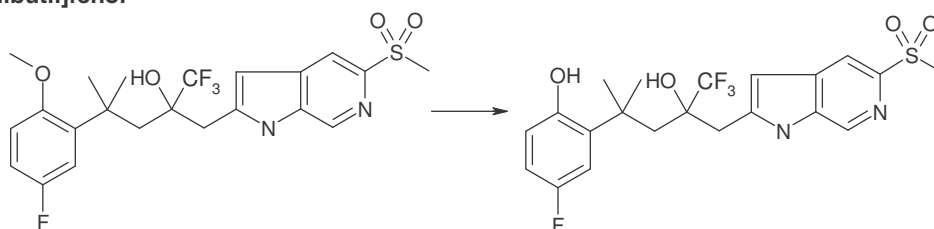
Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

- 4-(5-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

5-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida; 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida; y 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

Ejemplo 21: Preparación de 4-Fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol



Se disolvió 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol (179 mg, 0,37 mmol) en 10 mL de diclorometano. Se añadieron 3,7 mL de una solución 1 M de tribromuro de sodio (3,7 mmol) en diclorometano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente normal durante una noche. Después de la adición gota a gota de MeOH (1 mL) a 0°C, se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (NaHCO₃). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con cuatro porciones de 10 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró. La cromatografía ultrarrápida del residuo proporcionó 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol en forma de un sólido blanco.

El siguiente compuesto se preparó de manera análoga: 4-bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol.

Ejemplo 22: Síntesis de cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida

Los cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida utilizados en la síntesis se generaron inicialmente a partir de metil isobutil cetona (MIBK). Se añadió una mezcla de 10 mg (0,0194 mmol) de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida en 400 µL de metanol y 0,0194 mmol de ácido fosfórico en 158,5 µL de THF a un vial en una placa maestra de alto rendimiento SYMYX. Después de eliminar el metanol y el THF de la placa maestra, se añadieron 800 µL de MIBK. La mezcla de MIBK se agitó a 65°C durante 2 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente por 2 horas y se siguió agitando a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida se produjeron a partir de las mezclas de MIBK y se usaron en la siguiente síntesis como cristales iniciadores en los Ejemplos 23 y 24.

Ejemplo 23: Síntesis de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida usando 2-butanona/heptano

Aproximadamente 15 g de la forma solvato de ácido acético de la base libre de (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida (82,4% en peso de la base libre, KF=0,42%) se disuelven en 90 mL de 2-butanona a 60°C. La solución resultante se filtra y se combina con el enjuague del filtro de 30 mL de 2-butanona para dar una solución clara a 50°C. A la solución a 50°C se añaden aproximadamente 3,05 g de 85% en peso de ácido fosfórico acuoso (H₃PO₄, 1,05 equiv.). Se añaden lentamente a la solución aproximadamente 20 mL a 30 mL de heptano, mientras la solución permanece clara. Luego se añaden a la solución aproximadamente 15 mg de los iniciadores cristalinos de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida, por ejemplo, preparados mediante el procedimiento del Ejemplo 22, tras lo cual se inicia la cristalización y se desarrolla una suspensión cristalina al cabo de 10 a 20 minutos. A la suspensión a 50°C, se le añaden lentamente otros 30 mL a 40 mL de heptano durante 1 hora. La suspensión luego se enfría linealmente hasta 20°C durante 2 horas y se envejece a 20°C durante por lo menos 2 horas. La partida se filtra y la torta de filtro se lavó con una mezcla 1:2 (v/v) 2-butanona/heptano. El sólido se seca a 70°C-80°C durante 15 horas a 48 horas. El producto de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-Etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida seco se obtiene en forma de un sólido blanco con 92% a 96% de rendimiento y >99,5% área

pureza por HPLC. Las Figuras 1 a 6 muestran las mediciones físicas y los datos espectrales que caracterizan el producto obtenido.

5 **Ejemplo 24: Síntesis de cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida**

10 Se generaron inicialmente cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida a partir de MIBK. Se añadió una mezcla de 10 mg (0,0201 mmol) de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida en 400 μ L de metanol y 0,0201 mmol de ácido fosfórico en 164,2 μ L de THF a un vial en una placa maestra de alto rendimiento SYMYX. Después de eliminar el metanol y el THF de la placa maestra, se añadieron 800 μ L de MIBK. La mezcla de MIBK se agitó a 65°C durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Esto proporcionó cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida.

15 **Ejemplo 25: Síntesis de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida**

20 Se disolvió 1 g (2,01 mmol) de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida en 20 mL de MIBK a 70°C seguido de adición de 2,01 mmol de ácido fosfórico (85% en peso de H₃PO₄ en agua) a 70°C. La mezcla de reacción se sembró luego con iniciadores cristalinos de co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida, por ejemplo, preparadas por el procedimiento del Ejemplo 25, se agitó a 70°C durante 2 horas y luego hasta temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se recogieron co-cristales de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida por filtración. Las Figuras 7 a 11 muestran las mediciones físicas y los datos espectrales que caracterizan el producto obtenido.

30 **Ejemplo 26: Síntesis de cristales iniciadores de co-cristales de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida**

35 Se generaron inicialmente cristales iniciadores de co-cristales de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida a partir de etanol. Se mantuvo una mezcla de 190,1 mg de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida (0,82 mmol) y 43,5 mg (0,356 mmol) de isonicotinamida en 4 mL de etanol a 70°C durante 2 horas para dar una solución clara. La mezcla se dejó enfriar hasta 20°C durante 20 horas, proporcionando así cristales iniciadores de co-cristales de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida.

40 **Ejemplo 27: Síntesis de co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida**

45 Se calentó una mezcla de 1,01 g de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida (2,03 mmol) y 249,1 mg (2,04 mmol) de isonicotinamida en 20 mL de etanol hasta 70°C para dar una solución clara. La mezcla de reacción se enfrió hasta 65°C y se sembró con cristales iniciadores de co-cristales de isocotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida, por ejemplo, preparados mediante el procedimiento del Ejemplo 27. La mezcla de reacción se dejó reposar a 60°C durante 30 minutos y luego se enfrió hasta 20°C durante 10 horas. Se formaron co-cristales de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida y se recogieron por filtración. Las Figuras 12 a 17 muestran las mediciones físicas y los datos espectrales que caracterizan el producto obtenido.

55 **Ejemplo 28: Síntesis de cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida**

60 Aproximadamente 200 mg de la base libre de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida se disolvieron en 3 mL de 2-butanona a 70°C. A la solución a 70°C, se le añadieron aproximadamente 47 mg de 85% en peso de ácido fosfórico acuoso (H₃PO₄, 1-1,05 equiv). La mezcla de reacción se enfrió luego hasta 20°C durante 14 horas. Durante el enfriamiento, se inició y desarrolló la cristalización. Los cristales iniciadores se aislaron y se confirmaron en una relación molar de aproximadamente 1:1

de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida y ácido fosfórico por titulación.

Ejemplo 29: Síntesis de co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida

Se disolvieron aproximadamente 2,27 g de la base libre de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida en 28,0 g de 2-butanona a 65°C. A la solución a 65°C, se le añadieron aproximadamente 525 mg de 85% en peso de ácido fosfórico acuoso (H₃PO₄, 1-1,05 equiv). Después de que se cargaron a la reacción los cristales iniciadores de co-cristales de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida, por ejemplo, preparados a partir del procedimiento del Ejemplo, 29, se añadieron aproximadamente 10 g de heptano durante 4 horas. La suspensión de reacción se enfrió luego hasta 15°C durante 12 horas. La suspensión se envejeció a 20°C durante por lo menos 2 horas y se filtró. El sólido se secó a 45°C-55°C durante 24 a 48 horas. Los sólidos secos, con los mismos patrones XRPD que los cristales iniciadores, se obtuvieron en forma de un polvo blanco con 85% de rendimiento. Las Figuras 18 a 23 muestran las mediciones físicas y los datos espectrales que caracterizan el producto obtenido.

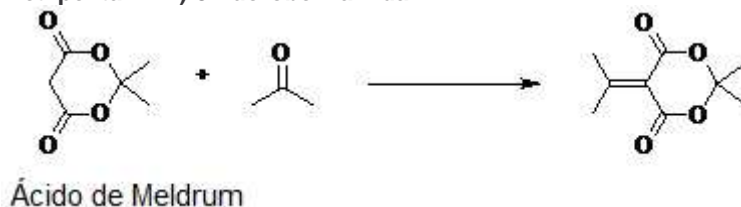
Ejemplo 30: Síntesis de cristales iniciadores de co-cristales de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida

Se generaron cristales iniciadores de co-cristales de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida a partir de solución de ácido acético. Aproximadamente 200 mg de la base libre de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida se disolvieron en 3 mL de ácido acético a temperatura elevada. La solución luego se enfrió hasta temperatura ambiente con agitación. Se generaron sólidos cristalinos a partir de la solución, y se confirmó una relación molar 1:1 de ácido acético a 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida por RMN.

Ejemplo 31: Síntesis de co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida usando ácido acético/acetato de butilo

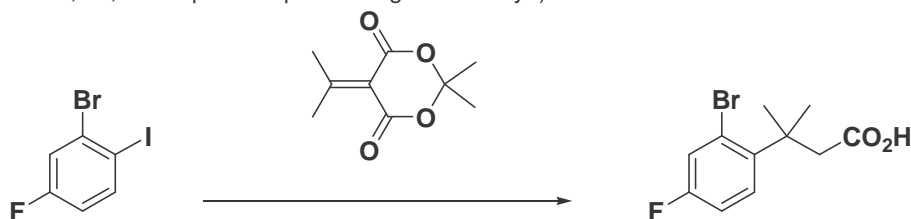
Aproximadamente 200 mg de la base libre de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida se disolvieron en 3 mL de ácido acético a 70°C. A la solución a 70°C, se le añadieron aproximadamente 3,0 mL de acetato de butilo, seguidos de siembra con cristales iniciadores de co-cristales de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida, por ejemplo, elaborados por el procedimiento del Ejemplo 31. La suspensión de reacción se enfrió luego hasta 20°C durante 8 horas. La suspensión se envejeció a 20°C durante por lo menos 2 horas y se filtró. El sólido se secó a 45°C-55°C durante 24 a 48 horas. Los sólidos secos se obtuvieron como un polvo blanco con aproximadamente 90% de rendimiento. Las Figuras 24 a 29 muestran las mediciones físicas y los datos espectrales que caracterizan el producto obtenido.

Ejemplo 32: Síntesis de solvato de anisol de (*R*)-2-(4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluorobenzamida

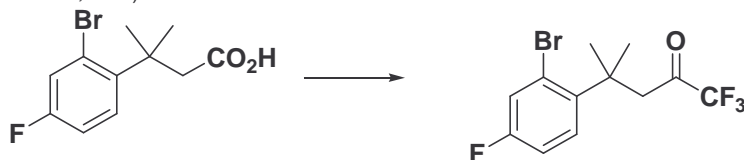


Se cargó ácido de Meldrum (100.0 g) a un reactor seco, lavado con nitrógeno. Se cargo luego acetona (632.1 ml) al reactor y la mezcla se agitó durante aproximadamente 5 minutos a 20°C-25°C hasta que se obtuvo una solución. Después, se cargó ácido acético (0,791 ml) al reactor, seguido de 1,215 ml de morfolina, y la solución se agitó a 20°C-25°C durante aproximadamente 48 horas. Se retiró una alícuota (~0,2 ml) para el análisis de la conversión, que se controló por GC o ¹H-NMR. Si la relación del área % de 2,2-dimetil-5-(propan-2-ilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona a ácido de Meldrum es ≥80:20, se pasa a la etapa siguiente; si no, la partida debe añejarse durante 3 horas más antes de repetir el control. Se destiló la acetona a aproximadamente 40°C y 150-200 mmHg. Después de aproximadamente dos tercios de la reacción, se destiló el volumen, se cargaron 563 ml de metilciclohexano y

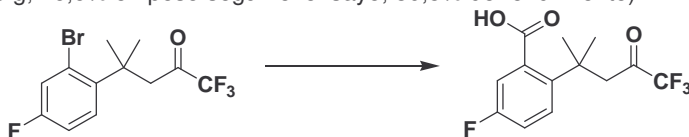
5 continuó la destilación hasta que la acetona dejó de destilarse. Se recogió un total de 645 ml (508 g) de destilado para esta pasada. Se cargó MTBE (500 ml) a la partida a 40°C y ésta se enfrió hasta 20°C-25°C. Se observó la solución para asegurar que se obtuviera una solución turbia (sin sólidos). En presencia de sólidos, se puede cargar más cantidad de MTBE para efectuar la disolución. La partida se lavó rápidamente con dos porciones de 50 g de solución al 5% en peso de NaOH (preparada a partir de 5 g de NaOH y 95 ml de agua). Se destiló el MTBE a 40°C-45°C y 150-200 mmHg. Se recogió un total de 400 ml (300 g) de destilado para esta pasada. A medida que procede la destilación, se forma una suspensión blanca. La temperatura interna se elevó a 0°C-5°C en 1 hora y después se mantuvo a esta temperatura durante por lo menos 1 hora. Se filtró la suspensión, se lavó la torta con dos porciones de 100 ml de metilciclohexano frío (~0°C-5°C) y se secó el sólido a 20°C-35°C y 25-50 mmHg durante no menos de 4 horas. Se obtuvo 2,2-dimetil-5-(propan-2-ilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona en forma de un sólido blanco (93,7 g, 70,4% de rendimiento, 96,0% en peso de pureza según el ensayo).



15 Se cargaron al reactor 2-bromo-4-fluoro-1-yodobenceno (42,2 ml) y 150 ml de THF. La partida se enfrió hasta -30°C. Se añadió cloruro de isopropil magnesio (i-PrMgCl, 162,9 ml, 2,0 M en THF) a un índice para mantener la temperatura entre -30°C y -20°C. La mezcla de reacción se añejó a aproximadamente -25°C a -20°C durante 30 minutos y el análisis GC o HPLC indicó >40:1 área % 3-fluorobromobenceno:2-bromo-4-fluoro-1-yodobenceno. Se añadió una solución de 2,2-dimetil-5-(propan-2-ilideno)-1,3-dioxano-4,6-diona (50,0 g) en THF (75,0 ml) a un índice para mantener la temperatura entre -20°C y -10°C. La partida se añejó a -15°C hasta -10°C durante un máximo de 2 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con una solución de 35,0 ml de HCl concentrado en 120 ml de agua y la temperatura se elevó de -10°C a 20°C durante la adición. Se añadió DMF (150 ml) y se obtuvo una mezcla bifásica. El THF, 3-bromofluorobenceno residual y otros volátiles se destilaron a vacío (100-150 mmHg) a 75°C. La partida se calentó a 100°C durante 16 a 20 horas y después se enfrió hasta 20°C-25°C. Se añadió una solución de 25 ml de HCl concentrado en 175 ml de agua. La partida luego se sembró con ácido 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-metilbutanoico (~300 mg), se enfrió hasta 0°C-5°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Se filtró el sólido, se lavó la torta con 100 ml de agua y se secó el sólido a 55±5°C a vacío (~100 mmHg) hasta que se determinó, por el Método Karl Fischer (KF), que el contenido de agua era <0,20% para dar ácido 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-metilbutanoico en forma de un sólido castaño (60,5 g, 81,0% de rendimiento, 99,4 área % pureza según HPLC (220 nm), KF = 0,10%).

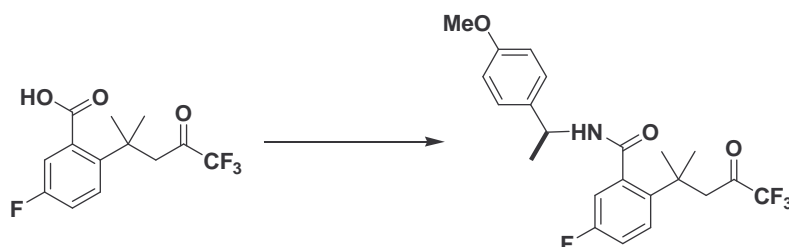


30 Se añadieron al reactor ácido 3-(2-bromo-4-fluorofenil)-3-metilbutanoico (100,0 g) y 400 ml de tolueno. Después, se añadió anhídrido trifluoroacético (TFAA, 151,6 ml) a 25°C y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C-5°C. Se añadió luego piridina (132,3 ml) a un índice tal que la temperatura no excedió 35°C. Después, se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C-65°C y se mantuvo a esta temperatura durante 12 a 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C-5°C y se inactivó con 400 ml de agua a un índice tal que la temperatura no excedió 50°C. Se calentó la mezcla de reacción a 55°C durante 1 a 2 horas y después se enfrió hasta 20°C-25°C. La mezcla de reacción se diluyó luego con 400 ml de heptano, se agitó durante 5 minutos, y se dejó que las capas reposaran durante 10 minutos y luego se separaron. Después, la mezcla de reacción se trató con 400 ml de agua, se agitó durante 5 minutos, y las capas se dejaron reposar durante 10 minutos y luego se separaron. Se destiló la fase orgánica hasta el volumen mínimo agitable a vacío (~150 mmHg), a 60°C-70°C, y se añadieron 600 ml de heptano. La solución del producto oscuro se filtró a través de una capa de gel de sílice (100 g de SiO₂) y la capa se enjuagó con 600 ml de heptano. El filtrado amarillo claro se destiló a vacío (~150 mmHg) a 60°C-70°C hasta el volumen mínimo agitable. Se obtuvo una solución concentrada de 1,1,1-trifluoro-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-2-pentanona en heptano/tolueno (125,0 g, 76,6% en peso según el ensayo, 80,5% de rendimiento).

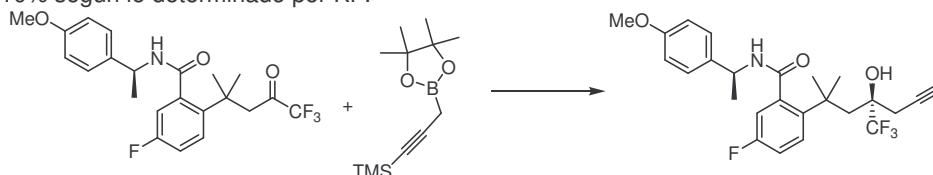


45 Se añadió al reactor hidruro de sodio (8,80 g, dispersión al 60% en peso en aceite mineral) bajo una atmósfera de hidrógeno, seguido de 150,0 ml de THF (que contenía 300-500 ppm de agua según lo determinado por KF). La

suspensión se enfrió hasta una temperatura interna de 0°C-5°C y se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-4-(2-bromo-4-fluorofenil)-4-metil-2-pentanona (109,0 g, 55,0% en peso) en 70,0 ml de THF a un índice tal que la temperatura no excedió 10°C. Se calentó la mezcla de reacción hasta 20°C-25°C durante 30 minutos y se apartó a 20°C-25°C durante 18 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta 0°C-5°C y después se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (162,12 ml, 1,30 M en THF) a un índice tal que la temperatura interna no excedió 20°C. Se añadió 1,4-dioxano (40,0 ml), se elevó la temperatura interna hasta 20°C-25°C y se apartó la mezcla de reacción a 20°C-25°C durante 2 a 3 horas. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta una temperatura interna de -15°C a -10°C. Después, se burbujeó dióxido de carbono en la mezcla de reacción a un índice tal que la temperatura interna no superó 20°C, y se burbujeó dióxido de carbono hasta que se habían añadido por lo menos 1,5 equivalentes según lo determinado por el peso. Luego se apartó la mezcla de reacción a 5°C-15°C durante 30 minutos y después se enfrió hasta 0°C±5°C. Se añadió lentamente una solución de 62,5 ml de HCl concentrado en 187,5 ml de agua a un índice como para controlar el desprendimiento de gas hidrógeno y como para que la temperatura interna no excediera 30°C. Se destilaron el THF y el bromuro de isopropilo a una temperatura de la partida no superior a 35°C y 50-100 mmHg. Se añadieron 150 ml de agua a la mezcla de reacción y se disminuyó la temperatura hasta 0°C-5°C y se mantuvo así durante 2 horas. Se filtró el sólido, se lavó la torta con 200 ml de agua y se secó el sólido a vacío (25-100 mmHg) a 20°C-25°C durante 8 a 12 horas. Esto proporcionó 54,7 g de 1,1,1-trifluoro-4-(2-carboxi-4-fluorofenil)-4-metil-2-pentanona en 86,1% en peso de pureza según el ensayo (88% de rendimiento) y 97,2 área% pureza según HPLC (220 nm), y con un contenido de agua de 0,37% según lo determinado por KF.



Se cargó un reactor con 1,1,1-trifluoro-4-(2-carboxi-4-fluorofenil)-4-metil-2-pentanona (54,7 g, 86,1% en peso) y 250 ml de tolueno, y se agitó la suspensión a ~150 rpm. Se añadió cloruro de tionilo (12,93 ml) a la mezcla de reacción, seguido de dimetilacetamida (0,10 ml). Se calentó la suspensión resultante hasta una temperatura interna de aproximadamente 55°C±5°C durante por lo menos 3 horas; al alcanzar 55°C, la suspensión se transformó gradualmente en una solución. En un reactor aparte, se combinaron *S*-1-(4-metoxifenil)etilamina (26,18 ml), 37,1 ml de 2,6-lutidina y 100,0 ml de THF y se enfriaron hasta 0°C-5°C. La solución de tolueno/cloruro de ácido se cargó a la solución de amina/2,6-lutidina/THF a un índice tal que la temperatura interna no excedió 15°C. Se apartó la mezcla de reacción resultante a 20°C-25°C durante 30 minutos y después se enfrió hasta 0°C-5°C. Se añadió una solución de 50,0 ml de HCl concentrado en 200,0 ml de agua a la mezcla de reacción a un índice tal que la temperatura interna no excediera 30°C, y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos. Se dejaron reposar las capas durante 10 minutos y se drenó la fase acuosa inferior. Se añadieron luego 200,0 ml de agua y se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos, se dejaron reposar las capas durante 10 minutos y se drenó la fase acuosa. Se destiló la fase orgánica hasta el volumen mínimo agitable (~100 ml para esta partida) a una temperatura de la camisa de 50°C-65°C y ~100-150 mmHg. Se añadieron luego 300,0 ml de heptano a un índice tal como para mantener la mezcla de reacción a 65°C-75°C. Se añadieron 50,0 ml de agua y la temperatura se mantuvo a 70°C-75°C durante 15 a 30 minutos y después se disminuyó la temperatura interna en forma lineal de 70°C-75°C a aproximadamente 5°C durante 2 horas. Se apartó la mezcla de reacción a aproximadamente 5°C durante 2 horas, luego se filtró el sólido, se lavó con 100,0 ml de heptano y se secó a vacío (25-50 mmHg) con una purga de nitrógeno a 55°C±5°C durante 12 horas. Esto proporcionó 5-fluoro-*N*-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-oxobutil)benzamida con 90% de rendimiento (61,7 g) y 99,1 área% pureza según HPLC (220 nm) y con un contenido de agua de 0,10% según lo determinado por KF.



