

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 890**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 31/4965** (2006.01)  
**C07D 401/00** (2006.01)  
**C07D 403/00** (2006.01)  
**C07D 211/68** (2006.01)  
**C07D 413/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2011 E 11804369 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.06.2015 EP 2590655**

54 Título: **Compuestos y métodos para inhibir el transporte de fosfato**

30 Prioridad:

**07.07.2010 US 362121 P**

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

**09.10.2015**

73 Titular/es:

**ARDELYX, INC. (100.0%)  
34175 Ardenwood Blvd.  
Fremont, California 94555, US**

72 Inventor/es:

**LEWIS, JASON G.;  
JACOBS, JEFFREY W.;  
REICH, NICHOLAS;  
LEADBETTER, MICHAEL R.;  
BELL, NOAH;  
CHANG, HAN-TING;  
CHEN, TAO;  
NAVRE, MARC;  
CHARMOT, DOMINIQUE;  
CARRERAS, CHRISTOPHER y  
LABONTE, ERIC**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 547 890 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

**Compuestos y métodos para inhibir el transporte de fosfato**5 **Antecedentes****Campo**

10 La presente invención se refiere a nuevos inhibidores del transporte de fosfato, más específicamente, inhibidores del cotransporte de Na/fosfato de la membrana apical intestinal, y métodos para su preparación y uso como agentes terapéuticos o profilácticos.

**Descripción de la técnica relacionada**

15 Los pacientes con función renal inadecuada, hipoparatiroidismo, o algunas otras afecciones médicas (tales como la hiperfosfatemia hereditaria, la osteodistrofia hereditaria de Albright, la amiloidosis, etc.) a menudo tienen hiperfosfatemia, o elevados niveles de fosfato en suero (en donde el nivel, por ejemplo, es más de aproximadamente 6 mg/dL). La hiperfosfatemia, especialmente si está presente durante períodos prolongados de tiempo, conduce a anomalías severas en el metabolismo del calcio y el fósforo, manifestadas a menudo por hiperparatiroidismo secundario, enfermedad ósea y calcificación ectópica en el sistema cardiovascular, articulaciones, pulmones, ojos y otros tejidos blandos. Los niveles de fósforo en suero más altos están fuertemente asociados con la progresión de la insuficiencia renal, las calcificaciones cardiovasculares y la mortalidad en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ERET). Los niveles altos-normales de fósforo en suero se han asociado con eventos cardiovasculares y mortalidad entre individuos que tienen enfermedad renal crónica (ERC) y entre los que tienen una función renal normal (véase, p. ej., Joy, M. S., P.C. Karagiannis y F.W. Peyerl, Outcomes of Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease and the Direct Costs of Treatment, J. Manag. Care Pharm., 13(5):397-411 (2007)). La progresión de la enfermedad renal puede ser frenada mediante la reducción de la retención de fosfato. Por lo tanto, para los pacientes con insuficiencia renal que son hiperfosfatémicos y para los pacientes con enfermedad renal crónica que tienen los niveles de fosfato en suero dentro del intervalo normal o solo ligeramente elevado, la terapia para reducir la retención de fosfato es beneficiosa.

Para los pacientes que experimentan hiperfosfatemia, se han utilizado ampliamente sales de calcio para unir fosfato intestinal y prevenir su absorción. Se han utilizado diferentes tipos de sales de calcio, incluyendo carbonato, acetato, citrato, alginato, y sales de calcio de cetoácidos para la unión de fosfato. Un problema con todos estos agentes terapéuticos es la hipercalcemia, que a menudo resulta de la absorción de grandes cantidades de calcio ingerido. La hipercalcemia causa efectos secundarios graves, tales como arritmias cardíacas, insuficiencia renal, y calcificación cutánea y vascular. Se requiere la monitorización frecuente de los niveles de calcio sérico durante el tratamiento con quelantes de fosfato basados en calcio. Otros quelantes de fosfato libres de calcio y de aluminio, como sevelámero, un polímero de poliamina entrecruzada, tienen inconvenientes que incluyen la cantidad y la frecuencia de la dosis requerida para ser terapéuticamente activos. La capacidad de unión de fosfato relativamente modesta de esos fármacos in vivo obliga a los pacientes a un aumento de la dosis (hasta 7 gramos por día o más). Se ha demostrado que tales cantidades producen malestar gastrointestinal, tal como dispepsia, dolor abdominal y, en algunos casos extremos, perforación del intestino.

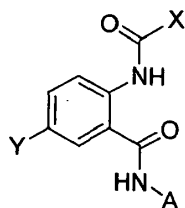
45 Un enfoque alternativo para la prevención de la absorción de fosfato en el intestino en pacientes con niveles séricos elevados de fosfato es a través de la inhibición del sistema de transporte intestinal que media la absorción de fosfato en el intestino. Se entiende que la absorción de fosfato en el intestino superior está mediada al menos en parte por un mecanismo mediado por portador que acopla la absorción de fosfato a la de sodio. La inhibición del transporte de fosfato intestinal reducirá cuerpo sobrecarga de fósforo. En los pacientes con enfermedad renal avanzada (por ejemplo, la etapa 4 y 5), la sobrecarga de fósforo del organismo se manifiesta por la concentración de fosfato sérico por encima de los niveles normales, es decir, hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia está directamente relacionada con la mortalidad y la morbilidad. La inhibición de transporte de fosfato intestinal reducirá la concentración de fosfato en suero y por lo tanto mejorará el resultado en estos pacientes. En los pacientes con enfermedad renal crónica en fase 2 y 3, la sobrecarga de fósforo del organismo no conduce necesariamente a hiperfosfatemia, es decir, los pacientes permanecen normofosfatémico, pero existe una necesidad de reducir sobrecarga de fósforo del organismo incluso en aquellas primeras etapas para evitar los trastornos óseos y vasculares asociados, y en última instancia, mejorar la tasa de mortalidad. Del mismo modo, la inhibición del transporte de fosfato intestinal sería particularmente ventajosa en pacientes que tienen una enfermedad que es tratable mediante la inhibición de la absorción de fosfato en los intestinos. La inhibición de la absorción de fosfato del producto filtrado glomerular dentro de los riñones también sería ventajosa para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Además, la inhibición del transporte de fosfato puede ralentizar la progresión de la insuficiencia renal y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.