La cetona 5-fluoro-*N*-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-oxobutil)benzamida (153 g, 97,8% en peso, 353 mmol) se cargó a un matraz en nitrógeno con 300 ml de THF (267 g, grado ACS, <500 ppm agua). Se agitó la mezcla de reacción a $T_{int} = 20^{\circ}\text{C}$ a 30°C durante 60 a 90 minutos para disolver los sólidos. Luego se añadió (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-ynil)silano de trimetilo (93,5% en peso, 108 g, 423 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la solución durante 10 a 60 minutos. Se cargó después *N*-isopropil-L-prolina (98,7% en peso, 69,08 g, 434 mmol) a un reactor seco de 2 L y el sistema se lavó con nitrógeno. Después, se añadieron 1000 ml de THF (889 g grado ACS, <500 ppm agua) al reactor y se agitó la solución y se ajustó la temperatura de la

partida hasta $T_{int} = 20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Se añadió dietil cinc (solución 2,30 M en tolueno, 184 ml, 173 g, 423 mmol) sub-superficial al reactor a un índice tal como para controlar el desprendimiento de gas etano y como para mantener la $T_{int} = 20^{\circ}\text{C}$ a 35°C . Se ajustó la temperatura de la partida hasta $T_{int} = 40^{\circ}\text{C}$ y se agitó a $T_{int} = 40^{\circ}\text{C}$ a 45°C durante 3 a 4 horas para proporcionar una solución homogénea. La partida luego se enfrió hasta $T_{int} = 20 \pm 2^{\circ}\text{C}$. Se añadieron entonces la solución de 5-fluoro-*N*-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-2-(4,4,4-trifluoro-1,1-dimetil-3-oxobutil)benzamida y (3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-inil)silano de trimetilo preparada anteriormente, a un índice constante de modo que la adición requirió 10 a 20 horas, mientras se mantenía la temperatura de la partida a $T_{int} = 20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Se agitó la mezcla de reacción durante por lo menos 2 horas a $T_{int} = 20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Se añadió HCl 3,0 M acuoso (425 ml, 444 g) al reactor, a un índice como para controlar el desprendimiento de gas etano y para mantener la $T_{int} = 20^{\circ}\text{C}$ a 30°C . Se agitó la solución bifásica durante 60 a 90 minutos a $T_{int} = 20^{\circ}\text{C}$ a 30°C y luego se detuvo la agitación y se dejó reposar las capas. Se separó la capa acuosa inferior (731,1 g, pH = 1,5). Se cargó metóxido de sodio (25% en peso en metanol, 205,6 ml, 194,3 g, 900 mmol) al reactor a un índice como para mantener la $T_{int} = 20^{\circ}\text{C}$ a 30°C , la T_{int} se ajustó hasta 30°C - 34°C y la suspensión se agitó a esta temperatura durante 60 a 90 minutos. La reacción se enfrió hasta $T_{int} = 20^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y luego se añadieron 255 ml de HCl 3M acuoso al reactor a un índice tal como para mantener la $T_{int} = 20^{\circ}\text{C}$ - 30°C . Se añadieron luego 550 ml de agua al reactor y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a $T_{int} = 20^{\circ}\text{C}$ - 25°C . El pH de la capa acuosa se ajustó hasta 5,0 a 7,0 por la adición de HCl 3M o NaOH 2M. La solución bifásica se concentró a vacío con una T_{int} no superior a 65°C y una T_{camisa} no superior a 85°C hasta aproximadamente 880 ml, eliminando 1407 g (1565 ml) de destilado. Se aumentó la presión en el reactor en atmósfera 1, y se añadieron al reactor 1200 ml de acetato de isopropilo (IpAc, 1046 g) a una $T_{int} = 60^{\circ}\text{C} \pm 10^{\circ}\text{C}$. Luego, se enfrió la mezcla de reacción hasta $T_{int} = 25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ y se agitó la solución bifásica durante 30 minutos a esta temperatura. Se añadieron luego 60 ml de HCl 3M acuoso al reactor y se agitó la solución bifásica durante 45 a 90 minutos a $T_{int} = 25^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Después, se detuvo la agitación y se dejó que las capas se separaran. Se separó la capa acuosa inferior (800,3 g, pH = 1,0). Se añadieron 300 ml de agua al reactor y se agitó la solución bifásica durante 20 minutos. Se detuvo luego la agitación y se dejó que se separaran las capas. Se separó la capa acuosa inferior (314,1 g, pH = 2,0). Se concentró la solución húmeda a vacío con una $T_{int} = 60^{\circ}\text{C}$ a 75°C y una $T_{camisa} =$ no mayor que 85°C hasta 430 ml \pm 28 ml, eliminando 815 g \pm 24 g (935 \pm 28 ml) de destilado. Se ajustó la presión hasta atmósfera 1 y la temperatura de la mezcla de reacción hasta $T_{int} = 83^{\circ}\text{C}$ a 89°C , y se agitó la solución durante 30 minutos a esta temperatura. Se ajustó luego la temperatura de la mezcla de reacción hasta 75°C . Se añadió entonces 5-fluoro-2-((*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(trifluorometil)hept-6-in-2-il)-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (>95:5 dr, 375 mg) en forma de suspensión en 25% en vol IpAc en heptano (5 ml) al reactor. Se enfrió la mezcla de reacción hasta $T_{int} = 60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ y se agitó a esta temperatura durante 15 minutos. Después, se enfrió la mezcla de reacción hasta $T_{int} = 20^{\circ}\text{C}$ a 25°C durante no menos de 1 hora. Se añadió heptano (123,5 g, 180,6 ml) al reactor durante no menos de 1 hora y se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos. Se extrajo del reactor una muestra de 10 ml y se analizó por GC para obtener la relación GC-FID entre IpAc y heptano, usando la siguiente ecuación para determinar la cantidad real de IpAc presente en este punto en la mezcla de reacción:

$$\frac{M(\text{IpAc})}{M(\text{Heptano})} = \frac{A(\text{IpAc}) \times k}{A(\text{Heptano})}$$

donde: $M(\text{IpAc})$ = masa de IpAc
 $M(\text{heptano})$ = masa de heptano
 k = respuesta GC-FID relativa entre IpAc y heptano
 $A(\text{IpAc})$ = área pico GC-FID de IpAc
 $A(\text{Heptano})$ = área pico GC-FID de heptano

Por consiguiente,

$$k = \frac{M(\text{IpAc}) \times A(\text{Heptano})}{M(\text{Heptano}) \times A(\text{IpAc})} \text{ y } M(\text{IpAc}) = \frac{A(\text{IpAc}) \times k \times M(\text{Heptano})}{A(\text{Heptano})}$$

Se calcula la cantidad de IpAc a carga para obtener 226,7 g de IpAc en base a la siguiente ecuación:

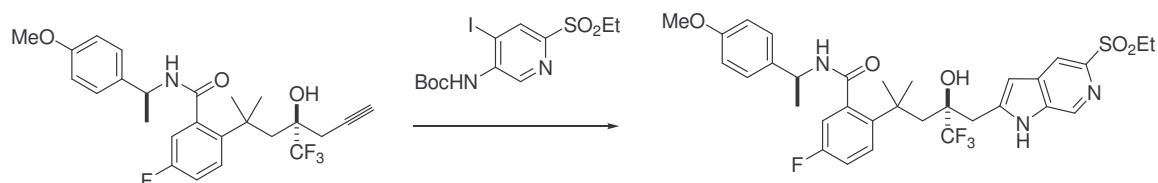
$$\text{carga IpAc} = Y = 226,72 - M(\text{IpAc})$$

(a) si $Y > 0$: se carga la cantidad calculada de IpAc a la reacción (Y).

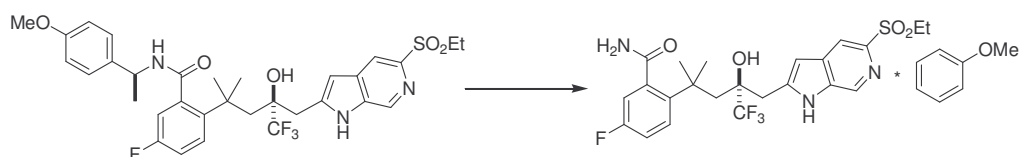
(b) si $Y < 0$: se calcula la cantidad de heptano a carga en base a la siguiente ecuación, y se carga esta cantidad de heptano al reactor durante no menos de 1 hora:

$$\text{carga de heptano} = Z = -2,898 \times Y$$

Se añadió heptano (780 ml, 534 g) al reactor durante no menos de 1 hora a $T_{int} = 20^{\circ}\text{C}$ a 24°C y después se agitó la mezcla de reacción a $T_{int} = 20$ a 24°C durante por lo menos 10 horas. Se recogieron los sólidos por filtración y se enjuagó el reactor con el filtrado y se recogieron los sólidos del enjuague por filtración. Después, se lavaron los sólidos con 15% en volumen de *i*-PrOAc en heptano (dos porciones de 125 ml) y se secó en una estufa de vacío a una temperatura no mayor que 55°C hasta perder $<1\%$ en peso por TGA o LOD. El producto se aisló en forma de un polvo blanquecino (119,61 g, 97,7% en peso, 99,3:0,7 dr).



Se añadieron al reactor 5-fluoro-2-((*S*)-4-hidroxi-2-metil-4-(trifluorometil)hept-6-in-2-il)-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (51,20 g, 97,6% en peso, 107,35 mmol), 6-(etilsulfonil)-4-yodopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (45,00 g, 99,5% en peso, 108,61 mmol) y DABCO (24,6 g, 214,7 mmol) en atmósfera de nitrógeno. Después, se añadieron 100 ml de metanol desgaseado y se inició la agitación para obtener una suspensión blanca. Se añadió luego acetato de paladio (120,0 mg, 0,524 mmol) en forma de suspensión en 10 ml de MeOH desgaseado, y la reacción fue levemente exotérmica. La temperatura de camisa se elevó hasta 50°C±3°C y se mantuvo así por no menos de 12 horas. Se añadió luego DBU (24,76 g, 161,03 mmol) a un índice tal que la temperatura interna no excedió 53°C y se añejó la mezcla de reacción a 50°C±3°C por no menos de 2 horas. Se añadieron 500 ml de MTBE seguidos de 250 ml de agua a un índice tal como para mantener la temperatura interna entre 45°C-55°C. Después, se añadieron cristales iniciadores de 2-((*R*)-4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (50 mg) en forma de una suspensión en 2 ml de MTBE. La temperatura de camisa se elevó en forma lineal de 50°C a 20°C-25°C durante 1 hora y se añejó la mezcla de reacción a 20°C-25°C durante no menos de 5 horas, pero no más de 20 horas. Se filtró el sólido, se lavó con 100 ml de MTBE y se secó o bien en el filtro o en una estufa de vacío a 20°C-30°C y 50-200 mmHg hasta que se logró LOD ≤40%. Se obtuvieron 97,4 g de un sólido blanco con 65,0% en peso de pureza (90,8% de rendimiento). Para reducir el nivel de Pd, se llevó a cabo la recristalización de la siguiente manera: se cargó la 2-((*R*)-4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (97,4 g, 65,0% en peso) al reactor, se añadieron 600 ml de metanol seguidos de 75,0 ml de 1-metilimidazol. Se calentó la mezcla de reacción hasta reflujo ($T_{\text{int}} = 65^{\circ}\text{C}$ -67°C; $T_{\text{camisa}} 80^{\circ}\text{C}$) y se mantuvo a esta temperatura durante no menos de 10 minutos, o hasta que se obtuvo una solución. Se añadieron 75,0 ml de agua a un índice tal que la temperatura interna se mantuvo a no menos de 62°C. Después, se añadieron cristales iniciadores de 2-((*R*)-4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (15 mg) en forma de una suspensión en 0,5 ml de MeOH. Se ajustó la velocidad del agitador para lograr una buena agitación de la suspensión y luego se añadieron 115,0 ml de agua a un índice tal que se mantuvo la temperatura interna a no menos de 62°C. Se añejó la mezcla de reacción a 65°C-70°C durante no menos de 15 minutos, la temperatura luego se elevó de modo lineal hasta 20°C-25°C durante 1 hora, y después se añejó la mezcla de reacción a 20°C-25°C durante no menos de 2 horas, pero no más de 18 horas. Se filtró el sólido, se lavó con dos porciones de 100 ml de agua/MeOH (60:40 v/v) y se secó a 65°C-75°C y 50-200 mmHg con un barrido de nitrógeno hasta que se logró LOD ≤4,0%. Se obtuvieron 57,5 g de un sólido blanco con una pureza en el ensayo HPLC de 95,3% en peso y LOD de 0,56% (HPLC área% = 99,3%; Pd = 14 ppm; rendimiento de la reacción y recristalización: 78,8%).



Se cargan 2-((*R*)-4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida (50,0 g, 93,5%) en peso y 200 ml de anisol a un reactor, y se inicia la agitación a ~150 rpm para obtener una suspensión de color blanquecino. Se añadieron 100 ml de H₃PO₄ acuoso al 85% y se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C±5°C. Después de 1,0 hora, se controló la reacción por HPLC después de preparar una muestra, añadiendo una alícuota de ~0,1 de una mezcla de reacción a 10 ml de MeOH. Si el área % de 2-((*R*)-4-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluoro-*N*-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)benzamida es <0,5%, se procede, si no, se añeja durante otros 30 minutos a 100°C±5°C y se repite el control por HPLC. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 65°C-70°C y se añadieron 200,0 ml de agua mientras se mantenía la mezcla de reacción a 65°C-70°C. Se obtuvo una suspensión bruta y se añadieron 150 ml de MEK mientras se mantenía la mezcla de reacción a 65°C-70°C. Ésta se transformó en una suspensión uniforme, que se mantuvo a 65°C-70°C durante 30 minutos, luego se elevó a 20°C-25°C durante no menos de 3 horas. La mezcla de reacción se mantuvo luego a 20°C-25°C durante 3 a 4 horas. Se filtró el sólido, se lavó con 150 ml de agua y después con 150 ml de una mezcla de MEK/heptano (1:2 v/v) y se transfirió a una estufa de vacío y se secó a 65°C-70°C con un barrido de nitrógeno hasta KF <0,5%. Se obtuvo solvato de anisol de (*R*)-2-((5-(etilsulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-il)metil)-5,5,5-trifluoro-4-hidroxi-2-metilpentan-2-il)-5-fluorobenzamida en forma de un sólido de color blanco-amarillo (44,1 g, 92,1% de rendimiento, HPLC: 98,0 área% (220 nm)).

Se pueden preparar otros análogos o compuestos relacionados (p. ej., 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida, (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida y (*R*)-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida), utilizando estos procedimientos o sus versiones modificadas.

Evaluación de propiedades biológicas

Se evaluó la unión de los compuestos de la invención a receptores de esteroides por un ensayo de unión competitiva de polarización de fluorescencia. Las descripciones detalladas para la preparación del complejo de receptor de glucocorticoides (GR) recombinante usado en este ensayo se describen en la publicación de la solicitud de patente de Estados Unidos N° US 2003/0017503, presentada el 20 de mayo de 2002, e incorporada en este documento como referencia en su totalidad. La preparación de la sonda de dexametasona marcada con tetrametilrodamina (TAMRA) se realizó usando el procedimiento convencional de la bibliografía (M. Pons *et al.*, J. Steroid Biochem., 1985, 22, págs. 267-273).

A. Ensayo de unión competitiva a receptores de glucocorticoides

Etapa 1. Caracterización de la sonda fluorescente

Primero deben medirse las longitudes de onda para una excitación y emisión máximas de la sonda fluorescente. Un ejemplo de esta sonda es dexametasona marcada con rodamina (TAMRA).

Después se determinó la afinidad de la sonda por el receptor de esteroides en un experimento de titulación. El valor de polarización de fluorescencia de la sonda en tampón de ensayo se midió en un fluorómetro SLM-8100 usando los valores máximos de excitación y emisión descritos anteriormente. Se añadieron alícuotas de lisado de vector de expresión y se midió la polarización de fluorescencia después de cada adición hasta que no se observó ningún cambio adicional en el valor de polarización. Se usó un análisis de regresión no lineal de mínimos cuadrados para calcular la constante de disociación de la sonda a partir de los valores de polarización obtenidos para la unión del lisado a la sonda.

Etapa 2. Selección de inhibidores de la unión de la sonda

Este ensayo usa polarización de fluorescencia (FP) para cuantificar la capacidad de los compuestos de ensayo de competir con dexametasona marcada con tetrametilrodamina (TAMRA) por la unión a un complejo de receptor de glucocorticoide (GR) humano preparado a partir de un sistema de expresión de insectos. El tampón de ensayo fue: TES 10 mM, KCl 50 mM, Na₂MoO₄ 20 mM • 2H₂O, EDTA 1,5 mM, CHAPS al 0,04% p/v, glicerol al 10% v/v y ditiotreitil 1 mM, pH 7,4. Los compuestos de ensayo se disolvieron hasta una concentración 1 mM en DMSO puro y después se diluyeron adicionalmente hasta una concentración de ensayo 10x en tampón de ensayo suplementado con DMSO al 10% v/v. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie a concentraciones de ensayo de 10x en tampón que contenía DMSO al 10% en placas de polipropileno de 96 pocillos. Se prepararon mezclas de reacción de unión en placas de microtitulación Dynex negras de 96 pocillos por medio de la adición secuencial de los siguientes componentes de ensayo a cada pocillo: 15 µl de solución de compuesto de ensayo 10x, 85 µl de lisado de baculovirus que contenía GR diluido 1:170 en tampón de ensayo y 50 µl de dexametasona marcada con TAMRA 15 nM. Fueron controles positivos mezclas de reacción que no contenían compuesto de ensayo; los controles negativos (blancos) eran mezclas de reacción que contenían dexametasona a una concentración de 0,7 µM a 2 µM. Las reacciones de unión se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y después se leyó la polarización de fluorescencia en el LJL Analyst fijado a una excitación de 550 nm y una emisión de 580 nm, con el espejo dicróico de Rodamina 561 instalado. Los valores de CI₅₀ se determinaron por un ajuste de curva no lineal repetitivo de los datos de la señal FP a una ecuación logística de 4 parámetros.

Los compuestos que se ha descubierto que se unen al receptor de glucocorticoides pueden evaluarse con respecto a la unión al receptor de progesterona (PR), al receptor de estrógenos (ER) y a receptores de mineralocorticoides (MR) para evaluar la selectividad de los compuestos por GR. Los protocolos para PR y MR son idénticos al método de GR anterior, con las siguientes excepciones: el lisado de células de insectos PR se diluye 1:7,1 y el lisado MR se diluye 1:9,4. La sonda PR es mifepristona marcada con TAMRA, utilizada a una concentración final de 5 nM en el ensayo, y los controles negativos (blancos) fueron reacciones que contenían mifepristona a 0,7 µM a 2 µM. El protocolo ER es similar a los protocolos anteriormente descritos, pero usa la sonda marcada con fluoresceína del receptor del kit PanVera. Los componentes del ensayo se obtienen en los mismos volúmenes que se han indicado anteriormente, para producir concentraciones de ensayo finales para ER de 15 nM y sonda ES2 de 1 nM. Además, el orden de adición de los componentes se modifica con respecto a los ensayos anteriores: primero se añade la sonda a la placa, seguido del receptor y el compuesto de ensayo. Las placas se leen en el LJL Analyst fijado a una excitación de 485 nm y una emisión de 530 nm, con el espejo dicróico de fluoresceína 505 instalado.

Los compuestos que se descubre que se unen al receptor de glucocorticoides pueden evaluarse con respecto a la disociación de la transactivación y la transrepresión por ensayos citados en la sección de Antecedentes de la Invención (C.M. Bamberger y H.M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30 (suppl. 3) 6-9) o por los ensayos descritos más adelante.

B. Ensayos celulares de receptores de glucocorticoides

1. *Inhibición de la producción de IL-6 en fibroblastos (Ensayo celular de transrepresión)*

10 Los fibroblastos de prepucio humano producen IL-6 en respuesta a la estimulación por la citoquina proinflamatoria IL-1. Esta respuesta inflamatoria, medida por la producción de IL-6, puede inhibirse eficazmente por dexametasona, un ligando sintético para el receptor de glucocorticoides (GR). Los compuestos que muestran unión a GR se evalúan con respecto a su capacidad de inhibir la producción de IL-6 en fibroblastos de prepucio humano.

15 Se cultivan fibroblastos de prepucio humano (ATCC N° Cat. CRL-2429) en placas de 96 pocillos a 5.000 células por pocillo el día previo al uso, en Medio de Dulbecco modificado por Iscove (GibcoBRL Life Technologies N° Cat 12440-053) suplementado con FBS filtrado con carbón al 10% (Clonotect N° Cat. SH30068) y gentamicina (GibcoBRL Life Technologies N° Cat. 15710-064). Al día siguiente, el medio de los pocillos se reemplaza con medio nuevo. Las células se tratan con IL-1 (rhIL-1 α , R&D Systems N° Cat. 200-LA) a una concentración final de 1 ng/ml, y con los
20 compuestos de ensayo a concentraciones finales de 10^{-5} M a 10^{-8} M, en un volumen total de 200 μ l por pocillo. Las muestras se realizan en duplicado. Los pocillos de control del efecto de fondo no reciben compuestos de ensayo ni IL-1. Los pocillos de control positivo reciben sólo IL-1 y representan la cantidad máxima (o 100%) de producción de IL-6. Las placas se incuban a 37°C durante una noche (de 15 a 18 horas), y se recogen los sobrenadantes al final de la incubación. Los niveles de IL-6 en los sobrenadantes se determinan por los kits ELISA para IL-6 (MedSystems
25 Diagnostics GmbH, Viena, Austria, N° Cat. BMS213TEN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El grado de inhibición de IL-6 por los compuestos de ensayo se expresa en porcentaje con respecto a los controles positivos. Los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo se obtienen por ajuste de curvas no lineal.

30 La evaluación de la actividad de agonistas o antagonistas de los compuestos que se unen al receptor de glucocorticoides puede determinarse por cualquiera de los ensayos.

En general, el intervalo de potencia preferido en los ensayos anteriores está comprendido entre 0,1 nM y 10 μ M, el intervalo de potencia más preferido es de 0,1 nM a 1 μ M, y el intervalo de potencia más preferido es de 0,1 nM a 100 nM.

35 *2. Modulación de la inducción de MMTV-Luc en células HeLa*
Ensayo de compuestos con respecto a la actividad agonista o antagonista en la estimulación del promotor de MMTV-(virus de tumor mamario de ratón) en células HeLa.

40 Se cotransfectaron de manera estable células HeLa con el plásmido pHLuc que contenía un fragmento del MMTV-LTR (-200 a +100 con respecto al sitio de inicio de la transcripción) clonado delante del gen de la luciferasa (Norden, 1988) y el plásmido pcDNA3.1 (Invitrogen) que expresaba constitutivamente la resistencia al antibiótico selectivo GENETICIN®. Se seleccionaron los clones con la mejor inducción del promotor de MMTV y se usaron para experimentos adicionales.

45 Las células se incubaron durante una noche en medio DMEM sin rojo de fenol, suplementado con CCS al 3% (suero bovino tratado con carbón) y después se transfirieron a placas de 96 pocillos (15.000 células/100 μ l/pocillo). Al día siguiente, se estimuló la activación del promotor de MMTV mediante la adición de compuesto de ensayo o dexametasona disuelta en DMSO (concentración final 0,2%). Las células de control se trataron sólo con DMSO.
50 Después de 18 horas, las células se lisaron con reactivo de lisis (Promega, N° Cat. E1531), se añadió reactivo de ensayo de luciferasa (Promega, N° Cat. E1501) y se midió la luminiscencia brillante usando un luminómetro (BMG, Offenburg).

55 Para medir la actividad antagonista, el promotor de MMTV se pre-estimuló por medio de la adición de dexametasona (de 3×10^{-9} M a 3×10^{-8} M) poco antes de aplicar el compuesto de ensayo a las células. Como control se usó el antagonista de GR/PR esteroideo no selectivo mifepristona.

3. *Inhibición de la producción de osteocalcina de la línea celular de osteoblastos MG-63*

60 Células de osteocarcinoma humano MG-63 (ATCC, Cat. No. CRL-1427) se disponen en placas de 96 pocillos a 20.000 células por pocillos el día anterior al uso en 200 μ L de medio de 99% D-MEM/F-12 (Gibco-Invitrogen, Cat. No. 11039-021), enriquecido con 1% penicilina y estreptomina (Gibco-Invitrogen, Cat. No. 15140-122), 10 μ g/mL Vitamina C (Sigma, Cat. No. A-4544) y 1% Suero Bovino Fetal filtrado con carbón (HyClone, Cat. No. SH30068.02).

Al día siguiente, los pocillos se reemplazan por medio nuevo. Las células se tratan con Vitamina D (Sigma, Cat. No. D1530) a una concentración final de 10 nM, y con los compuestos de ensayo a concentraciones de 10^{-6} M a 10^{-9} M, en un volumen total de 200 μ L por pocillo. Las muestras se realizan en duplicado. Los pocillos de control del efecto de fondo no reciben Vitamina D ni compuestos. Los pocillos de control positivo reciben sólo Vitamina D, sin compuestos, y representan la cantidad máxima (100%) de producción de osteocalcina. Las placas se incuban a 37°C en una incubadora durante 48 horas, y se recogen los sobrenadantes al final de la incubación. Se determinan las cantidades de osteocalcina en los sobrenadantes por el kit ELISA de osteocalcina Glype (Zymed, Cat. No. 99-0054) según el protocolo del fabricante. La inhibición de osteocalcina por los compuestos de ensayo se expresa en porcentaje con respecto a los controles positivos. Los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo se obtienen por ajuste de curvas no lineal.

C. Ensayo de inhibición del citocromo P450

Este ensayo tiene como fin medir los valores de CI_{50} de los compuestos de ensayo para inhibir la enzima metabolizadora xenobiótica hepática CYP3A4, específicamente para el sustrato 7-benciloxi-4-(trifluorometil)cumarina. El ensayo emplea sistemas automáticos (Tecan o Zymark) para dispensar reactivos, tampones y muestras. Se ensayan ocho a diez concentraciones (en intervalos semi-logarítmicos) de cada compuesto de ensayo en K_3PO_4 200 mM, $NADP^+$ 1,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, $MgCl_2$ 3,3 mM y 0,4 Unidades/mL glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Las muestras de ensayo, previamente disueltas en acetonitrilo o DMSO, se diluyen separadamente en tampón de ensayo. Se dispensan alícuotas de 100 μ L duplicadas de compuesto de ensayo diluido a placas de ensayo de 96 pocillos (Packard Optiplate), y las placas se preincuban durante por lo menos 10 minutos a 37°C. Se añaden luego 100 μ L de volumen de CYP3A4 recombinante humana (3,0 pmol) y sustrato 7-benciloxi-4-(trifluorometil)cumarina (50 mM) a cada pocillo de ensayo. La reacción se incuba durante 30 minutos a 37°C. Se aplica una curva de inhibición patrón que usa cetoconazol con cada placa de ensayo. La reacción finaliza con la adición de 75 μ L de 80% acetonitrilo/20% base Tris 0,5 M. La placa se lee con una lectora de placas fluorescente (Tecan Spectrafluor o LJI Biosystems Analyst) a una longitud de onda de excitación de 409 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. Los valores de CI_{50} se calculan usando el análisis SAS.

D. Solubilidad de alto rendimiento

1. Preparación de la muestra: A 3 mg de la sustancia del fármaco se le añaden 150 μ L de DMSO. Se sonica la muestra durante 10-20 minutos y luego se agita en vórtex. Se introducen con pipeta 150 μ L de cada muestra a una placa de 96 pocillos. Se introducen con pipeta 150 μ L de DMSO a pocillos de una placa stock como control, con cada pasada en cada pH. La concentración de la muestra oscila entre 25 (en 300 μ L de DMSO) y 50 mM (en 150 μ L de DMSO).

2. Preparación de tampones a pH 4,5 y 7,4: (a) tampón a pH 4,5: 25 mL de solución de sistema (pION) cs hasta 1000 mL con agua DI (pH 2,85-2,90), se ajusta el pH hasta pH 4,5 con NaOH 0,5N. (b) tampón a pH 7,4: 25 mL de solución de sistema (pION) cs hasta 1000 mL con agua DI (pH 2,85-2,90), se ajusta el pH hasta pH 7,4 con NaOH 0,5N.

3. Preparación de muestra para incubación: (a) Solubilidad a pH 7,4: Se añaden 3 μ L de cada muestra stock (incluyendo el control DMSO) a la placa de pocillos profundos que contiene 600 μ L de tampón pH 7,4, se mezcla y se incuba durante 16-19 horas. La placa se sella bien durante el proceso de incubación. El contenido de DMSO final es 0,5%. (b) Solubilidad a pH 4,5: Se añaden 3 μ L de cada muestra stock (incluyendo el control DMSO) a la placa de pocillos profundos que contiene 600 μ L de tampón pH 4,5, se mezcla y se incuba durante 16-19 horas. La placa se sella bien durante el proceso de incubación. El contenido de DMSO final es 0,5%. (c) Preparación de placa UV de la muestra: Al final del período de incubación, se filtran a vacío 100 μ L de muestra de la placa de pocillos profundos, empleando una placa de filtro. Se filtran a vacío otros 200 μ L de muestra de la placa de pocillos profundos, empleando la misma placa de filtro pero con una placa colectoras limpia. Se transfieren 75 μ L del filtrado de la placa colectoras a una placa de muestras UV. Se añaden 75 μ L de propanol a esta placa de UV. La solución se mezcla y se lee el espectro, utilizando el espectrofotómetro de UV. (d) Análisis de datos: Los espectros recogidos para blanco, referencia y muestra de 250 nm a 498 nm se analizan utilizando el software pION. Si la muestra precipita, la solubilidad se indica como XX μ g/mL. Si no hay precipitación y la muestra es soluble, la solubilidad se indica como >YY μ g/mL (siendo YY la concentración inicial del compuesto en 5 μ L o 10 μ L de muestra stock).

E. Estabilidad microsómica humana

Se utiliza el cribado ultrarrápido de un solo punto de tiempo para estabilidad metabólica microsómica hepática humana a fin de medir el metabolismo *in vitro* de los compuestos de ensayo por enzimas microsómicas hepáticas humanas. Los datos obtenidos se analizan para calcular una semivida ($t_{1/2}$, minutos) de los compuestos de ensayo. El ensayo se realiza en tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4 y NADPH 2,5 mM. Las muestras de ensayo se disuelven en acetonitrilo para una concentración del ensayo final de 1 μ M a 10 μ M. Se diluyen microsomas hepáticos humanos en tampón de ensayo hasta una concentración de ensayo final de 1 mg proteína/mL. Se añaden un volumen de 25 μ L de solución de compuesto y 50 μ L de suspensión de microsomas a 825 μ L de tampón de ensayo. La preparación se incuba en un baño de agua a 37°C durante 5 minutos. La reacción comienza por la adición de 100 μ L de NADPH. Se eliminan volúmenes de 80 μ L de la mezcla de incubación a 0, 15 y 30 minutos del comienzo de la

reacción y se añaden a 160 μL de acetonitrilo. Las muestras se agitan durante 20 segundos y luego se centrifugan durante 3 minutos a 3000 rpm. Se transfiere un volumen de 200 μL de sobrenadante a placas de filtro de fibra de vidrio de 0,25 mm y se centrifuga durante 5 minutos a 3000 rpm. Se añaden típicamente volúmenes de inyección de 10 μL a columnas de HPLC Zorbax SB C8 con ácido fórmico en agua o acetonitrilo a un caudal de 1,5 mL/min. La pérdida en porcentaje de compuesto precursor se calcula desde el área debajo de cada punto de tiempo para determinar la semivida.

F. Ensayos hERG

Los compuestos se ensayaron en alguno de los siguientes ensayos:

1. Ensayo de unión hERG

Actividad HERG del canal de potasio en células HEK-293 recombinantes humanas. Ligando: Astemizol 1,5 nM [^3H]; vehículo 1% DMSO. Tiempo de incubación/Temp: 60 min @ 25°C. Tampón de incubación: HEPES 10 mM, pH 7,4, 0,1% BSA, KCl 5 mM, MgCl_2 0,8 mM, NaCl 130 mM, NaEGTA 1 mM, Glucosa 10 mM. Ligando no específico: Astemizol 10 μM ; $6,8 \text{ nM } K_D$; B_{max} : 6,3 pmol/mg Proteína; Unión específica: 90%; Método de cuantificación: Unión del radioligando; Criterios de significación: $\geq 50\%$ de estimulación o inhibición máxima.

2. Ensayo patch clamp de hERG

El objetivo de este experimento es investigar los efectos de los compuestos de ensayo sobre la corriente de potasio mediada por HERG (IKr) en células de Riñón Embrionario Humano 293 (HEK293) que expresan establemente el canal de potasio codificado por HERG (gen humano asociado a ether-a-go-go). Las corrientes se registran a partir de células HEK293 a temperatura ambiente (20°C-22°C), usando la técnica patch-clamp de células enteras. Para investigar los efectos sobre el canal de potasio de HERG (IKr), las células HEK293 se fijan a un potencial de espera de 0 mV y se miden usando un patrón de pulso con amplitudes fijas (hiperpolarización: -80 mV para 25 ms; despolarización: +40 mV para 80 ms) que se repite a intervalos de 10 segundos. Los experimentos se realizan con tres a cuatro concentraciones y tres células diferentes para cada concentración. Se mide un nivel estable de corriente durante por lo menos 60 segundos, antes de aplicar el artículo de ensayo durante 5 minutos. Para la evaluación de la corriente máxima de CI_{50} , esto se mide 1,5 ms después del paso hasta +40 mV y se registra la amplitud en presencia de los artículos de ensayo y control durante 5 minutos. Todos los compuestos se disuelven en DMSO para dar una solución stock 10 mM, y se preparan diluciones nuevas antes de comenzar los experimentos. La adquisición y el análisis de los datos se realizaron con pClamp 8.2 para Windows (Clampex y Clampfit, Axon Instruments Inc., EE. UU.). Los resultados se expresan como fracción de corriente remanente (I/I₀). Los datos de concentración y respuesta se ajustan a una ecuación de la siguiente forma: $I/I_0 = 1/(1+([\text{compuesto}]/\text{CI}_{50}))$. Se realizan ajustes cuadrados mínimos no lineales usando el software graph pad prism. Los valores de CI_{50} se calculan con un modelo de curva de dosis y respuesta sigmoidea.

Como se muestra en la Tabla 2, un compuesto azaindol no sustituido (Tabla 2, Compuesto 7), representativo de los compuestos descritos en la patente estadounidense No. 6.903.215, fue un potente inhibidor de CYP. La incorporación de una amida o un resto metil sulfona en el C(2) del grupo fenilo (Tabla 2, comparar Compuestos 2 y 5 frente al Compuesto 7) no mejora el perfil de CYP. Además, la sustitución en el C(5) del anillo azaindol con grupos tales como el grupo morfolinilo, que estaba entre los patrones que habían sido previamente descritos en la publicación de solicitud de patente estadounidense No. 2005/0176706, no alteró de modo significativo el perfil general de CYP (Tabla 2, comparar el Compuesto 3 frente al Compuesto 2 y el Compuesto 6 frente al Compuesto 5). De hecho, estos ejemplos indican que dichas sustituciones no son ventajosas.

No obstante, la presente invención demuestra, sorprendente e inesperadamente, que la sustitución en la posición 5 del anillo azaindol con un grupo alquilsulfonilo provee compuestos que tienen una inhibición de CYP significativamente menor, según lo representado por los valores de CI_{50} de inhibición de CYP3A4 (Tabla 2, comparar el Compuesto 1 frente a los Compuestos 2, 3 y 7, y el Compuesto 4 frente a los Compuestos 5, 6 y 7). Por lo tanto, la reducción en la actividad de CYP exhibida por los compuestos de la presente invención, en comparación con los compuestos asociados de la técnica anterior, es sorprendente e inesperada.

Tabla 2: Compuestos comparados

Compuesto No.	Estructura	CI_{50} de inhibición de CYP3A4 [μM]

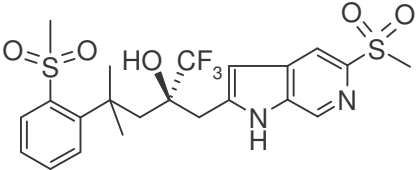
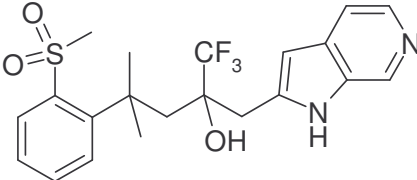
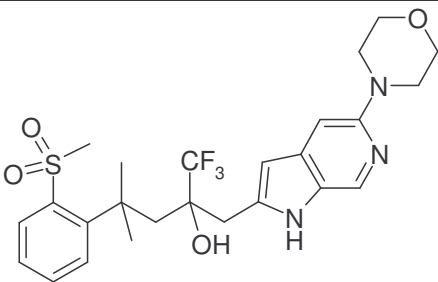
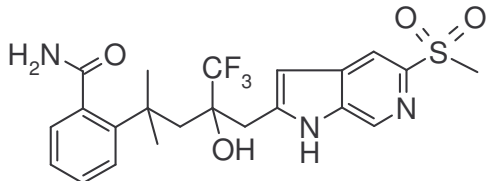
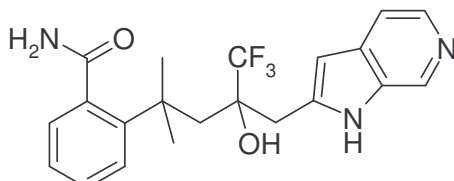
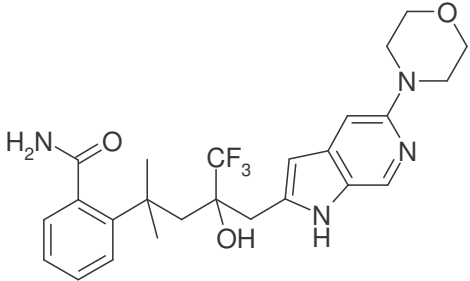
Tabla 2: Compuestos comparados		
Compuesto No.	Estructura	CI ₅₀ de inhibición de CYP3A4 [μM]
1		> 30
2		0,18
3		0,01
4		> 30
5		0,51
6		2,7

Tabla 2: Compuestos comparados		
Compuesto No.	Estructura	CI ₅₀ de inhibición de CYP3A4 [μM]
7		0,9

Se han ensayado compuestos representativos de la presente invención y han mostrado actividad como moduladores de la función de receptores de glucocorticoides en uno o más de los ensayos anteriores (Tabla 1). Además, los compuestos de la presente invención, según lo representado en los ejemplos de la Tabla 3, en general han demostrado propiedades de tipo fármaco deseables, como inhibición del Citocromo P450 indicativo del potencial de interacción de un fármaco con otro (representadas por los valores CI₅₀ de inhibición de CYP3A4), inhibición de hERG que es indicativa de la prolongación QT del corazón, y propiedades ventajosas de farmacocinética (representadas por la estabilidad metabólica *in vitro*) y propiedades físico-químicas (representadas por solubilidad acuosa).

5

10

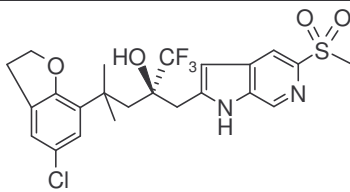
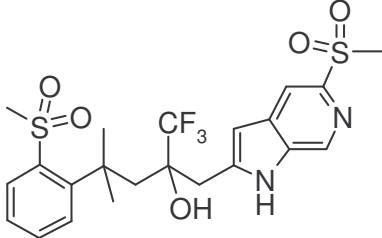
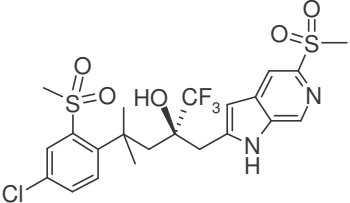
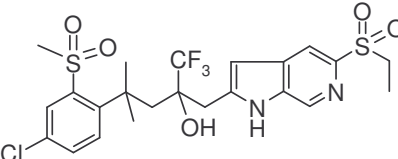
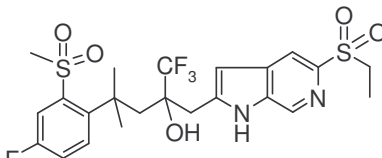
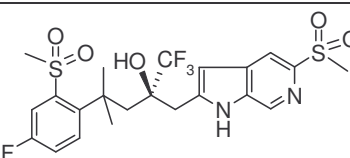
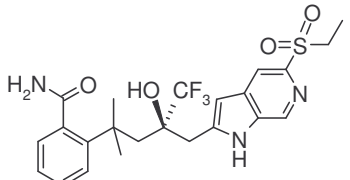
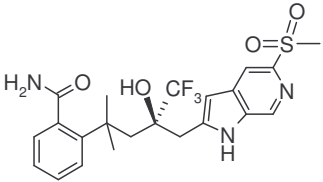
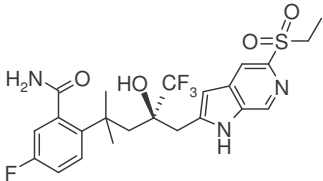
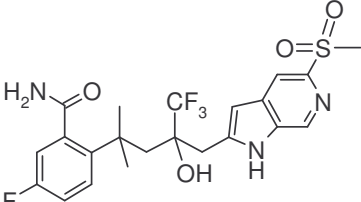
Tabla 3: Ejemplos adicionales				
Estructura	Cl ₅₀ de inhibición de CYP3A4 [μM]	Cl ₅₀ de HERG [μM]	solubilidad acuosa a pH 7 [μg/mL]	semivida del microsoma hepático humano [min]
	6,5	9,4	No determinado	<3
	>30	>10	59	<3
	4,2	>10	40	17
	>30	>10	18	11
	>30	>30	52	7
	14	>30	>100	14
	>30	>30	>100	17

Tabla 3: Ejemplos adicionales				
Estructura	CI ₅₀ de inhibición de CYP3A4 [μM]	CI ₅₀ de HERG [μM]	solubilidad acuosa a pH 7 [μg/mL]	semivida del microsoma hepático humano [min]
	>30	>30	17	44
	26	>30	>100	>300
	2,5	>30	>100	45

5 La invención provee además métodos para modular la función del receptor de glucocorticoides en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto según la invención. Si el propósito de modular la función del receptor de glucocorticoides en un paciente es tratar un estado de enfermedad o afección, la administración preferiblemente comprende una cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz de un compuesto farmacéuticamente aceptable según la invención. Si el propósito de modular la función del receptor de glucocorticoides en un paciente es para un diagnóstico u otro fin (p. ej., determinar la adaptabilidad de un paciente a la terapia, o la sensibilidad a distintas dosis sub-terapéuticas de los compuestos según la invención), la administración preferiblemente comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, es decir, la cantidad necesaria para obtener el efecto o grado de modulación deseado.

Métodos de uso terapéutico

15 Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención son útiles en la modulación de la función del receptor de glucocorticoides. Al hacer esto, estos compuestos tienen utilidad terapéutica en el tratamiento de estados de enfermedad y afecciones mediadas por la función del receptor de glucocorticoides o que se beneficiarían de la modulación de la función del receptor de glucocorticoides.

20 Como los compuestos de la invención modulan la función del receptor de glucocorticoides, tienen una actividad antiinflamatoria y antialérgica, inmunosupresora y antiproliferativa muy útil y pueden usarse en pacientes como fármacos, particularmente en forma de composiciones farmacéuticas como las indicadas más adelante, para el tratamiento de estados de enfermedad y afecciones.

25 Los compuestos agonistas de acuerdo con la invención pueden usarse en pacientes como fármacos para el tratamiento de los siguientes estados de enfermedad o indicaciones, que van acompañados de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos:

30 (i) Enfermedades pulmonares: enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier origen, particularmente asma bronquial y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS); bronquiectasia; bronquitis de diversos orígenes; todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, particularmente alveolitis alérgica; todas las formas de edema pulmonar, particularmente edema

pulmonar tóxico; todas las formas de enfermedad pulmonar intersticial de cualquier origen, por ejemplo, neumonitis por radiación; y sarcoidosis y granulomatosis, particularmente enfermedad de Boeck.

(ii) Enfermedades reumáticas o enfermedades autoinmunes o enfermedades articulares: todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda y polimialgia reumática; artritis reactiva; enfermedades reumáticas de tejidos blandos; enfermedades inflamatorias de tejidos blandos de otros orígenes; síntomas artríticos en enfermedades articulares degenerativas (artrosis); artritis traumática; colagenosis de cualquier origen, por ejemplo, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, enfermedad de Still y síndrome de Felty;

(iii) Enfermedades alérgicas: todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, edema angioneurótico, fiebre del heno, picaduras de insectos, reacciones alérgicas a fármacos, derivados sanguíneos, agentes de contraste, etc., choque anafiláctico (anafilaxis), urticaria, edema angioneurótico y dermatitis de contacto;

(iv) Enfermedades de vasculitis: panarteritis nodosa, poliarteritis nodosa, arteritis temporalis, granulomatosis de Wegner, artritis de células gigantes y eritema nodosum;

(v) Enfermedades dermatológicas: dermatitis atópica, particularmente en niños; psoriasis; pitiriasis rubra pilaris; enfermedades eritematosas desencadenadas por diversos noxas, por ejemplo, rayos, agentes químicos, quemaduras, etc.; dermatosis bulosas; enfermedades del complejo liquenoide; prurito (por ejemplo, de origen alérgico); dermatitis seborreica; rosácea; pénfigo vulgar; eritema multiforme exudativo; balanitis; vulvitis; pérdida de pelo, tal como la que se produce en alopecia areata; y linfomas cutáneos de células T;

(vi) Enfermedades renales: síndrome nefrótico; y todos los tipos de nefritis, por ejemplo, glomerulonefritis;

(vii) Enfermedades hepáticas: disgregación de células hepáticas aguda; hepatitis aguda de diversos orígenes, por ejemplo, viral, tóxica o inducida por fármacos; y hepatitis crónicamente agresiva y/o crónicamente intermitente;

(viii) Enfermedades gastrointestinales: enfermedades inflamatorias del intestino, por ejemplo, enteritis regional (enfermedad de Crohn), colitis ulcerosa; gastritis; esofagitis péptica (reflujoesofagitis); y gastroenteritis de otros orígenes, por ejemplo, esprue no tropical;

(ix) Enfermedades proctológicas: eccema anal; fisuras; hemorroides; y proctitis idiopática;

(x) Enfermedades oculares: queratitis alérgica, uveítis o iritis; conjuntivitis; blefaritis; neuritis del nervio óptico; coroiditis; y oftalmia simpática;

(xi) Enfermedades de áreas del oído, nariz y garganta (ENT): rinitis alérgica o fiebre del heno; otitis externa, por ejemplo, producida por eccema de contacto, infección, etc.; y otitis media;

(xii) Enfermedades neurológicas: edema cerebral, particularmente edema cerebral relacionado con tumores; esclerosis múltiple; encefalomiелitis aguda, meningitis; lesión aguda de la médula espinal; apoplejía; y diversas formas de crisis, por ejemplo, espasmos de nutación;

(xiii) Enfermedades de la sangre: anemia hemolítica adquirida; y trombocitopenia idiopática;

(xiv) Enfermedades tumorales: leucemia linfática aguda; linfoma maligno; linfogranulomatosis; linfosarcoma; metástasis extensiva, particularmente en carcinoma mamario, bronquial y prostático;

(xv) Enfermedades endocrinas: oftalmopatía endocrina; orbitopatía endocrina; crisis tirotóxica; Tiroiditis de Quervain; tiroiditis de Hashimoto; Morbus Basedow; tiroiditis granulomatosa; estruma linfomatosa y enfermedad de Grave;

(xvi) Trasplantes de órganos y tejidos y enfermedades de injerto contra hospedador;

(xvii) Estados graves de choque: por ejemplo choque séptico, choque anafiláctico y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (abreviado generalmente como SIRS por sus iniciales en inglés: systemic inflammatory response syndrome).

(xviii) Terapia de sustitución en: insuficiencia adrenal primaria congénita, por ejemplo, síndrome adrenogenital; insuficiencia adrenal primaria adquirida, por ejemplo, enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmune, después de una infección, tumores, metástasis etc.; insuficiencia adrenal secundaria congénita, por ejemplo, hipopituitarismo congénito; e insuficiencia adrenal secundaria adquirida, por ejemplo, después de una infección, tumores, metástasis, etc.;

(xix) Dolor de origen inflamatorio, por ejemplo, lumbago; y

(xx) Diversos estados de enfermedad o afecciones distintas incluyendo diabetes de tipo I (diabetes dependiente de insulina), osteoartritis, síndrome de Guillain-Barre, reestenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea, enfermedad de Alzheimer, dolor agudo y crónico, aterosclerosis, lesión de perfusión, enfermedades de resorción ósea, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, lesión térmica, lesión en múltiples órganos debida a un traumatismo, meningitis purulenta aguda, enterocolitis necrotizante y síndromes asociados con hemodiálisis, leucoféresis y transfusión de granulocitos.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento de cualquier otro estado de enfermedad o afección no mencionada anteriormente que se haya tratado, se esté tratando o se vaya a tratar con glucocorticosteroides sintéticos (véase, por ejemplo, H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien [Glucocorticoids: Immunological Fundamentals, Pharmacology, and Therapeutic Guidelines], Stuttgart: Verlagsgesellschaft mbH, 1998). La mayoría o todas las indicaciones (i) a (xx) mencionadas anteriormente se describen con detalle en H.J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien. Además, los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar

trastornos distintos de los indicados anteriormente o mencionados o descritos en este documento, incluyendo en la sección de Antecedentes de la Invención.

Métodos de uso diagnóstico

5 Los compuestos de la invención también pueden usarse en aplicaciones de diagnóstico y para fines comerciales y otros fines como patrones en ensayos de unión competitiva. En estos usos, los compuestos de la invención pueden usarse en forma de los propios compuestos o pueden modificarse por medio de la unión de un radioisótopo, marcador luminiscente, marcador fluorescente o similares para obtener una sonda marcada con radioisótopo, luminiscente o fluorescente, como sabrá un especialista en la técnica y como se indica en Handbook of Fluorescent
 10 Probes and Research Chemicals, 6ª Edición, R.P. Haugland (ed.), Eugene: Molecular Probes, 1996; Fluorescence and Luminescence Probes for Biological Activity, W.T. Mason (ed.), San Diego: Academic Press, 1993; Receptor-Ligand Interaction. A Practical Approach, E.C. Hulme (ed.), Oxford: IRL Press, 1992

Administración general y composiciones farmacéuticas

15 Cuando se usan como agentes farmacéuticos, los compuestos de la invención típicamente se administran en forma de una composición farmacéutica. Tales composiciones pueden prepararse usando procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden administrarse solos o en combinación con adyuvantes que aumentan la estabilidad de los
 20 compuestos de la invención, facilitan la administración de composiciones farmacéuticas que los contienen en ciertas realizaciones, proporcionan una mayor disolución o dispersión, aumentan la actividad inhibidora, proporcionan una terapia auxiliar y similares. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse por sí mismos o junto con otras sustancias activas de acuerdo con la invención, opcionalmente también junto con otras sustancias farmacológicamente activas. En general, los compuestos de esta invención se administran en una cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz, aunque se pueden administrar en cantidades menores para diagnóstico u
 25 otros propósitos.

En particular, los compuestos de la invención son útiles en combinación con glucocorticoides o corticosteroides. Como se señaló anteriormente, la terapia convencional para una diversidad de trastornos inmunes e inflamatorios incluye la administración de corticosteroides, que tiene la capacidad de suprimir las respuestas inmunológicas e
 30 inflamatorias (A.P. Truhan *et al.*, *Annals of Allergy*, 1989, 62, págs. 375-391; J.D. Baxter, *Hospital Practice*, 1992, 27, págs. 111-134; R.P. Kimberly, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1992, 4, págs. 325-331; M.H. Weisman, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1995, 7, págs. 183-190; W. Sterry, *Arch. Dermatol. Res.*, 1992, 284 (Suppl.), págs. S27-S29). Sin embargo, aunque terapéuticamente es beneficioso, el uso de corticosteroides está asociado con varios efectos secundarios, que varían desde efectos leves a posiblemente amenazadores para la vida, especialmente con el uso
 35 prolongado y/o de altas dosis de esteroides. Por consiguiente, serían muy deseables métodos y composiciones que permitieran el uso de una dosificación eficaz menor de corticosteroides (efecto denominado "efecto de ahorro de esteroides") para evitar efectos secundarios indeseados. Los compuestos de la invención proporcionan dicho efecto de ahorro de esteroides consiguiendo el efecto terapéutico deseado por medio del uso de menores dosis y una administración menos frecuente de glucocorticoides o corticosteroides.

40 En particular, los compuestos de la invención son útiles combinados con otros fármacos comúnmente utilizados para tratar signos y síntomas, como también causas de indicaciones inflamatorias o inmunológicas, y también para tratar, prevenir o evitar efectos colaterales típicos inducidos por fármacos. Dichos fármacos podrían utilizarse con los compuestos de la invención en un producto de combinación en una dosis o administrarse en formulaciones
 45 separadas. Ejemplos de dichos fármacos incluirían moléculas pequeñas utilizadas para el tratamiento de la artritis reumatoidea tales como metotrexato, ARAVA® (leflunomida), PLAQUENIL® (hidroxicloroquina) y AZULFIDINE® (sulfasalazina); compuestos de oro (p. ej., MYOCHRYSLINE® (aurotiomalato sódico)); antibióticos (p. ej., minociclina); agentes inmunosupresores (p. ej., ciclosporina, azatiaprina ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina) y micofenolato mofetil); y agentes anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), tales como ibuprofeno, MOBIC® (meloxicam), CELEBREX® (celecoxib). Ejemplos de dichos fármacos también incluirían agentes biológicos utilizados para el tratamiento de artritis reumatoidea tales como agentes anti-TNF, p. ej., ENBREL® (etanercept), REMICADE® (infliximab), HUMIRA® (adalimumab); otras citocinas o antagonistas del receptor de citocinas, p. ej.,
 50 antagonistas de IL-1; agentes que modulan la interacción celular, el tráfico celular, la adhesión celular o la señalización celular, p. ej., abatacept (ORENCIA®); y agentes que causan la disminución de células, p. ej., RITUXAN® (rituximab).

La administración de los compuestos de la invención, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede realizarse usando cualquiera de los modos aceptados de administración de composiciones farmacéuticas. De esta manera, la administración puede ser por ejemplo, por vía oral, bucal (por ejemplo, por vía sublingual), nasal,
 60 parenteral, tópica, transdérmica, vaginal o rectal, en forma de un sólido, semisólido, polvo liofilizado o en formas de dosificación líquidas, tal como, por ejemplo, en forma de comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas de gelatina dura y cápsulas elásticas de gelatina blanda, polvos, disoluciones, suspensiones o aerosoles, o similares,

preferiblemente en formas de dosificación unitaria adecuadas para una simple administración de dosificaciones precisas. Las composiciones farmacéuticas generalmente incluirán un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de la invención como el/un agente activo y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, excipientes, adyuvantes, diluyentes, vehículos o combinaciones de los mismos.

5 Dichos excipientes, vehículos o aditivos farmacéuticamente aceptables, así como los métodos para preparar composiciones farmacéuticas para distintos modos de administración son bien conocidos por los especialistas en la técnica. El estado de la técnica se evidencia, por ejemplo en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20^a edición, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H. C. Ansel y N. G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 5^a Ed., Lea y Febiger, 1990.

15 Como podría esperar un especialista de la técnica, las formas de los compuestos de la invención utilizados en una formulación farmacéutica particular se elegirán (por ejemplo, sales) de forma que posean características físicas adecuadas (por ejemplo, solubilidad en agua) que son necesarias para que la formulación sea eficaz.

20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración bucal (sub-lingual) incluyen grageas que comprenden un compuesto de la presente invención en una base aromatizada, normalmente sacarosa, y goma arábiga o tragacanto, y pastillas que comprenden el compuesto en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga.

25 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden preparados acuosos estériles de un compuesto de la presente invención. Estos preparados preferiblemente se administran por vía intravenosa, aunque la administración también puede realizarse por medio de inyección subcutánea, intramuscular o intradérmica. Las formulaciones farmacéuticas inyectables se basan generalmente en disolución salina estéril inyectable, disolución salina de fosfato tamponada, suspensiones oleaginosas u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica y que generalmente se hacen estériles e isotónicos con la sangre. Las formulaciones farmacéuticas inyectables pueden proporcionarse por lo tanto como una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, incluyendo 1,3-butanodiol, agua, disolución de Ringer, disolución isotónica de cloruro de sodio, aceites fijos, tales como mono- o diglicéridos sintéticos, ácidos grasos, tales como ácido oleico, y similares. Dichas formulaciones farmacéuticas inyectables se formulan de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o fijación y agentes de suspensión adecuados. Las formulaciones inyectables generalmente contendrán de 0,1 a 5% p/p de un compuesto de la invención.

35 Las formas de dosificación sólida para administración oral de los compuestos incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. Para dicha administración oral, una composición farmacéuticamente aceptable que contiene uno o más compuestos de la invención se forma por medio de la incorporación de cualquiera de los excipientes empleados normalmente, tales como, por ejemplo, calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, almidón pregelatinizado, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, derivados de éter de celulosa, glucosa, gelatina, sacarosa, citrato, galato de propilo y similares. Tales formulaciones farmacéuticas sólidas pueden incluir formulaciones, como es bien conocido en la técnica, para proporcionar la liberación prolongada o sostenida del fármaco en el tracto gastrointestinal mediante cualquier número de mecanismos que incluyen, pero sin estar limitados a ellos, liberación sensible al pH de la forma de dosificación basada en el cambio de pH del intestino delgado, erosión lenta del comprimido o la cápsula, retención en el estómago basada en las propiedades físicas de la formulación, bioadhesión de la forma de dosificación a la capa mucosa del tracto intestinal o liberación enzimática del fármaco activo de la forma de dosificación.

50 Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires, que contienen opcionalmente adyuvantes farmacéuticos en un vehículo, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes adicionales tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

55 Las formas de dosificación tópicas de los compuestos incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, nebulizaciones, inhalaciones, pomadas oculares, gotas oculares u óticas, vendajes impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales apropiados tales como conservantes, disolventes para facilitar la penetración del fármaco y emolientes en pomadas y cremas. La aplicación tópica puede realizarse una vez o más veces al día dependiendo de las consideraciones médicas habituales. Además, los compuestos preferidos para la presente invención se pueden administrar de forma intranasal mediante la utilización tópica de vehículos intranasales adecuados. Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles, tales como bases de cremas o pomadas y etanol o alcohol oleílico para lociones. Dichos vehículos pueden estar

60

presentes en una cantidad de aproximadamente 1% hasta aproximadamente 98% de la formulación, más habitualmente formarán parte de hasta aproximadamente 80% de la formulación.

5 También es posible la administración transdérmica. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos adaptados para mantenerse en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período de tiempo prolongado. Para administrarse en forma de un sistema de liberación transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua mejor que intermitente a lo largo del régimen de dosificación. Dichos parches contienen adecuadamente un compuesto de la invención en una solución acuosa y opcionalmente tamponada, disuelto y/o disperso en un adhesivo, o disperso en un polímero. Una concentración adecuada del compuesto activo es de aproximadamente 1% a 35%, preferiblemente de aproximadamente 3% a 15%.

15 Para la administración por inhalación, los compuestos de la invención se liberan convenientemente en forma de pulverización en aerosol a partir de un dispositivo de pulverización con bomba que no requiere de gas propulsor o de un envase presurizado o un nebulizador mediante el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, tetrafluoroetano, heptafluoropropano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En cualquier caso, la unidad de dosificación de nebulización en aerosol puede determinarse proporcionando una válvula para liberar una cantidad medida de manera que el inhalador de dosis medida resultante (MDI) se use para administrar los compuestos de la invención de una forma reproducible y controlada. Tales dispositivos de inhalación, nebulización o atomización son conocidos en la técnica anterior, por ejemplo en las publicaciones internacionales PCT N° WO 97/12687 (particularmente su figura 6, que es la base del nebulizador comercial RESPIMAT®); WO 94/07607; WO 97/12683; y WO 97/20590, a las que se hace referencia por el presente documento y cada una de las que se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

25 La administración rectal puede realizarse utilizando supositorios de dosis unitarias en los que el compuesto está mezclado con sólidos solubles o insolubles en agua de bajo punto de fusión tales como grasas, manteca de cacao, gelatina glicerizada, aceites vegetales hidrogenados, mezclas de polietilenglicoles de diversos pesos moleculares o ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, o similares. El compuesto activo normalmente es un componente minoritario, con frecuencia de aproximadamente 0,05 a 10% en peso, siendo el resto el componente base.

30 En todas las composiciones farmacéuticas anteriores, los compuestos de la invención se formulan con un vehículo o excipiente aceptable. Por supuesto, los vehículos o excipientes usados deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no deben ser perjudiciales para el paciente. El vehículo o excipiente puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto de la invención como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener de 0,05% a 95% en peso del compuesto activo. Tales vehículos o excipientes incluyen cargas inertes o diluyentes, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, retardantes de disolución, aceleradores de la resorción, agentes de absorción y agentes colorantes. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o β-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Agentes disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

45 Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 15 mg/kg de peso corporal al día de un compuesto de la invención; preferiblemente, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día; y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal al día. Por ejemplo, para administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 0,07 mg a aproximadamente 1050 mg al día de un compuesto de la invención, preferiblemente de aproximadamente 7,0 mg a aproximadamente 700 mg al día, y más preferiblemente de aproximadamente 7,0 mg a aproximadamente 105 mg al día. Puede requerirse cierto grado de optimización de la dosis rutinaria para determinar un nivel y un patrón de dosificación óptimos.

Los vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden todos los aditivos anteriores y similares.

55 Ejemplos de formulaciones farmacéuticas

A. COMPRIMIDOS	
Componente	Cantidad por comprimido (mg)
sustancia activa	100
lactosa	140
almidón de maíz	240
polivinilpirrolidona	15

ES 2 381 257 T3

estearato de magnesio	5
TOTAL	500

5 Se mezclan la sustancia activa molida finamente, la lactosa y una pequeña cantidad del almidón de maíz. La mezcla se tamiza, después se humedece con una disolución de polivinilpirrolidona en agua, se amasa, se granula en húmedo y se seca. Los gránulos, el almidón de maíz restante y el estearato de magnesio se tamizan y se mezclan juntos. La mezcla se comprime para producir comprimidos de la forma y el tamaño adecuados.

B. COMPRIMIDOS	
Componente	Cantidad por comprimido (mg)
sustancia activa	80
lactosa	55
almidón de maíz	190
polivinilpirrolidona	15
estearato de magnesio	2
celulosa microcristalina	35
carboximetil almidón sódico	23
TOTAL	400

- 5 Se mezclan la sustancia activa molida finamente, una pequeña cantidad del almidón de maíz, la lactosa, la celulosa microcristalina y la polivinilpirrolidona, la mezcla se tamiza y se trata con el resto del almidón de maíz y agua para formar un gránulo que se seca y se tamiza. Se añaden el carboximetilalmidón sódico y el estearato de magnesio y se mezclan y la mezcla se comprime para formar comprimidos de un tamaño adecuado.

C. COMPRIMIDOS CON REVESTIMIENTO	
Componente	Cantidad por comprimido (mg)
sustancia activa	5
lactosa	30
almidón de maíz	41,5
polivinilpirrolidona	3
estearato de magnesio	0,5
TOTAL	90

- 10 Se mezclan minuciosamente la sustancia activa, el almidón de maíz, la lactosa y la polivinilpirrolidona y la mezcla se humedece con agua. La masa húmeda se empuja a través de un tamiz con un tamaño de malla de 1 mm, se seca a aproximadamente 45°C y los gránulos se pasan después por el mismo tamiz. Después de haber introducido el estearato magnésico mezclando, se comprimen núcleos convexos de comprimido con un diámetro de 6 mm en una máquina para preparar comprimidos. Los núcleos de comprimido así producidos se recubren de forma conocida con un recubrimiento que consiste esencialmente en azúcar y talco. Los comprimidos recubiertos terminados se pulen con cera.
- 15

D. CÁPSULAS	
Componente	Cantidad por cápsula (mg)
sustancia activa	50
almidón de maíz	268,5
estearato de magnesio	1,5
TOTAL	320

- 20 Se mezclan la sustancia y el almidón de maíz y se humedecen con agua. La masa humedecida se tamiza y se seca. Los gránulos secos se tamizan y se mezclan con estearato magnésico. La mezcla terminada se envasa en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

E. DISOLUCIÓN EN AMPOLLAS	
Componente	Cantidad por ampolla
sustancia activa	50 mg
cloruro sódico	50 mg
Agua inyectable	5 mL

- 25 La sustancia activa se disuelve en agua a su propio pH u opcionalmente a pH 5,5 a 6,5 y se añade cloruro de sodio para hacerla isotónica. La solución obtenida se filtra libre de pirógenos y el filtrado se transfiere en condiciones asépticas al interior de ampollas que después se esterilizan y se cierran herméticamente por fusión. Las ampollas contienen 5 mg, 25 mg y 50 mg de sustancia activa.

F. SUPOSITORIOS	
Componente	Cantidad por supositorio (mg)
sustancia activa	50
grasa sólida	1650

ES 2 381 257 T3

F. SUPOSITORIOS	
Componente	Cantidad por supositorio (mg)
TOTAL	1700

Se funde la grasa dura. A 40°C, se dispersa homogéneamente la sustancia activa triturada en la grasa fundida. La mezcla se enfría a 38°C y se vierte en moldes de supositorio ligeramente enfriados.

G. AEROSOL DE DOSIFICACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	0,005
trioleato de sorbitán	0,1
monofluorotriclorometano y difluorodichlorometano (2:3)	hasta 100

5

La suspensión se transfiere a un recipiente de aerosol convencional con una válvula de dosificación. Preferiblemente, se suministran 50 µl de suspensión por pulverización. La sustancia activa también puede dosificarse en dosis superiores si se desea (por ejemplo, 0,02% en peso).

H. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	1,0 mg
lactosa monohidrato	hasta 25 mg

10

I. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	2,0 mg
lactosa monohidrato	hasta 25 mg

J. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	1,0 mg
lactosa monohidrato	hasta 5 mg

K. POLVO PARA INHALACIÓN	
Componente	Cantidad
sustancia activa	2,0 mg
lactosa monohidrato	hasta 5 mg

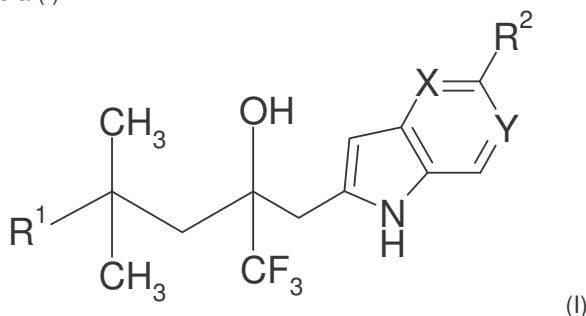
- 5 En los Ejemplos H, I, J y K, el polvo para inhalación se produce de manera convencional mezclando juntos los ingredientes individuales.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5

10



en la que:

15

R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

20

R² es alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoialquilo y aminocarbonilo;

X es CH o N; e

Y es CH o N,

25

donde X e Y no son ambos CH,

o un tautómero, isómero óptico, profármaco, co-cristal o sal de los mismos.

2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

30

R¹ es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₅, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C₁-C₅, dialquilaminocarbonilo C₁-C₅, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁-C₅, dialquilaminosulfonilo C₁-C₅, halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

35

R² es alquiltio C₁-C₅, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoialquilo y aminocarbonilo;

X es CH; e

Y es N,

40

o un tautómero, co-cristal o sal de los mismos.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

45

R¹ es un grupo arilo, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo C₁, C₂ o C₃, aminocarbonilo, halógeno y alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R² es alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona, cada uno opcional e independientemente sustituido con uno a tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoialquilo y aminocarbonilo;

50

X es CH; e

Y es N,

o un tautómero, co-cristal o sal de los mismos.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

55

R¹ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, fluoro, cloro, bromo y alquiltio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R² es alquiltio C₁, C₂ o C₃, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

60

X es CH; e

Y es N,

o un tautómero, co-cristal o sal de los mismos.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R¹ es un grupo fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos grupos sustituyentes independientemente seleccionados entre aminocarbonilo, metilo, fluoro, cloro, bromo y alquilitio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;
R² es alquilitio C₁ o C₂, donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

5 X es CH; e

Y es N,

o un tautómero, co-cristal o sal de los mismos.

10 6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

(*R*)-4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

15 (*R*)-4-(5-cloro-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

20 (*R*)-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

25 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(5-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

30 (*R*)-4-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

35 2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

40 4-benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

45 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;

2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

50 2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

4-(1,1,1-dioxo-1*H*-1λ⁶-benzo[*b*]tiofen-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

5-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

55 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;

4-(1,1,1-dioxo-1*H*-1λ⁶-benzo[*b*]tiofen-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

60 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

(*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

- 4-(5-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 4-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;
- 5 4-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 5-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil]benzamida;
- 10 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil]benzamida;
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
- 15 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 4-(5-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
- 20 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol;
 5-cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 5-cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
- 25 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 4-bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol;
 4-(2-bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 30 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 (*R*)-4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 4-(5-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 35 5-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 40 2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[3,2-*b*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida; y
 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(2-metanosulfonil-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-6-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida,
 o un tautómero, co-cristal o sal de los mismos.
- 45 7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 6, seleccionado entre:
 (*R*)-4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 (*R*)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 50 (*R*)-4-(5-cloro-2,3-dihidrobencofuran-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;
 (*R*)-4-(3-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
- 55 (*R*)-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
- 60 (*R*)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

- 4-(5-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 (R)-4-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 4-(2-bromofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 4-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;
 2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
 (R)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 4-benzo[*b*]tiofen-7-il-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;
 2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;
 4-(1,1-dioxo-1*H*-1λ⁶-benzo[*b*]tiofen-7-il)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
 5-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;
 4-(1,1-dioxo-1*H*-1λ⁶-benzo[*b*]tiofen-7-il)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;
 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 (R)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;
 4-(5-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 4-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;
 4-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 5-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil]benzamida;
 5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetil-3-[5-(propano-2-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]butil]benzamida;
 1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 4-(5-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-4-metil-2-[5-(propano-1-sulfonil)-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil]pentan-2-ol;
 4-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol;
 5-cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 5-cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;
 4-bromo-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]fenol; y

4-(2-bromo-5-fluorofenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol,
o un tautómero, co-cristal o sal de los mismos.

8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 7, seleccionado entre:

(*R*)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;
2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

1,1,1-trifluoro-4-(5-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(5-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-4-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4-metilpentan-2-ol;

4-(4-cloro-2-metanosulfonilfenil)-2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-metilpentan-2-ol;

2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(4-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

(*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1,1-trifluoro-4-(3-fluoro-2-metanosulfonilfenil)-4-metilpentan-2-ol;

2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

5-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-metilbenzamida;

5-fluoro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

(*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;

4-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]bencenosulfonamida;

4-metil-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida;

5-cloro-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida; y

5-cloro-2-[4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida,

o un tautómero, co-cristal o sal de los mismos.

9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionado entre:

(*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida.

10. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionado entre:

(*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida.

11. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionado entre:

5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

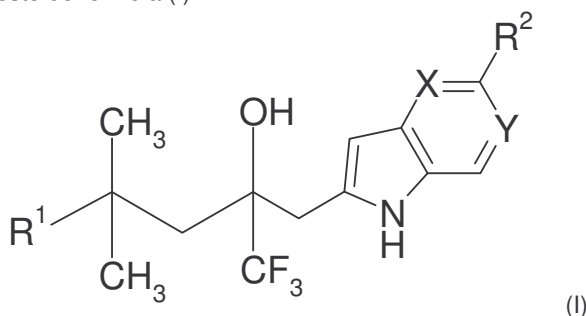
12. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionado entre:

(*R*)-2-[4,4,4-Trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

13. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionado entre:
 co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]-5-fluorobenzamida;
 5 co-cristal de ácido fosfórico de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida; y
 co-cristal de isonicotinamida de (*R*)-2-[3-(5-etanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-1,1-dimetilbutil]benzamida.

14. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionado entre:
 10 co-cristal de ácido fosfórico de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida; y
 co-cristal de ácido acético de 5-fluoro-2-[(*R*)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(5-metanosulfonil-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]piridin-2-ilmetil)-1,1-dimetilbutil]benzamida.

15. Una sal de un compuesto de fórmula (I)



en la que:

R^1 es un grupo arilo o heteroarilo, cada uno opcional e independientemente sustituido
 30 con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre alquilo C_1-C_5 , aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo C_1-C_5 , dialquilaminocarbonilo C_1-C_5 , aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C_1-C_5 , dialquilaminosulfonilo C_1-C_5 , halógeno, hidroxilo, ciano y alquiltio C_1-C_5 , donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un sulfóxido o una sulfona;

R^2 es alquiltio C_1-C_5 , donde el átomo de azufre está opcionalmente oxidado a un
 35 sulfóxido o una sulfona, opcional e independientemente sustituido con uno, dos o tres grupos sustituyentes seleccionados entre halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alcoxialquilo y aminocarbonilo;

X es CH o N; e

Y es CH o N,

donde X e Y no son ambos CH,

o su tautómero o isómero óptico, con un ácido adecuado.

16. La sal de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el ácido adecuado es ácido clorhídrico, ácido
 45 bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido butírico, ácido alcanfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido diglucónico, ácido etanosulfónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido glicerofosfórico, ácido hemisulfónico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico (ácido isetiónico), ácido láctico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido mesitileno-sulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido oxálico, ácido pamoico, ácido pectínico, ácido fenilacético, ácido 3-fenilpropiónico, ácido pícrico, ácido piválico, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfanílico, ácido tartárico, ácido *p*-toluenosulfónico o ácido undecanoico.

17. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, o un tautómero, co-cristal o sal del mismo, y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, o un tautómero, co-cristal o sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica moduladora de la función del receptor de glucocorticoides en un paciente.

19. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, o un tautómero, co-cristal o sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad o afección mediada por la función del receptor de glucocorticoides en un paciente en necesidad de dicho tratamiento.
- 5 20. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, o un tautómero, co-cristal o sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad o afección seleccionada entre: diabetes de tipo II, obesidad, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades neurológicas, tumores adrenales y de pituitaria y glaucoma, en un paciente en necesidad de dicho tratamiento.
- 10 21. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, o un tautómero, co-cristal o sal del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para tratar una enfermedad caracterizada por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos, en un paciente en necesidad de dicho tratamiento.
- 15 22. El uso de acuerdo con la reivindicación 21, donde la enfermedad se selecciona entre: (i) enfermedades pulmonares; (ii) enfermedades reumáticas/enfermedades autoinmunes/enfermedades articulares; (iii) enfermedades alérgicas; (iv) enfermedades de vasculitis; (v) enfermedades dermatológicas; (vi) enfermedades renales; (vii) enfermedades hepáticas; (viii) enfermedades gastrointestinales; (ix) enfermedades proctológicas; (x) enfermedades oftálmicas; (xi) enfermedades de áreas del oído, nariz y garganta (ENT); (xii) enfermedades neurológicas; (xiii) enfermedades de la sangre; 20 (xiv) enfermedades tumorales; (xv) enfermedades endocrinas; (xvi) trasplantes de órganos y tejidos y enfermedades de injerto contra hospedador; (xvii) estados severos de choque; (xviii) terapia de sustitución; y (xix) dolor de origen inflamatorio.
- 25 23. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, o un tautómero, co-cristal o sal del mismo y un glucocorticoide farmacéuticamente aceptable para la preparación de una composición farmacéutica para tratar un estado de enfermedad o afección mediada por la función del receptor de glucocorticoides en un paciente en necesidad de dicho tratamiento.
- 30 24. Un método para preparar éster *terc.*-butílico del ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, comprendiendo el método:
- (a) hacer reaccionar 5-nitro-2-cloropiridina con etanotiolato de sodio para obtener 2-etilsulfanil-5-nitropiridina;
- 35 (b) hidrogenar la 2-etilsulfanil-5-nitropiridina para obtener 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina;
- (c) hacer reaccionar la 6-etilsulfanilpiridin-3-ilamina con dicarbonato de di-*terc.*-butilo para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico;
- (d) añadir *n*-butil-litio, gota a gota, a una solución del éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico y *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina en un disolvente adecuado;
- 40 (e) añadir yodo en un disolvente adecuado, gota a gota, a la solución de la etapa (d), seguido de tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico; y
- (f) combinar el éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, NaIO₄ y cloruro de rutenio (III) en un disolvente adecuado, seguido de agitación y tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-etanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.
- 45 25. Éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanilpiridin-3-il)carbámico.
26. Éster *terc.*-butílico del ácido (6-etilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.
- 50 27. Un método para preparar éster *terc.*-butílico del ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, comprendiendo el método:
- (a) hacer reaccionar 5-nitro-2-cloropiridina con metanotiolato de sodio para obtener 2-metilsulfanil-5-nitropiridina;
- (b) hidrogenar la 2-metilsulfanil-5-nitropiridina para obtener 6-metilsulfanilpiridin-3-ilamina;
- (c) hacer reaccionar la 6-metilsulfanilpiridin-3-ilamina con dicarbonato de di-*terc.*-butilo para obtener 55 éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico;
- (d) añadir *n*-butil-litio, gota a gota, a una solución del éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico y *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina en un disolvente adecuado;
- (e) añadir yodo en un disolvente adecuado, gota a gota, a la solución de la etapa (d), seguido de 60 tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico; y
- (f) combinar el éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico, NaIO₄ y cloruro de rutenio (III) en un disolvente adecuado, seguido de agitación y tratamiento para obtener éster *terc.*-butílico del ácido (6-metanosulfonil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

28. Éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanilpiridin-3-il)carbámico.

29. Éster *terc.*-butílico del ácido (6-metilsulfanil-4-yodopiridin-3-il)carbámico.

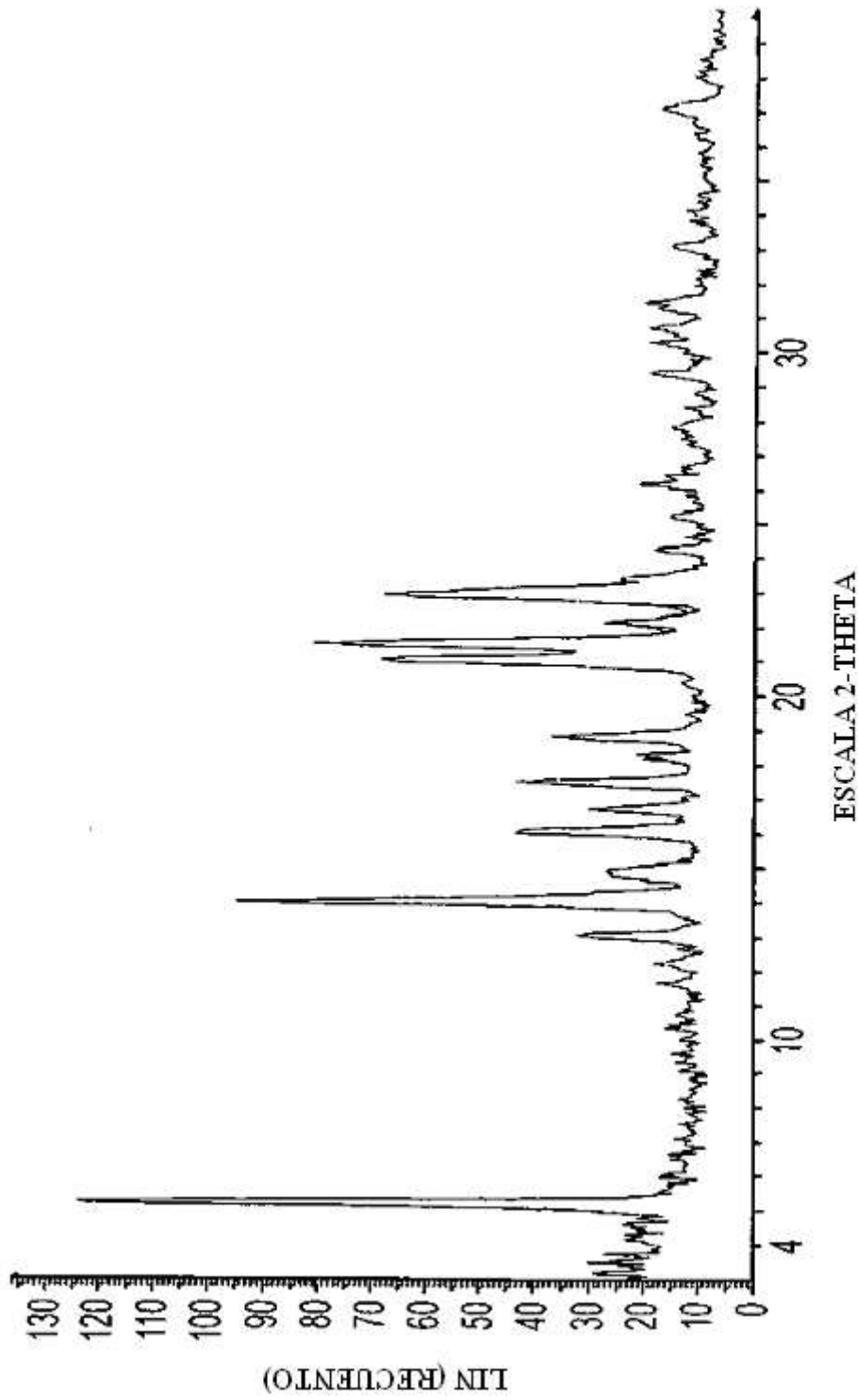


FIG. 1

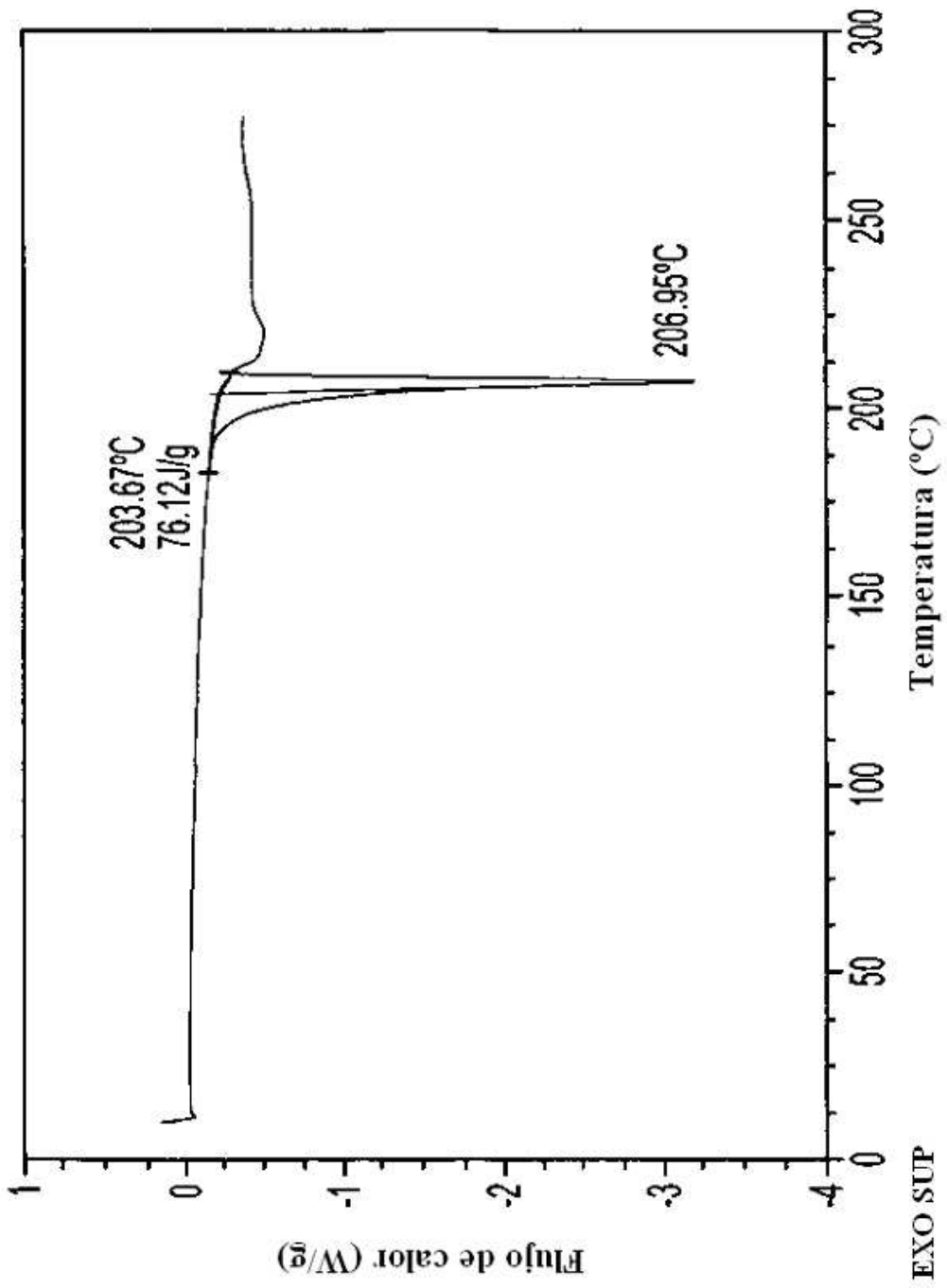


FIG. 2

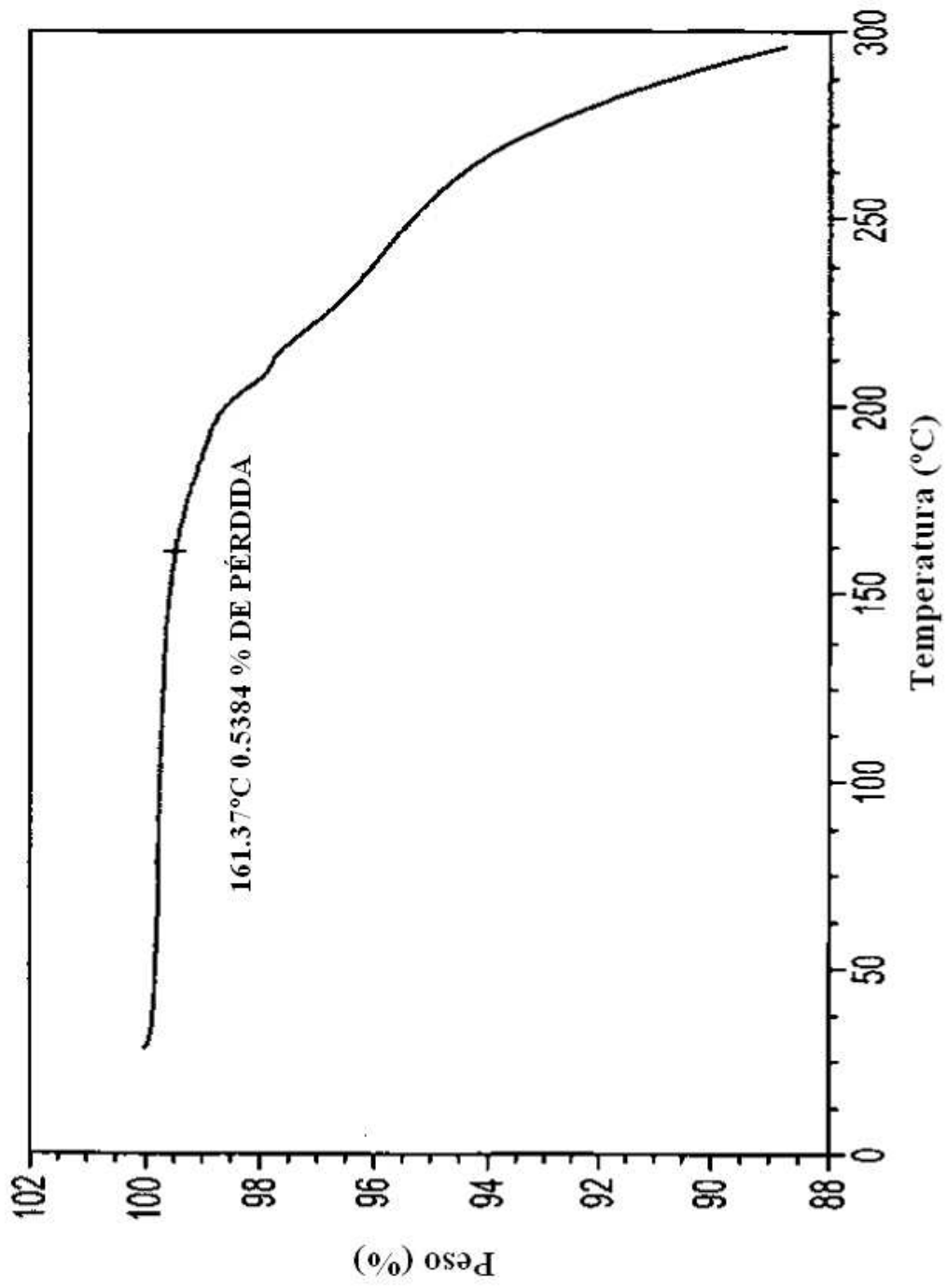


FIG. 3

F2. PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN

FECHA 2007/02/05
 HORA 17.26
 INSTRUM SPECT
 PROBD 5 mm BBO BB-1H
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 0
 SWH 8276.146 Hz
 FIDRES 0.252629 Hz
 AQ 1.9792372 SEC
 RG 143.7
 DW 60.400 USEC
 DE 6.00 USEC
 TE 294.2 K
 D1 1.50000000 SEC
 MCREST 0.00000000 SEC
 MCWRK 0.01500000 SEC

***** CANAL f1 *****

NUC1 1H
 P1 9.06 USEC
 PL1 -2.00 dB
 SFO1 400.3332026 MHz

F2. PARÁMETROS DE PROCESAMIENTO

SI 32768
 SF 400.3299138 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

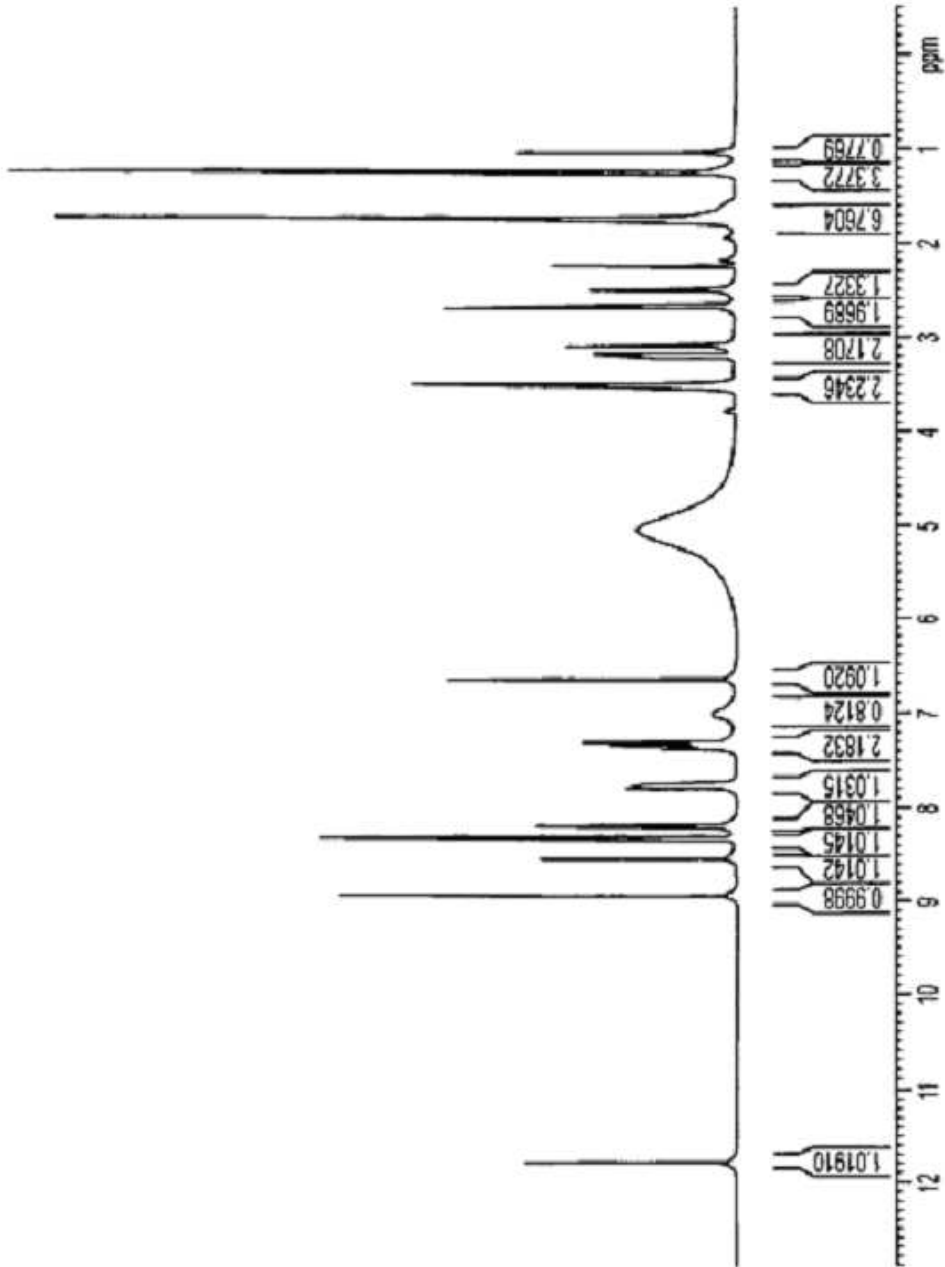


FIG. 4

F2-PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN F2-PARÁMETROS DE PROCESAMIENTO

FECHA	20070207	SI	32768
HORA	22:38	SF	100.6631093 MHz
INSTRUM	SPECT	WDW	EM
PROBHD	5 mm BBO BB-1H	SSB	0
PULPROG	zgpg30	LB	3.00 Hz
ID	05836	CB	0
SOLVENT	DMSO	PC	1.40
NS	4096		
DS	4		
SWH	23980.814 Hz		
FIDRES	0.385918 Hz		
AQ	1.3664756 SEC		
RG	14596.5		
DW	20.850 USEC		
DE	6.00 USEC		
TE	294.2 K		
D1	0.52000000 SEC		
d11	0.03000000 SEC		
MCREST	0.00000000 SEC		
MCWPK	0.01500000 SEC		

===== CANAL #1 =====

NUC1	¹³ C		
P1	8.10 USEC		
PL1	-3.00 dB		
SFO1	100.6231249 MHz		

===== CANAL #2 =====

CPDPRG2	WALTZ16		
NUC2	¹ H		
PCPD2	100.00 USEC		
P-2	-2.00 dB		
PL12	18.86 dB		
PL13	18.86 dB		
SFO2	400.3316013 MHz		

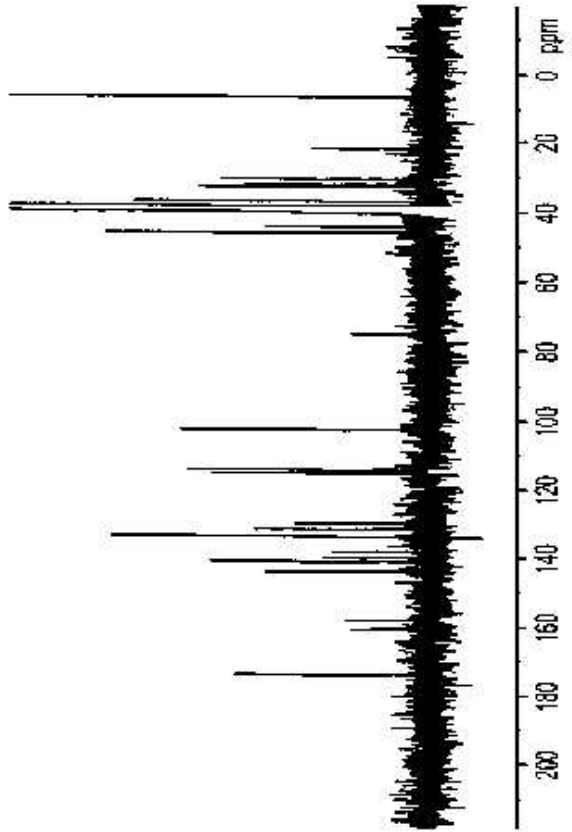


FIG. 5

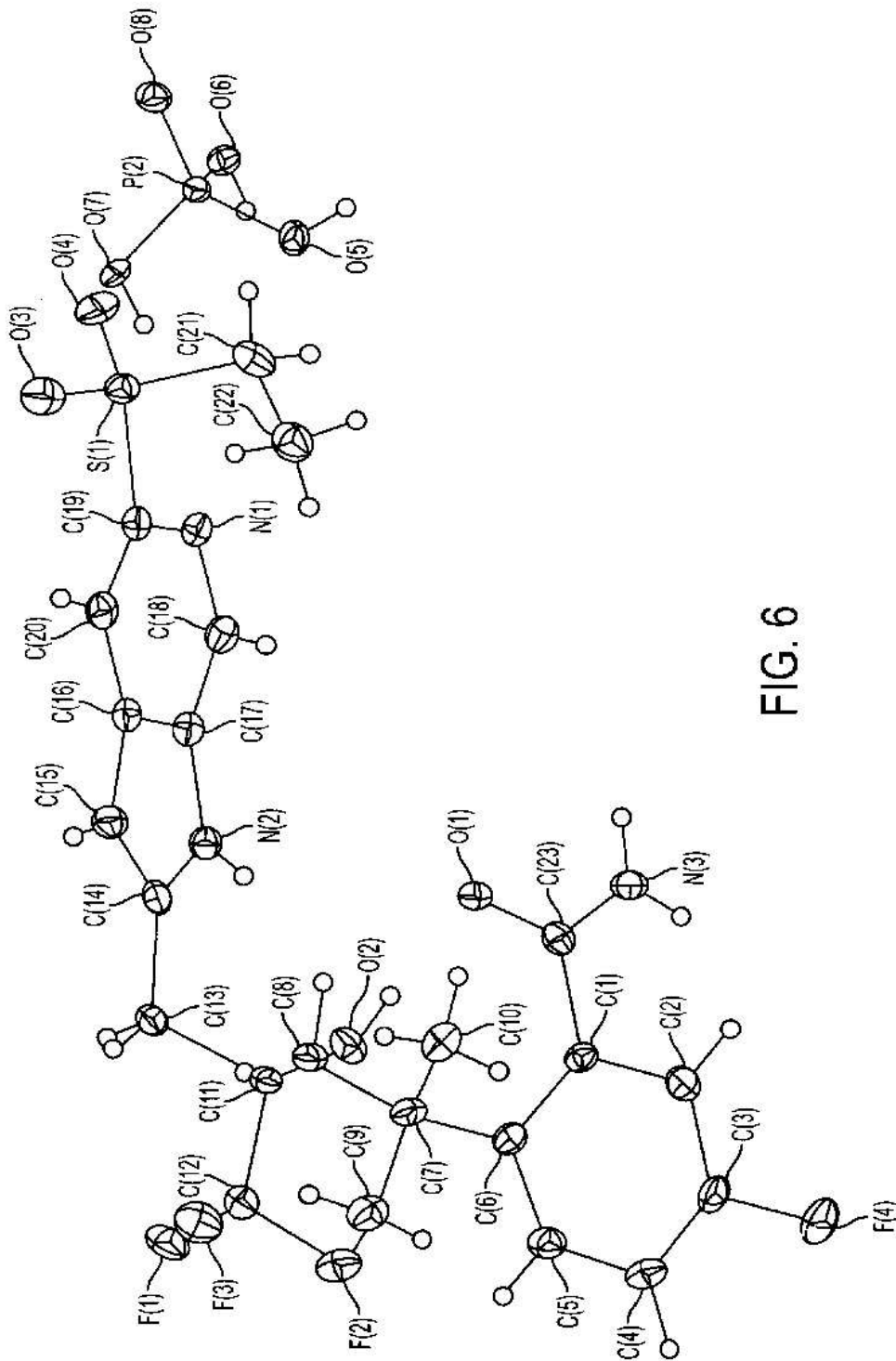
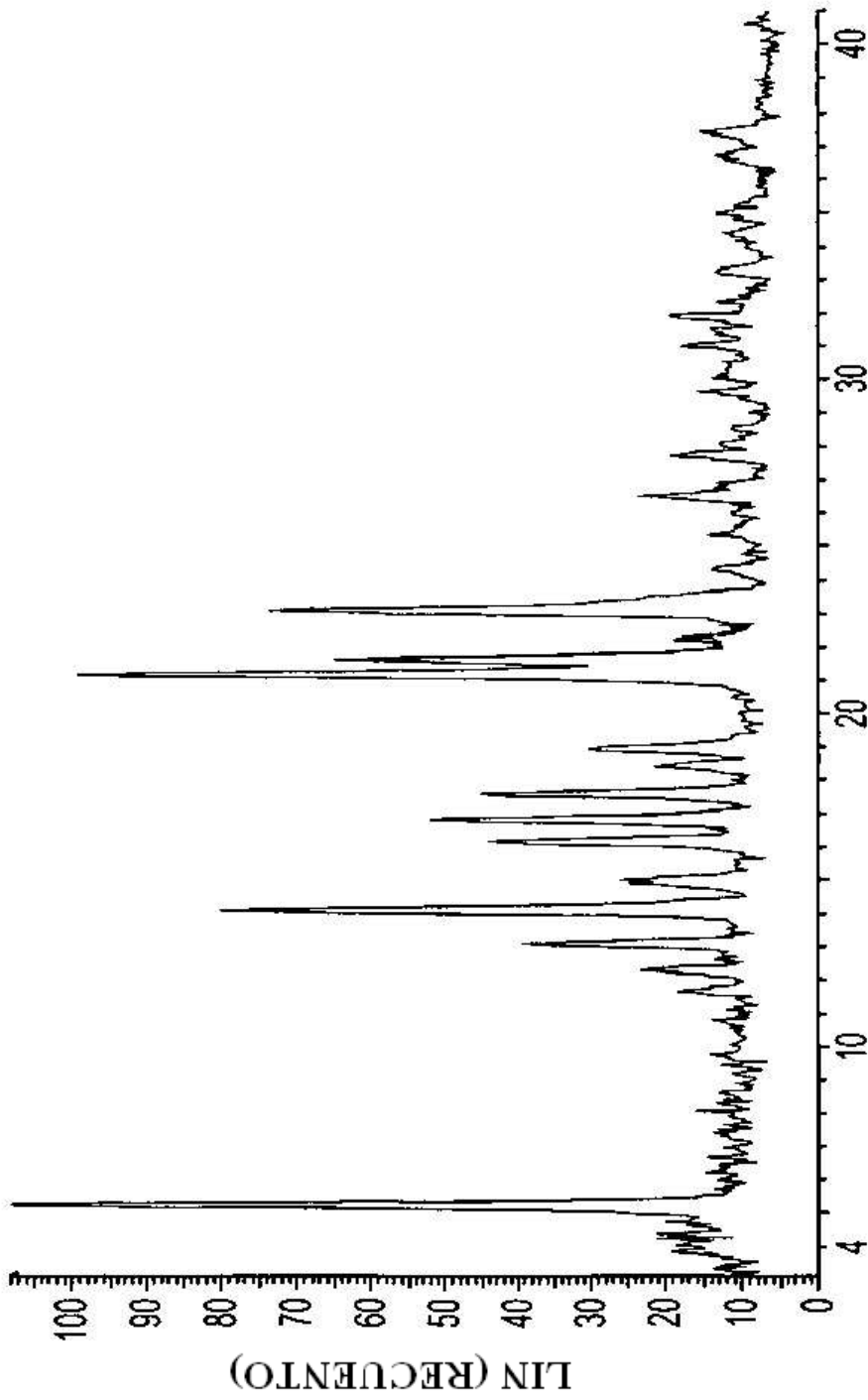


FIG. 6



ESCALA 2 -THETA

FIG. 7

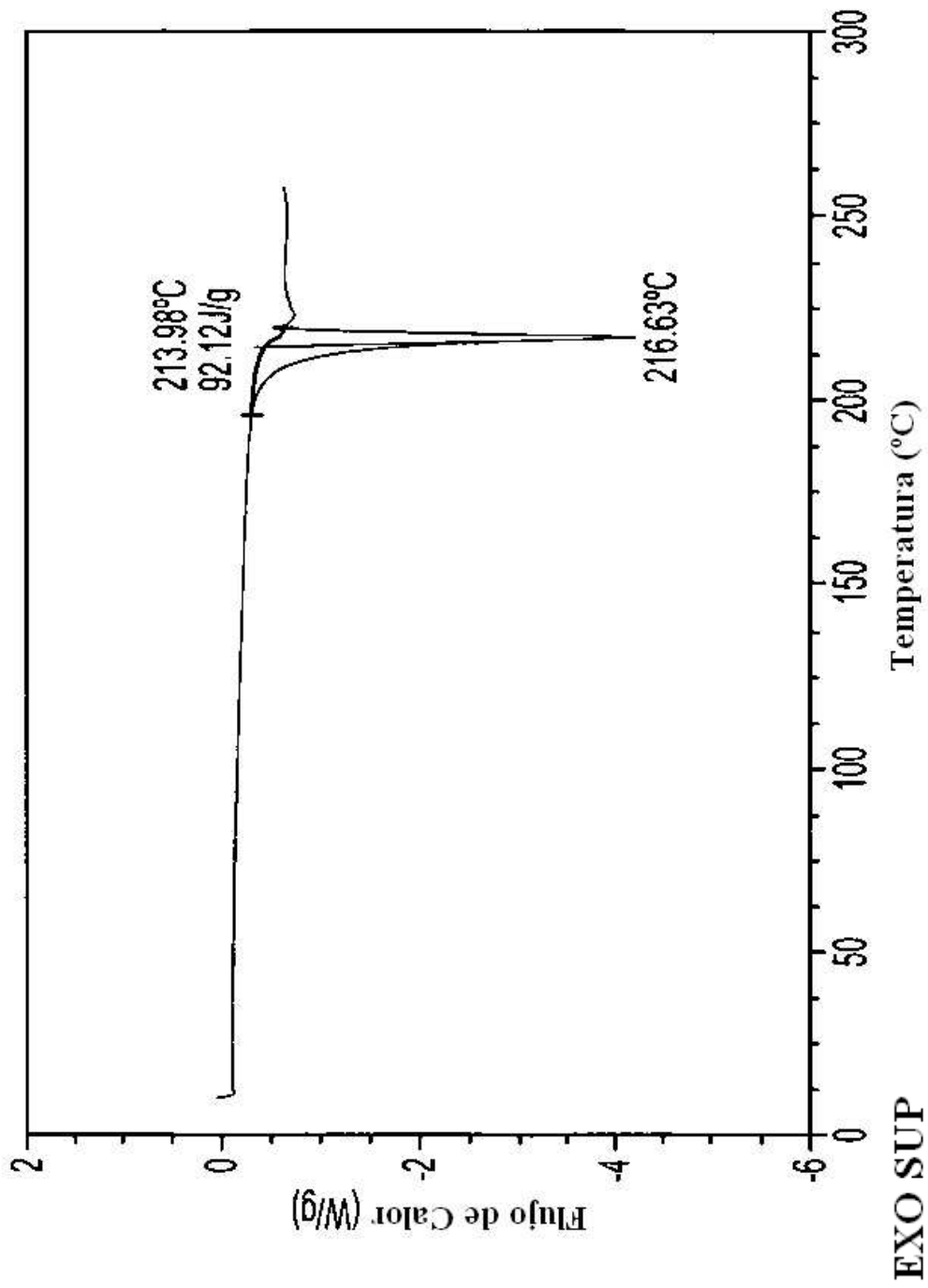


FIG. 8

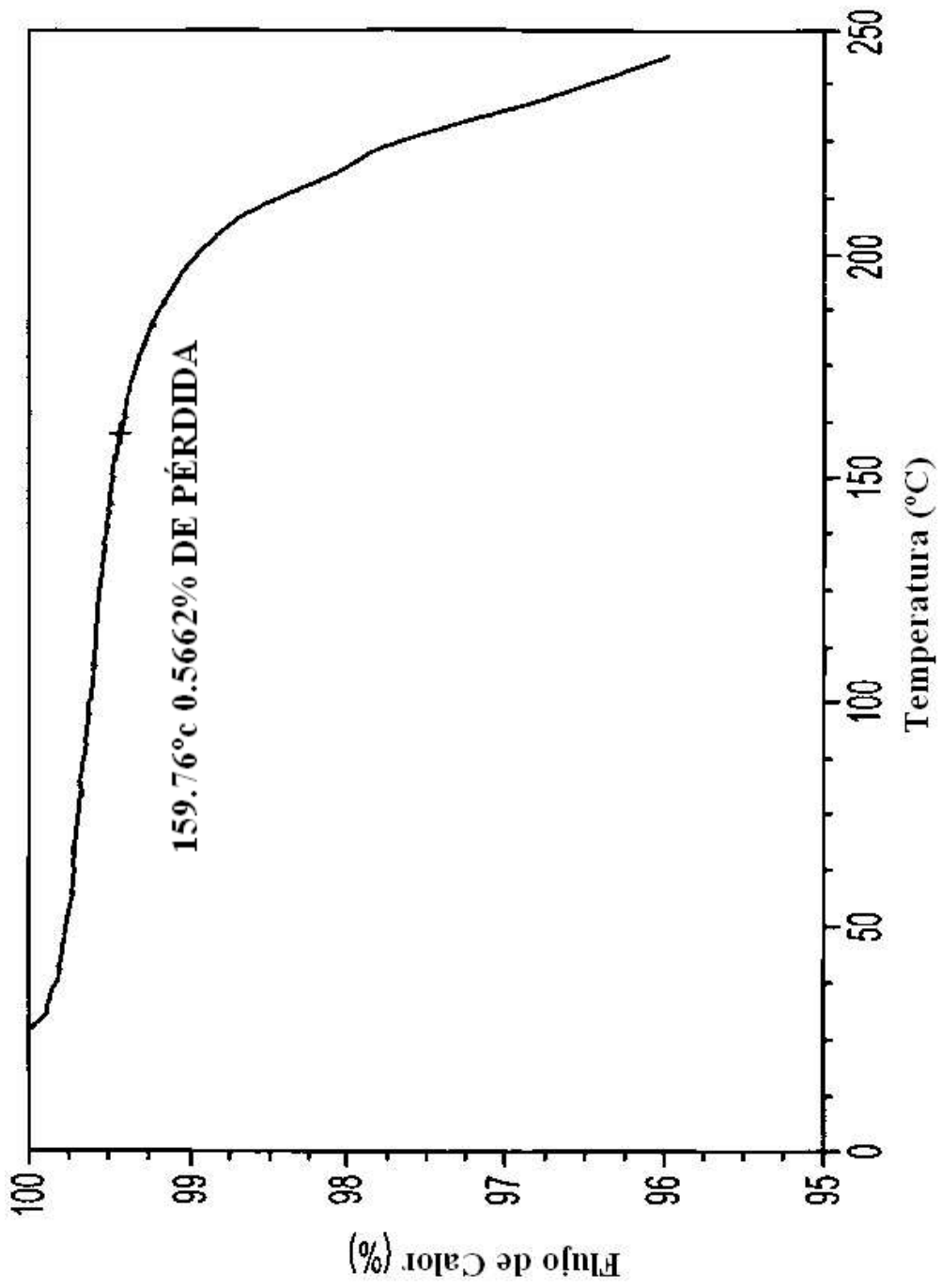


FIG. 9

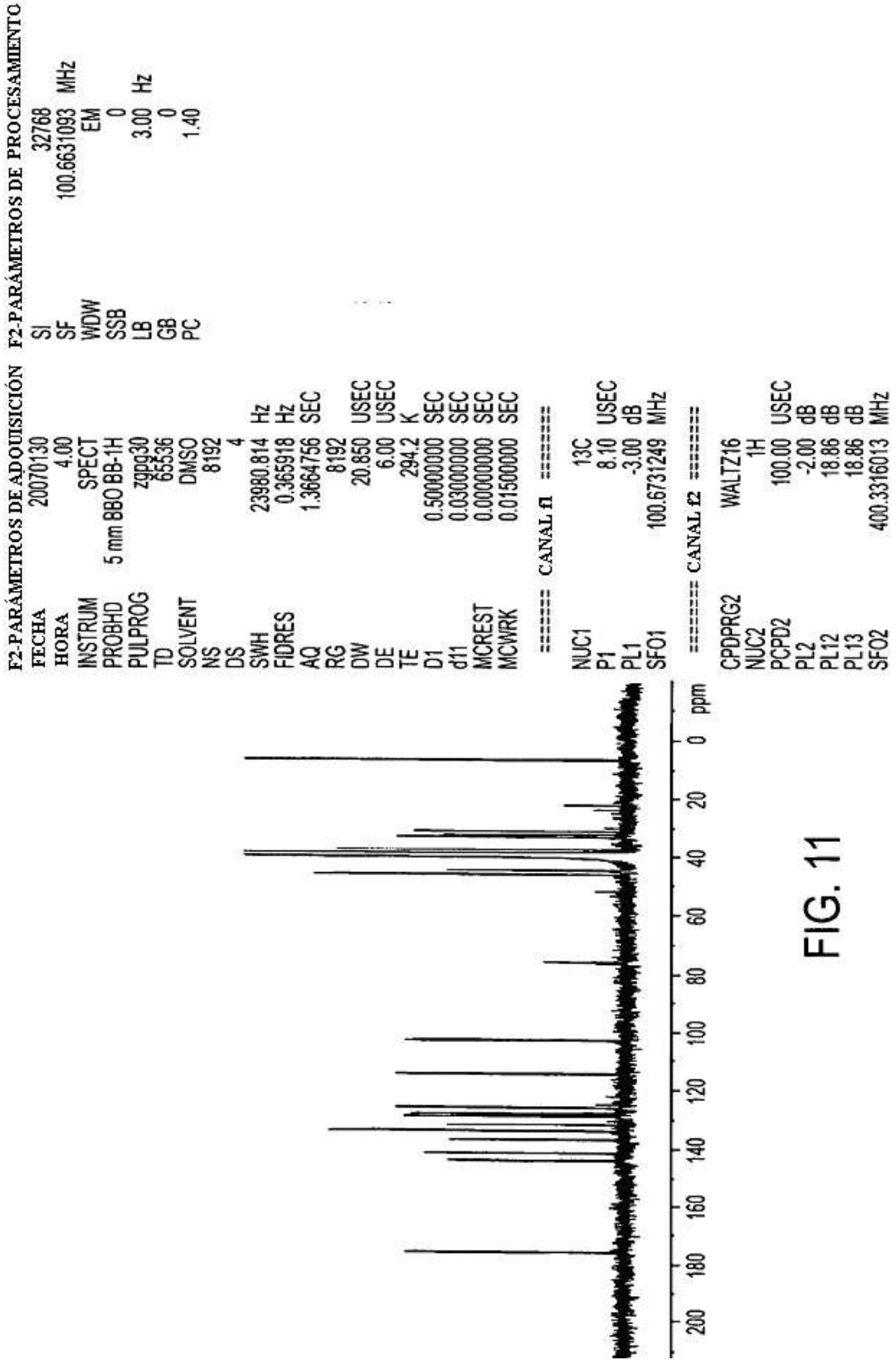


FIG. 11

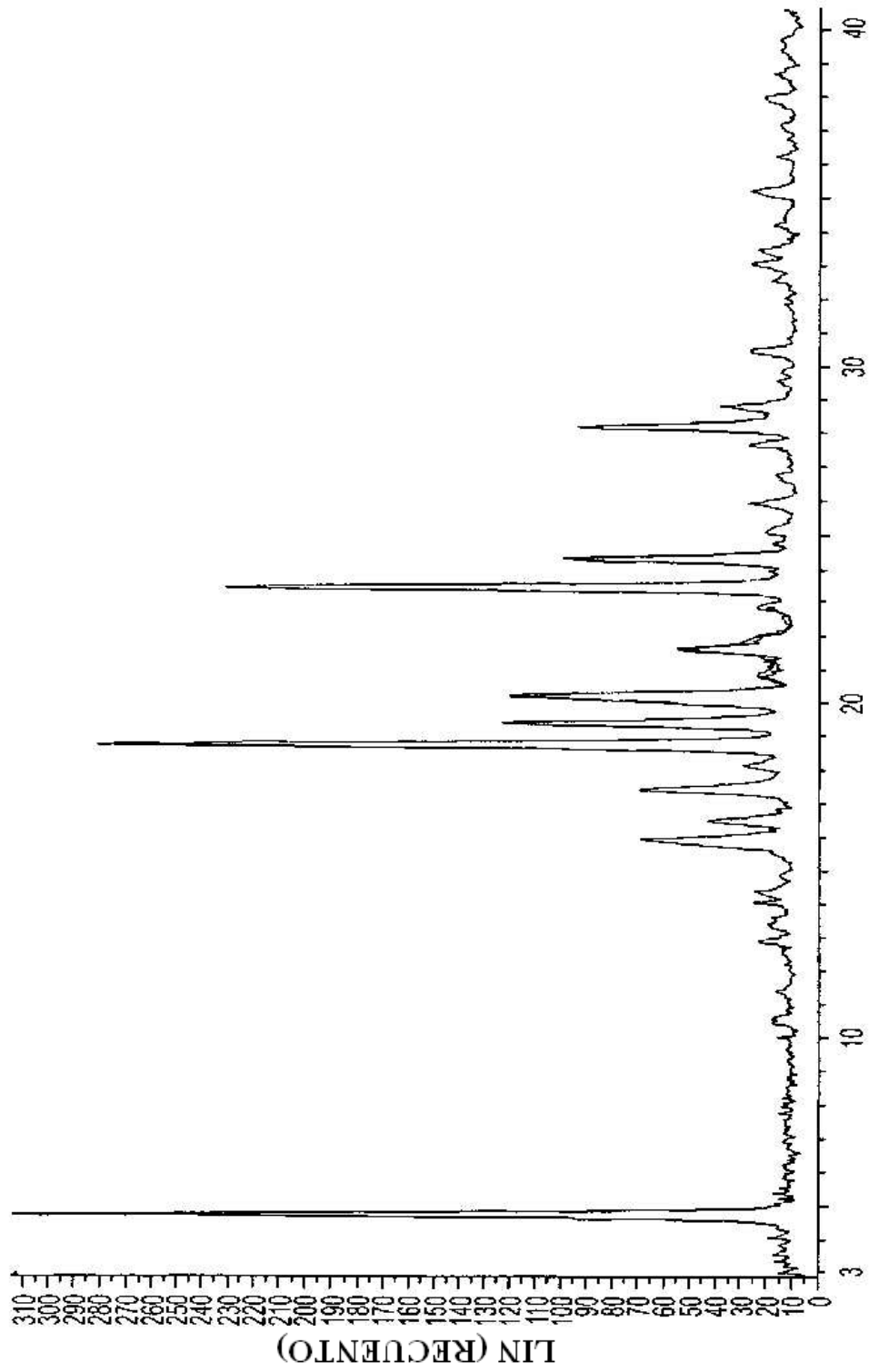


FIG. 12

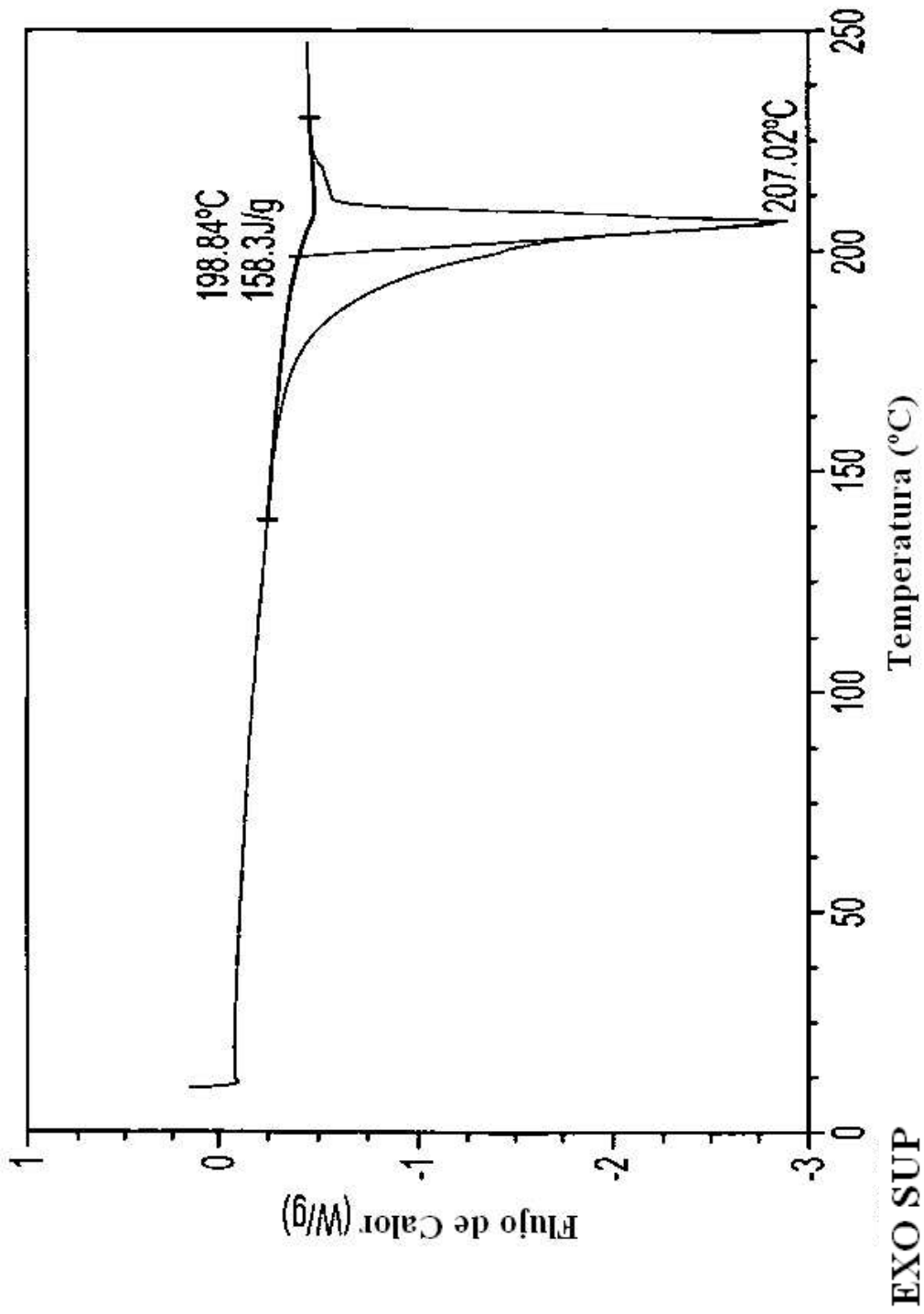


FIG. 13

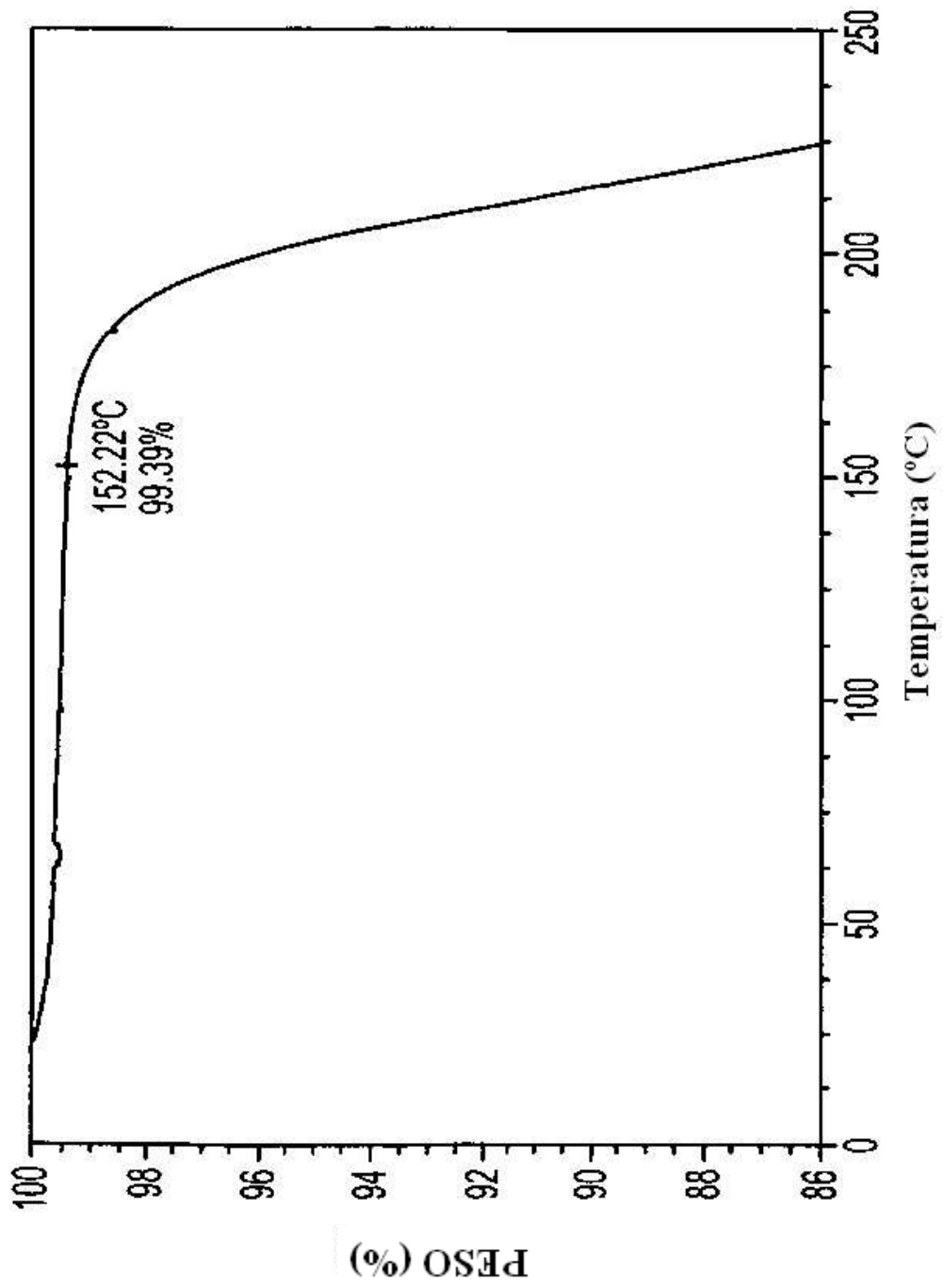


FIG. 14

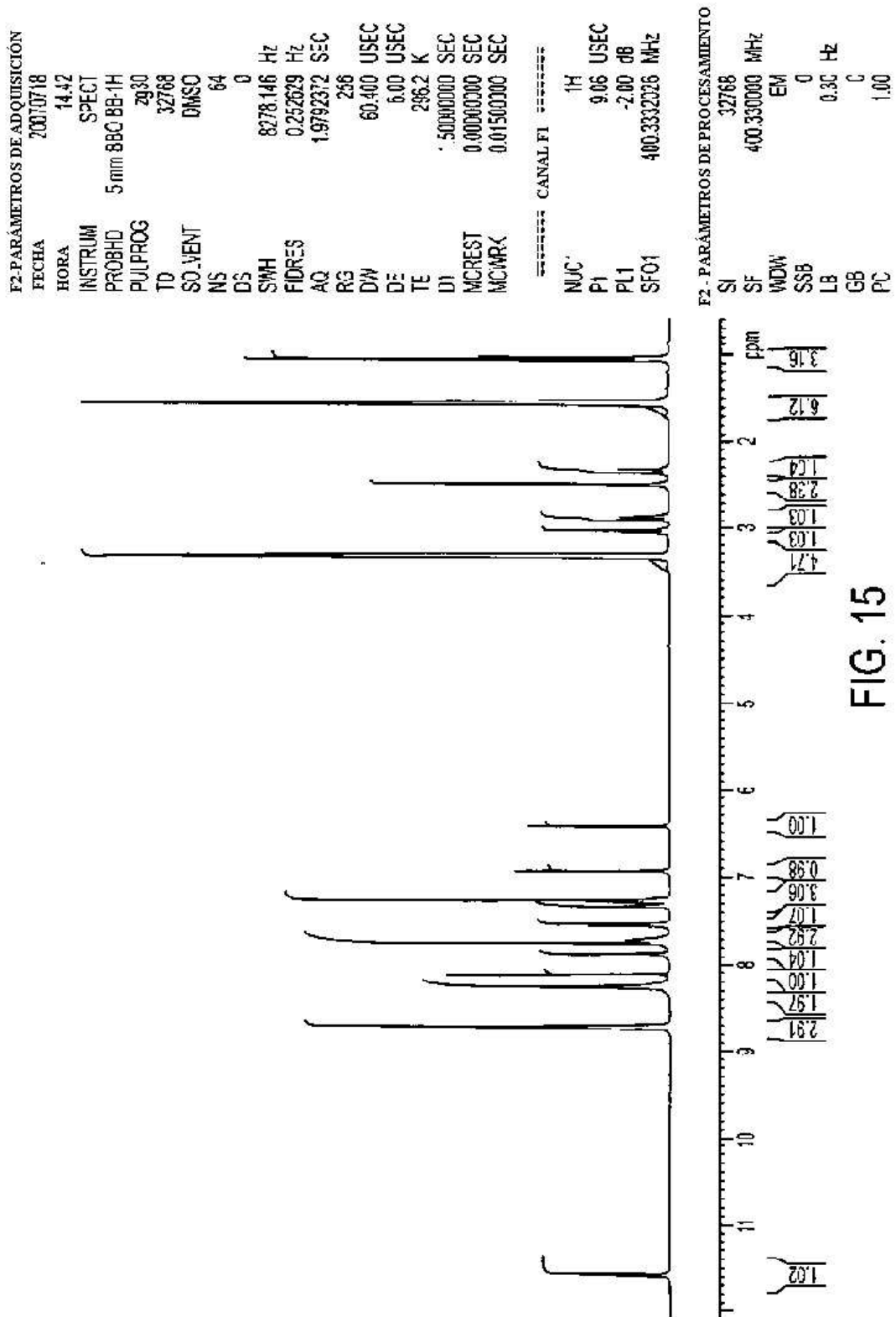


FIG. 15

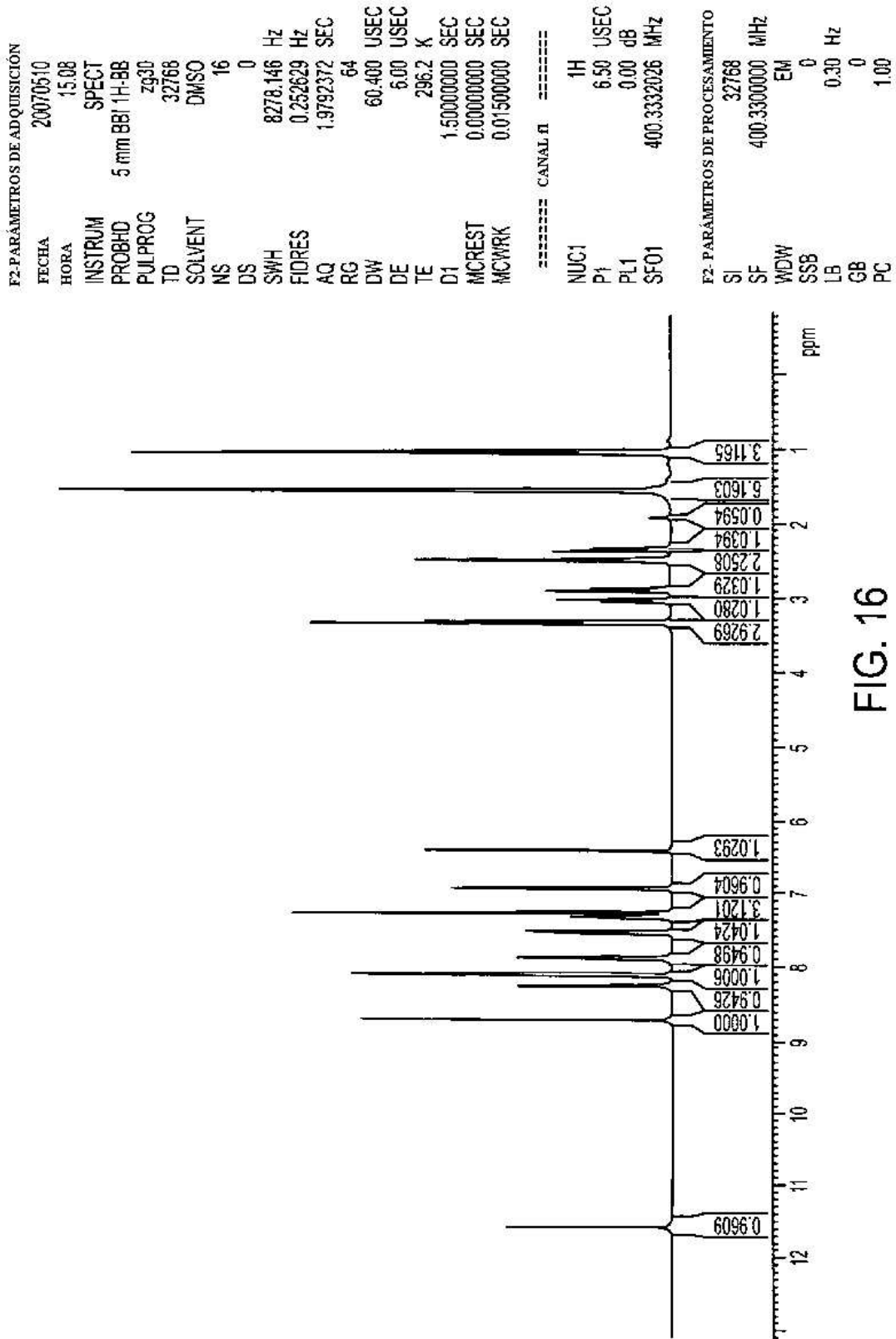


FIG. 16

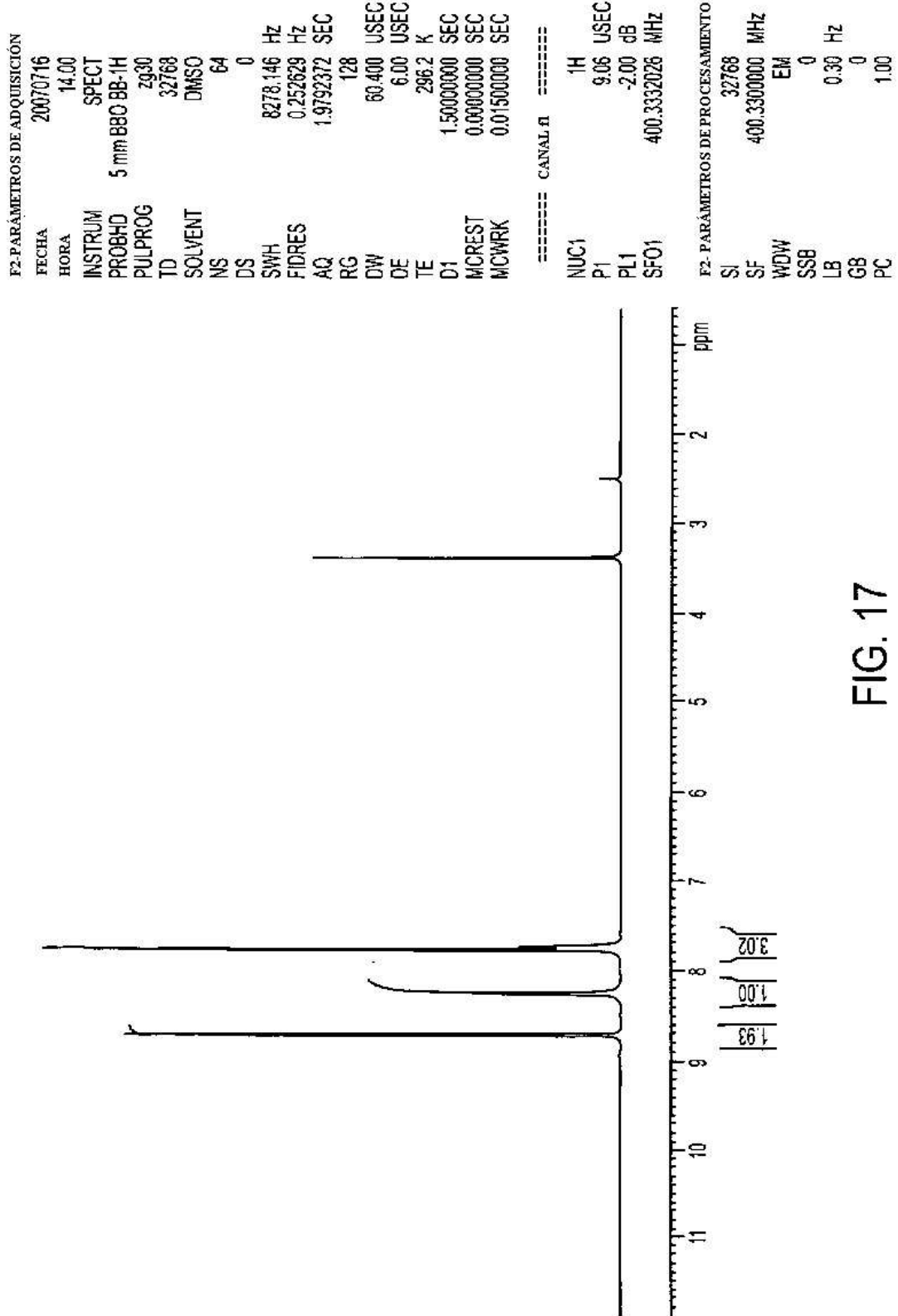
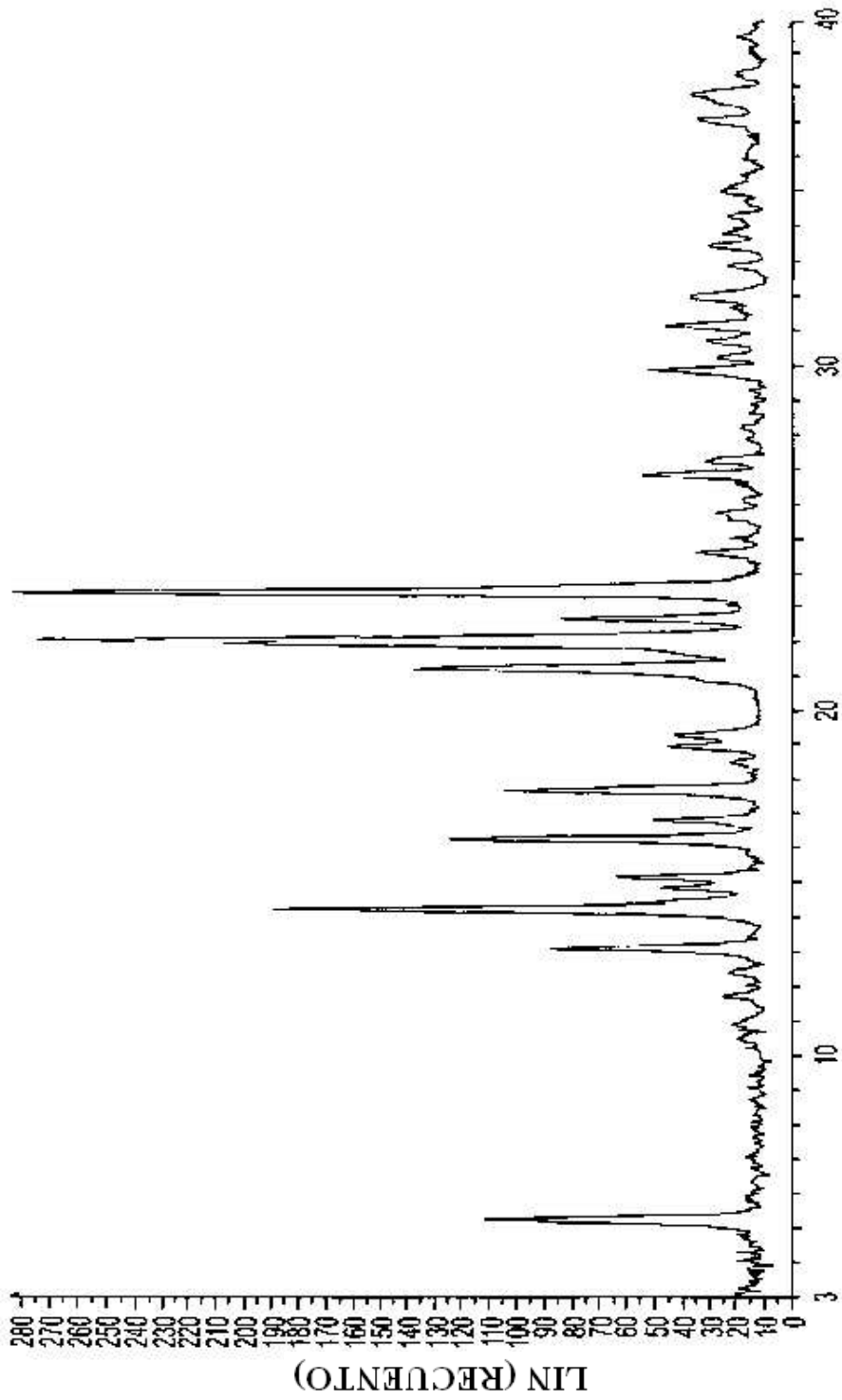


FIG. 17



ESCALA 2 - THETA
FIG. 18

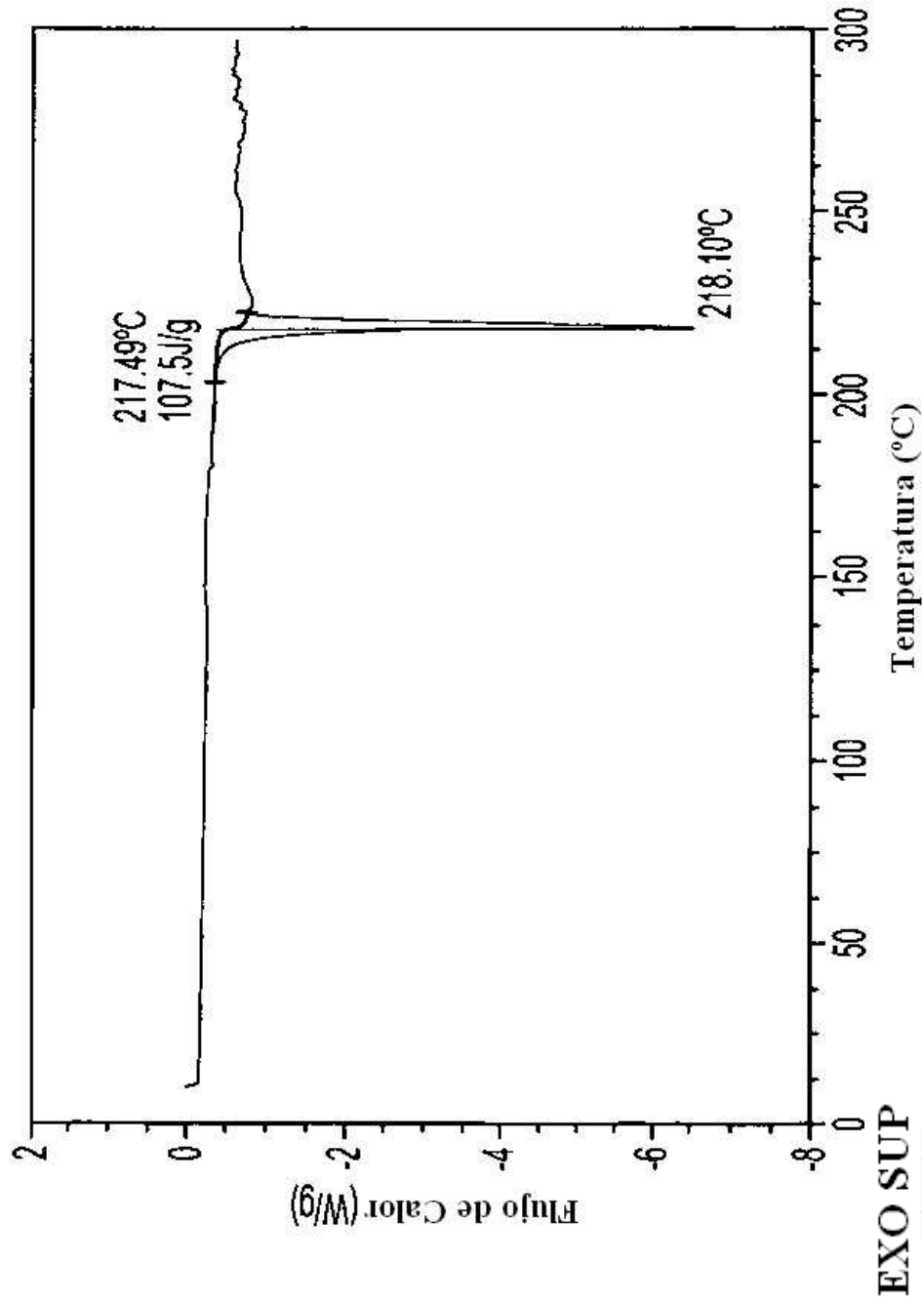


FIG. 19

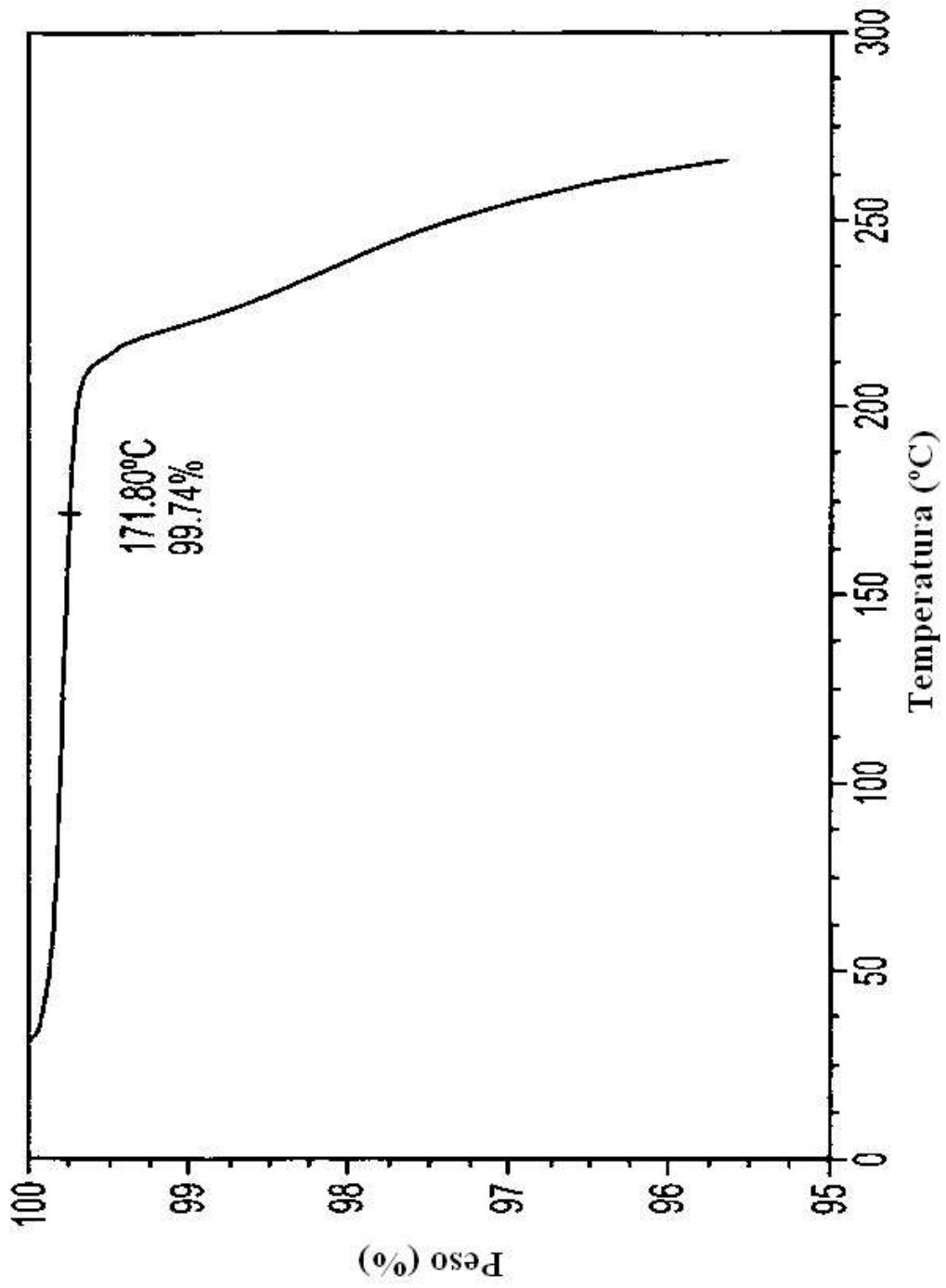


FIG. 20

PARÁMETROS DE DATOS ACTUALES
 NOMBRE 8880-125-2
 EXPNO 1
 PROCNO 1

 F2- PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN
 FECHA 20090323
 HORA 15.24
 INSTRUM SPECT
 PROBHD 5 mm PABBO BB-
 PULPROG zg30
 TD 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 4
 SWH 5886227 Hz
 FIDRES 0.179939 Hz
 AQ 2.7787764 SEC
 RG 456
 DW 84.800 USEC
 DE 6.50 USEC
 TE 298.0 K
 D1 2.00000000 SEC
 TD0 1

 ===== CANAL 1 =====
 NUJC1 1H
 P1 14.00 USEC
 PL1 0.00 dB
 PL1W 10.49968529 W
 SFO1 400.1327209 MHz

 F2- PARÁMETROS DE PROCESAMIENTO
 SI 65536
 SF 400.1300000 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.05 Hz
 GB 0
 PC 1.00

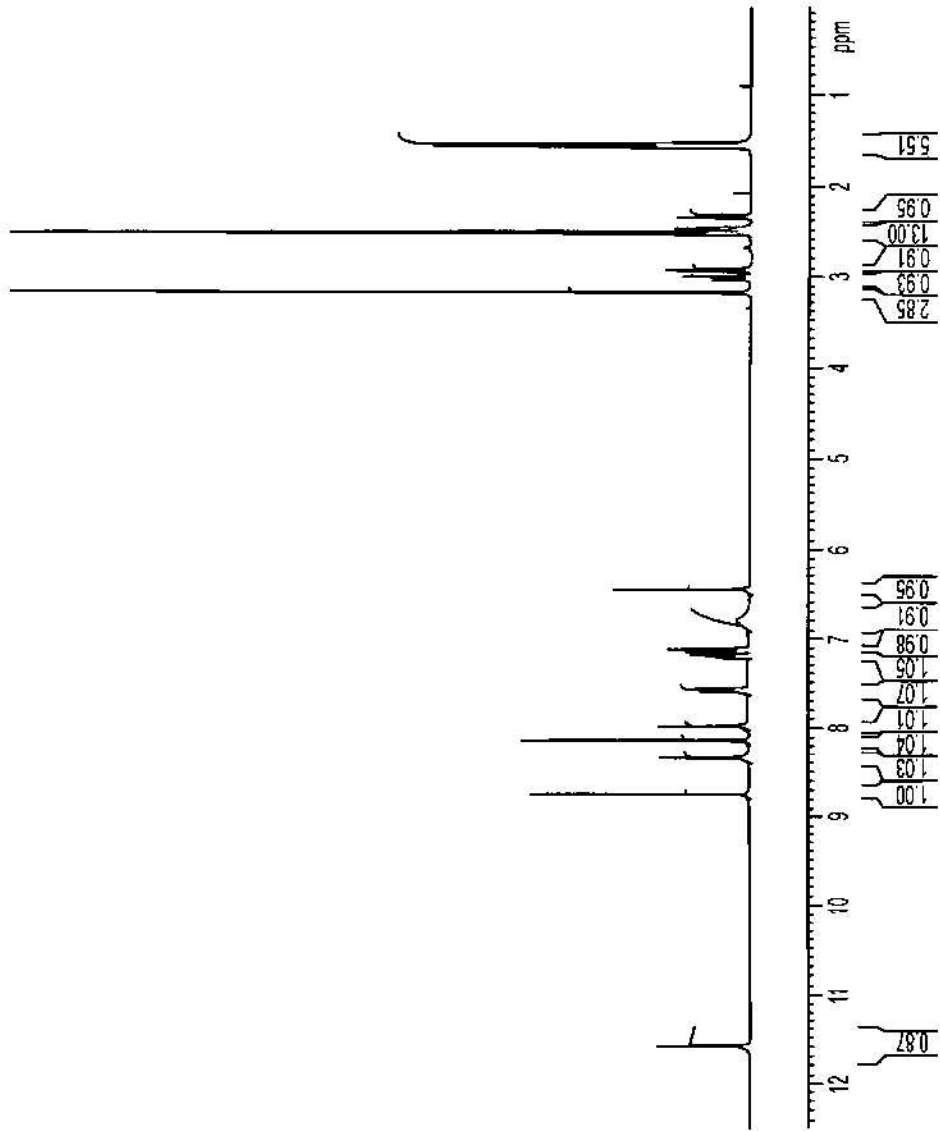


FIG. 21

```

===== CANAL IZ =====
CPOPRG2      WALTZ16
NUC2         1H
PCPDZ       80.00 USEC
PL2         0.00 dB
PL12       15.14 dB
PL13       15.14 dB
PL2W       10.49968529 W
PL12W      0.32149649 W
PL13W      0.32149649 W
SFO2       400.1316005 MHz

F2. PARÁMETROS DE PROCESAMIENTO
SI          65536
SF         100.6130012 MHz
WOW        EM
SS8         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.40

===== CANAL II =====
PARÁMETROS DE DATOS ACTUALES
NOMBRE      8880-125-2
EXPNO      2
PROCNO     1

F2. PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN
FECHA      20090323
HORA       22.48
INSTRUM    SPECT
PROBHD     5 mm PABBO BB-
PULPROG    zgpg
TD         32768
SOLVENT    DMSO
NS         3072
DS         4
SWH        24036.461 Hz
FIDRES     0.733596 Hz
AQ         0.6816244 SEC
RG         32800
DW         20.800 USEC
DE         6.50 USEC
TE         298.0 K
D1         2.00000000 SEC
D11        0.03000000 SEC
TD0        1

===== CANAL II =====
NUC1        13C
P1          9.50 USEC
PL1        -1.00 dB
PL1W       43.00697708 W
SFO1       100.6243395 MHz
    
```

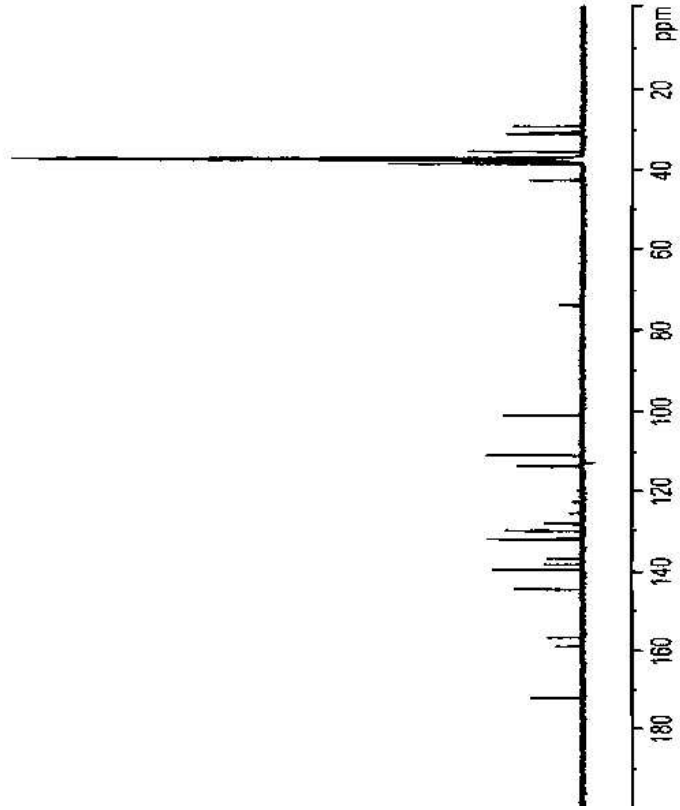


FIG. 22

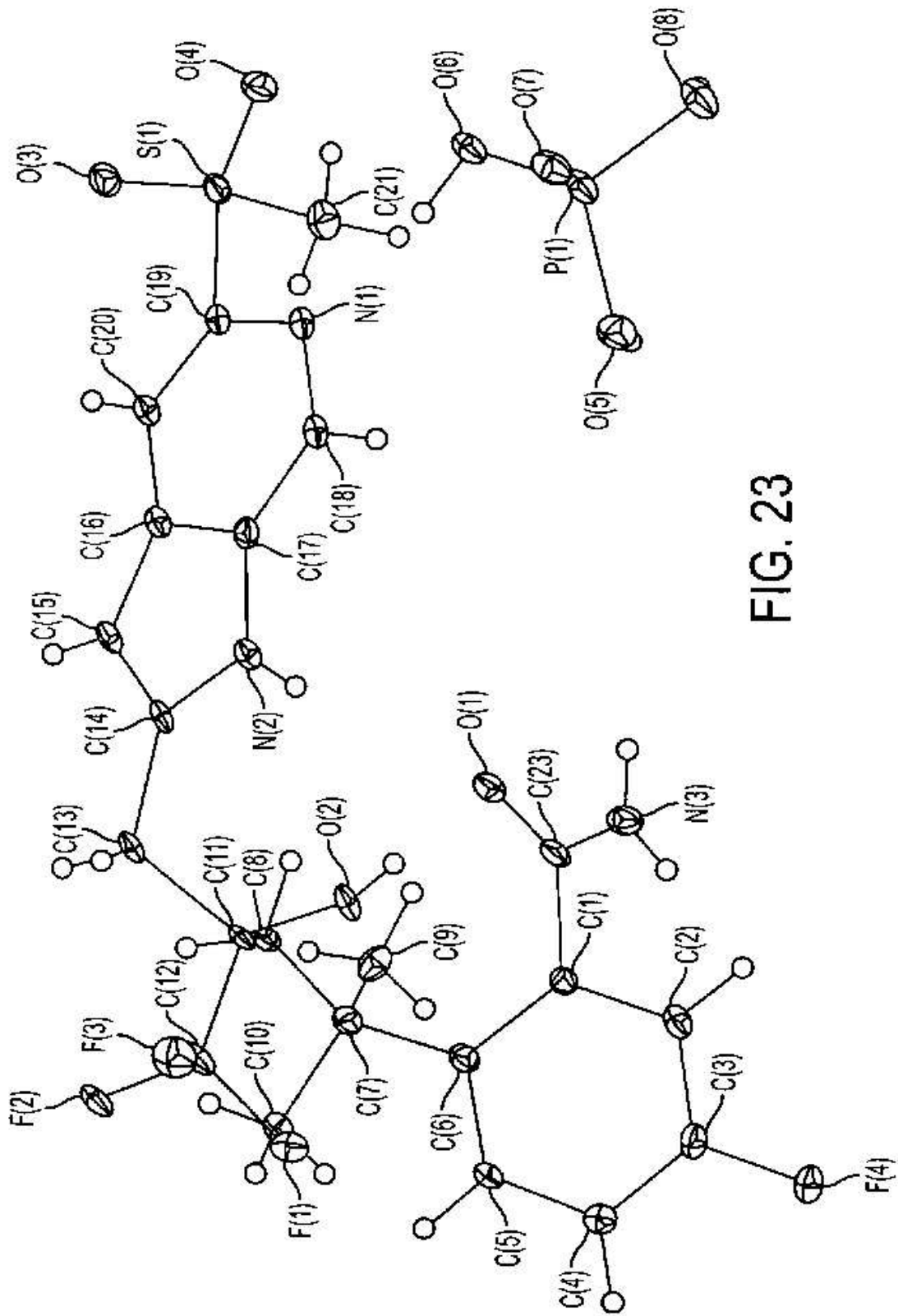


FIG. 23

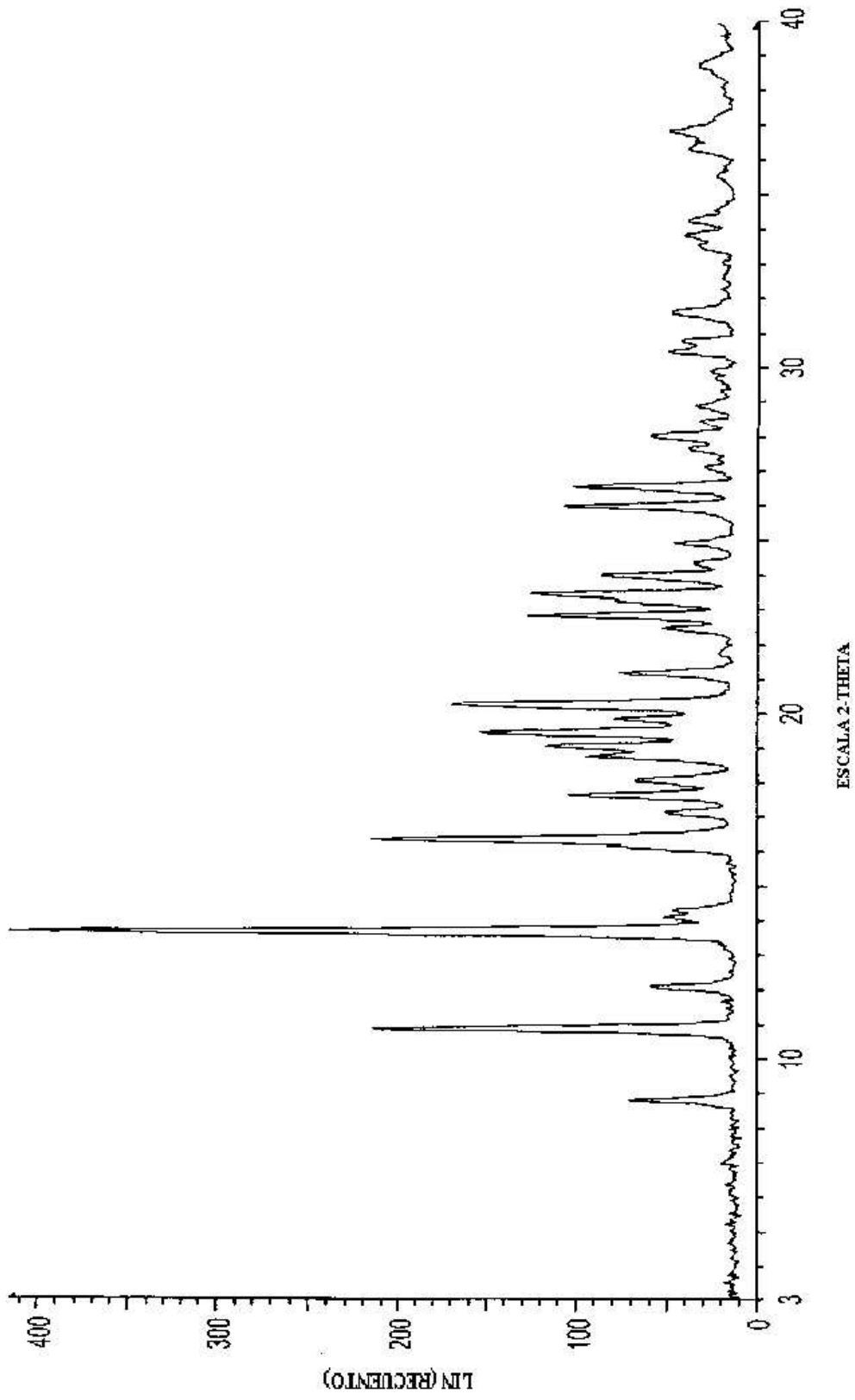


FIG. 24

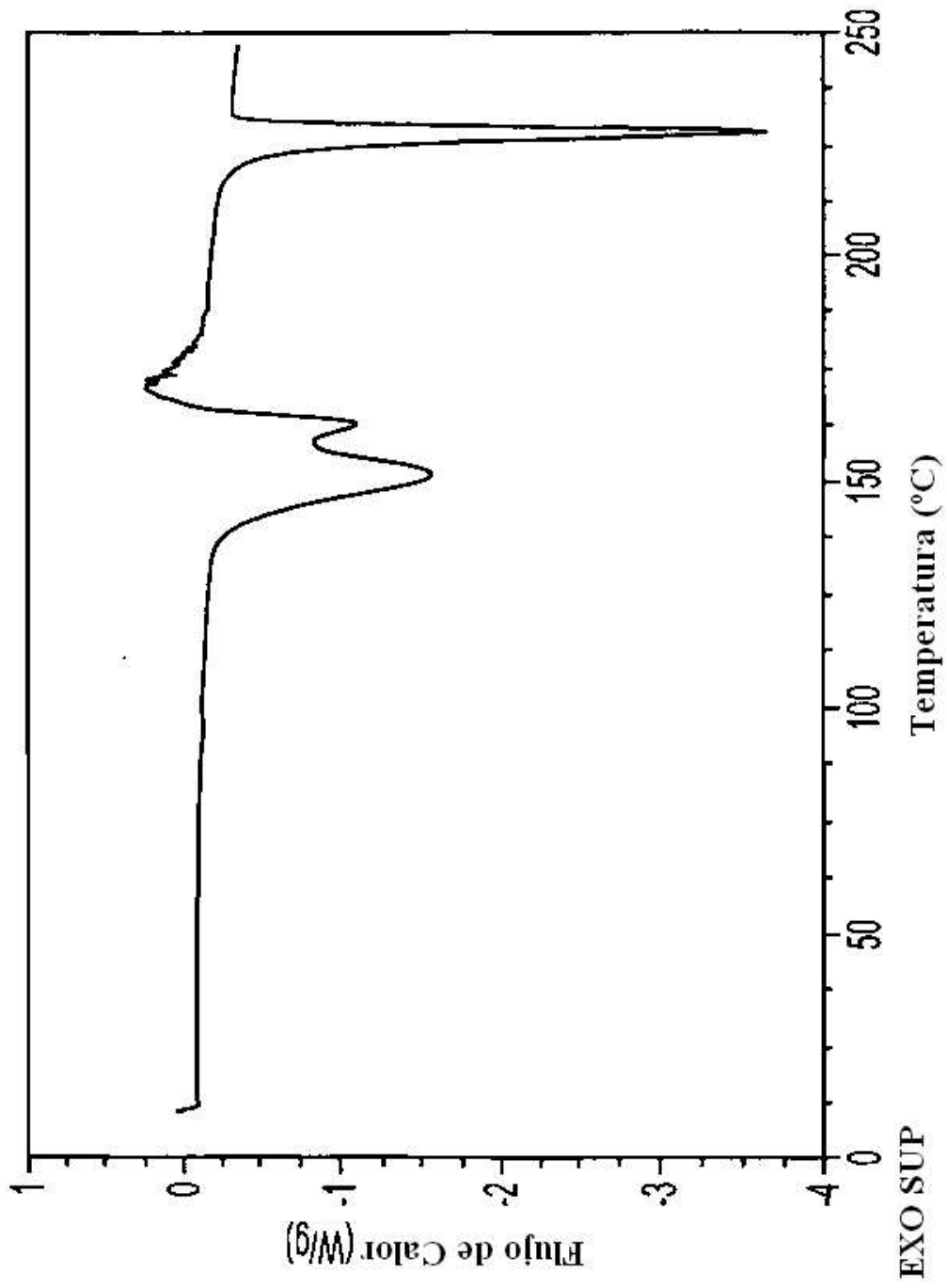


FIG. 25

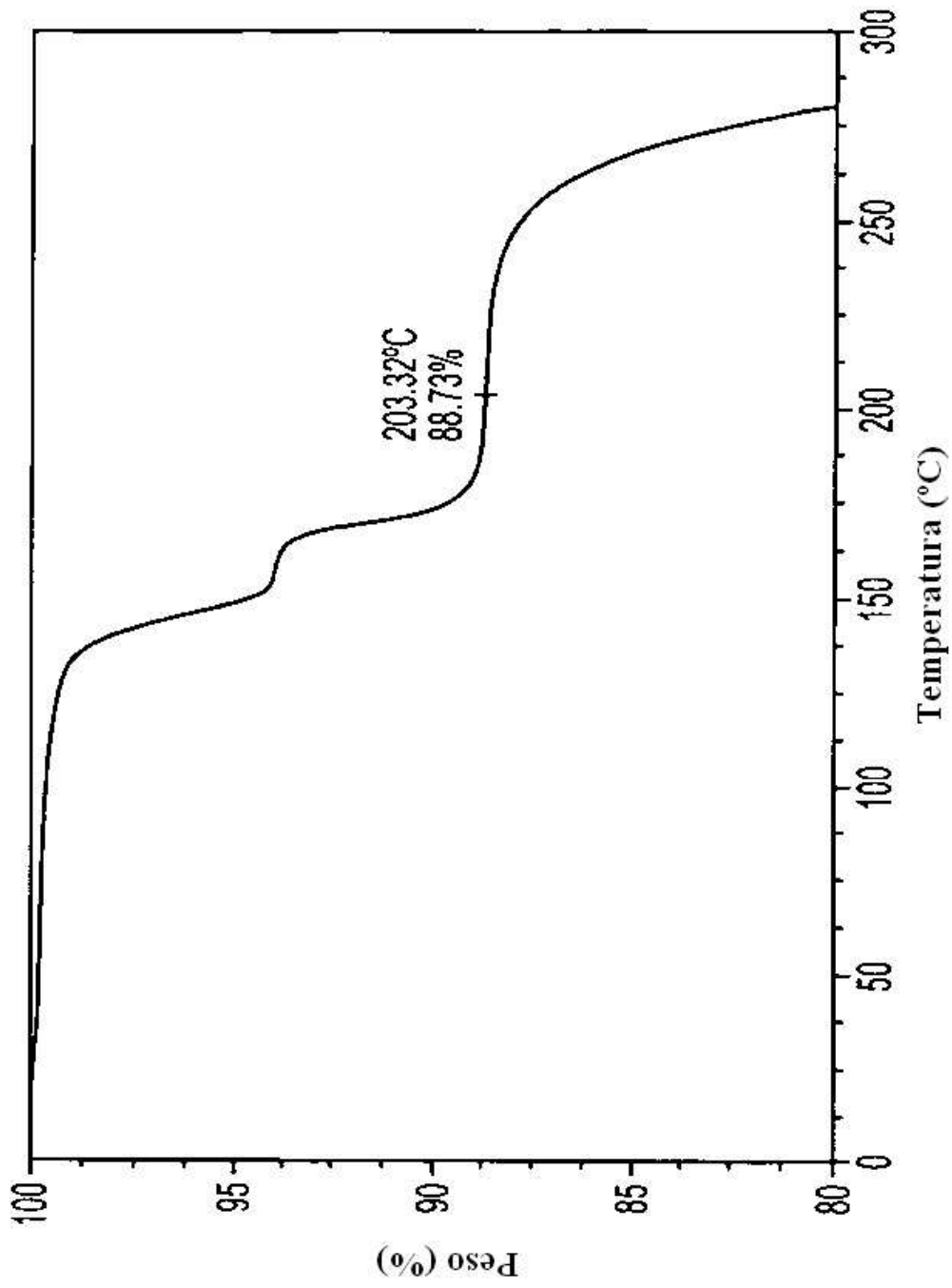


FIG. 26

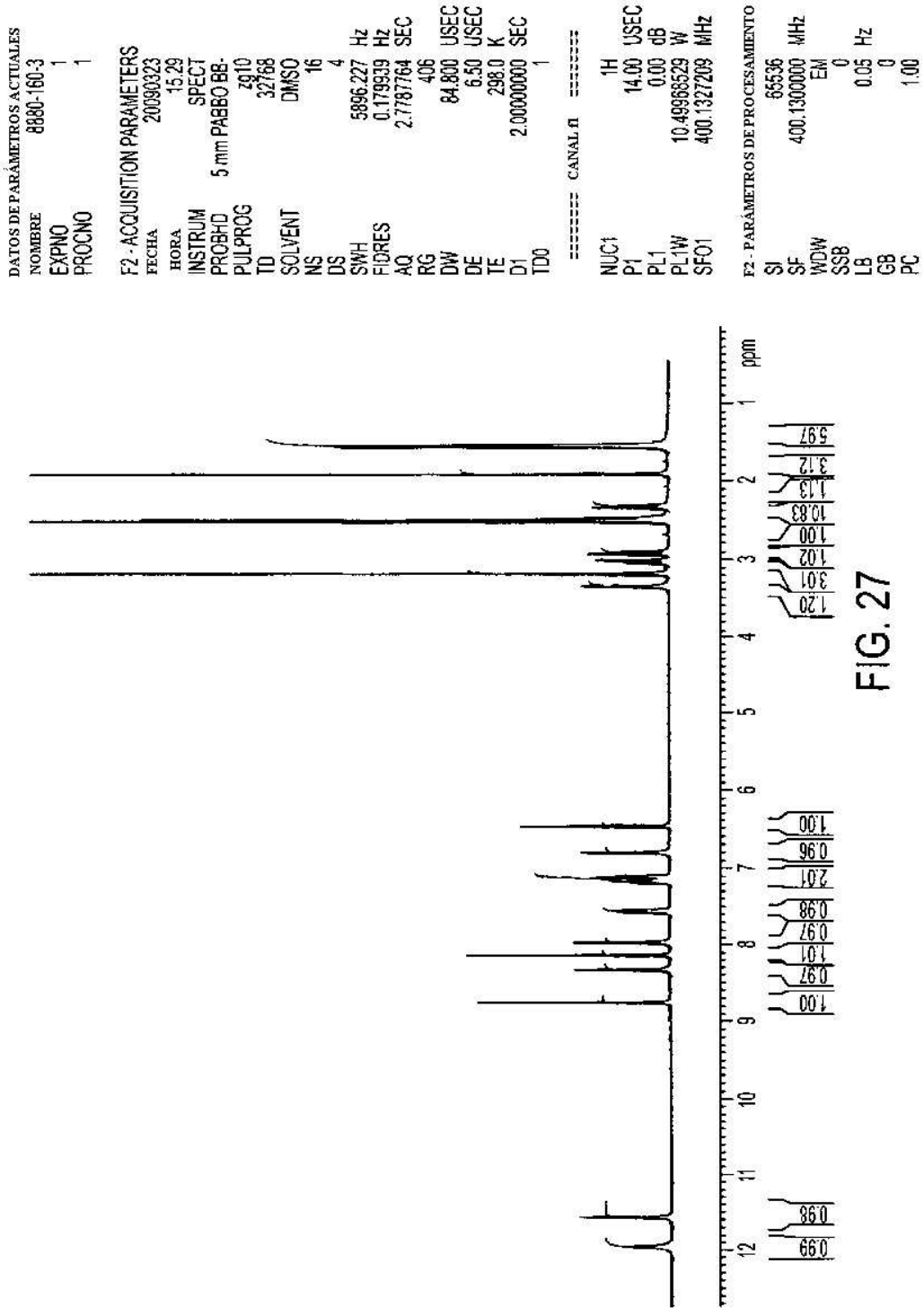


FIG. 27


```

===== CANAL F2 =====
DATOS DE PARÁMETROS ACTUALES
NOMBRE      8880-160-3
EXPNO       2
PROCNO      1

F2 - PARÁMETROS DE ADQUISICIÓN
FECHA       20090324
HORA        1.12
INSTRUM     SPECT
PROBHD      5 mm PABBO BB-
PULPROG     zgpg
TD           32768
SOLVENT      DMSO
NS           3072
DS           4
SWH          24038.461 Hz
FIDRES       0.733596 Hz
AQ           0.6816244 SEC
RG           32800
DW           20.800 USEC
DE           6.50 USEC
TE           298.0 K
D1           2.000000000 SEC
D11          0.030000000 SEC
TD0          1

===== CANAL F1 =====
CPDPRG2     WALTZ16
NUC2        1H
PCPD2       80.00 USEC
PL2         0.00 dB
PL12        15.14 dB
PL13        15.14 dB
PL2W        10.49966529 W
PL12W       0.32149649 W
PL13W       0.32149649 W
SFO2        400.1316005 MHz

F2 - PARÁMETROS DE PROCESAMIENTO
SI           65536
SF           100.6128037 MHz
WDW          EM
SSB          0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.40

NUC1        13C
P1           9.50 USEC
PL1         -1.00 dB
PL1W        43.60697708 W
SFO1        100.6243395 MHz
    
```

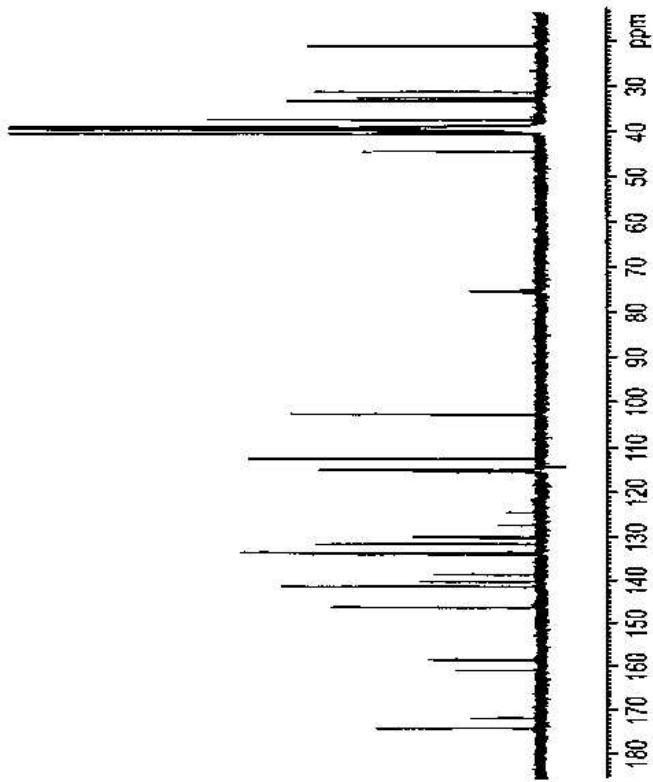


FIG. 28

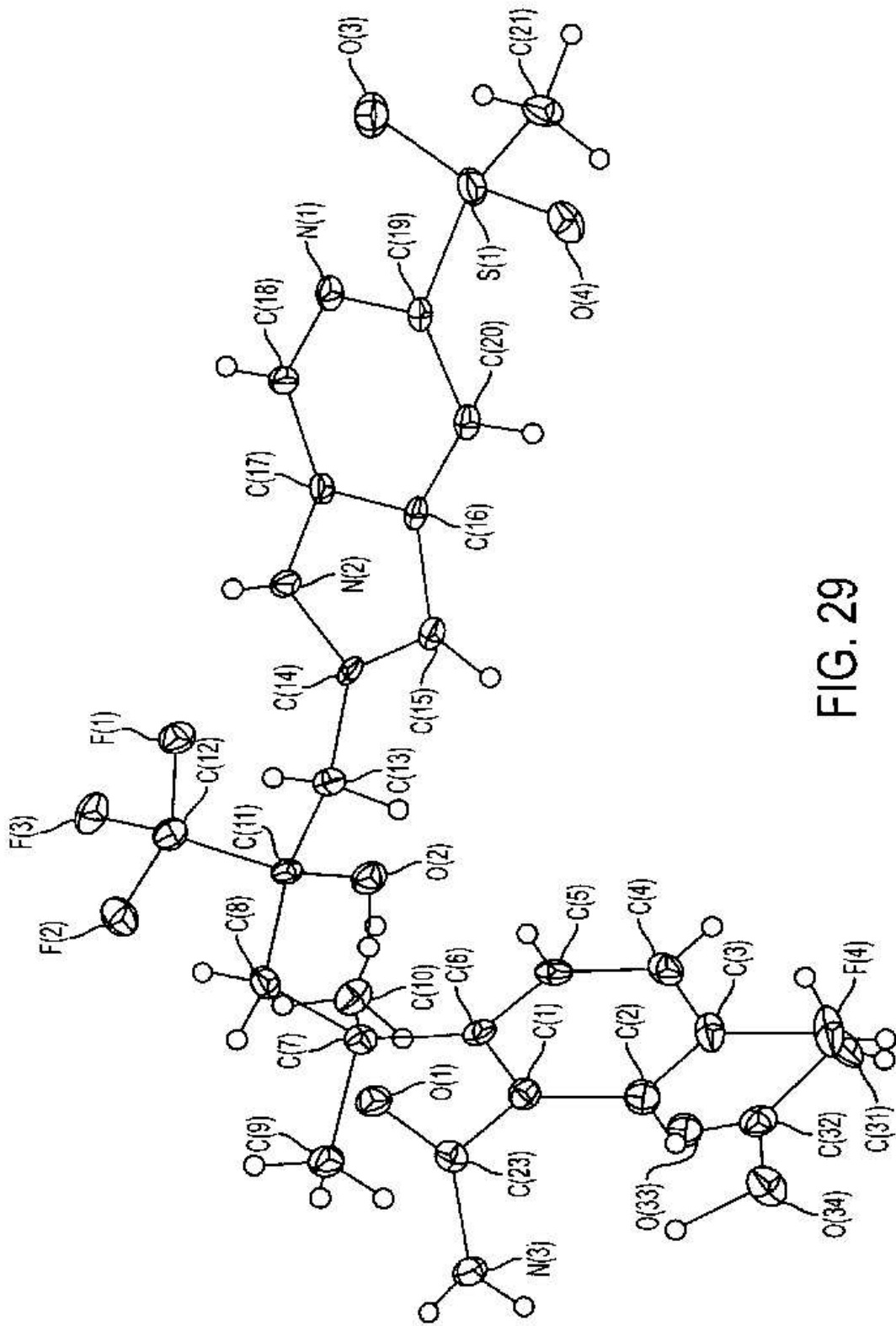


FIG. 29