Si bien se ha avanzado en este campo, sigue existiendo una necesidad en la técnica de inhibidores del transporte de fosfato novedosos. La presente invención satisface esta necesidad y proporciona otras ventajas relacionadas.

**Breve resumen**

En resumen, la presente invención se dirige a compuestos que tienen actividad como inhibidores del transporte de fosfato, más específicamente, inhibidores de cotransporte de Na/fosfato de la membrana apical intestinal, incluyendo sus estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de los mismos, y el uso de tales compuestos para inhibir la absorción de fosfato mediada por sodio y por lo tanto para tratar cualquiera de una variedad de afecciones o enfermedades en las que la modulación de la absorción de fosfato mediada por sodio proporciona un beneficio terapéutico.

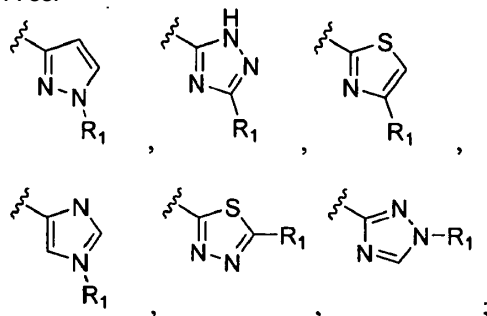
En una realización, se proporcionan compuestos que tienen la siguiente estructura (I):



(I)

o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es:



X es arilo sustituido o heteroarilo sustituido;

Y es halógeno, alquilamino opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, tioalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -O(cicloalquilo opcionalmente sustituido), -O(heterociclilo opcionalmente sustituido) o -O(arilo opcionalmente sustituido); y

R<sub>1</sub> es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otra realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la estructura (I), o un estereoisómero, sal o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otras realizaciones, la composición farmacéutica comprende adicionalmente uno o más agentes biológicamente activos. En realizaciones más específicas, el agente biológicamente activo adicional se selecciona de la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), vitamina D activa (calcitriol) y análogos de vitamina D activa (p. ej., doxercalciferol, paricalcitol). En otras realizaciones más específicas, el agente biológicamente activo adicional es un quelante de fosfato, y el compuesto no interfiere con el quelante de fosfato. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el quelante de fosfato se selecciona del grupo que consiste en Renvela, Renagel, Fosrenol, carbonato de calcio, acetato de calcio (p. ej., Phoslo), MCI-196, Zerenex<sup>TM</sup>, Fermagate, APS1585, SBR-759 y AP-21. En otras realizaciones adicionales, el compuesto activo es sustancialmente como un inhibidor del cotransporte de Na/fosfato y el cotransporte de Na/fosfato está mediado por NaPi2b.

También se describe un método para inhibir el transporte de fosfato en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la estructura (I), o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, o una composición farmacéutica que comprende dicho compuesto. En realizaciones adicionales, el método inhibe la absorción de fosfato mediada por sodio. En otras realizaciones adicionales, el método se selecciona del grupo que consiste en: (a) un método para tratar la hiperfosfatemia; (b) un método para tratar una enfermedad renal; (c) un método para retrasar el tiempo de la diálisis; (d) un método para la atenuación de la calcificación vascular localizada en la íntima; (e) un método para reducir el efecto hiperfosfatémico de la vitamina D activa; (f) un método para reducir los niveles de FGF23; (g) un método para atenuar el hiperparatiroidismo; (h) un método para mejorar la disfunción endotelial inducida por fosfato sérico postprandial; (i) un método para reducir el fósforo urinario; (j) un método para normalizar los niveles de fósforo en suero; (k) un método para tratar la proteinuria; y (l) un método para reducir la PTH en suero y las concentraciones o

niveles de fosfato. En ciertas realizaciones, la enfermedad renal es una enfermedad renal crónica o la enfermedad renal en etapa terminal.

5 Se describe adicionalmente un método para tratar la hiperfosfatemia en un mamífero que lo necesite, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la estructura (I), o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, o una composición farmacéutica que comprende tal compuesto.

10 Estos y otros aspectos de la invención serán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

### Descripción detallada

15 En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la invención puede ponerse en práctica sin estos detalles.

20 A menos que el contexto requiera lo contrario, a lo largo de la presente descripción y de las reivindicaciones la palabra "comprenden" y variaciones de la misma, tales como, "comprende" y "que comprende" deben interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir como "incluyendo, pero no limitado a".

25 La referencia largo de esta memoria a "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particulares descritas en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la presente invención. Por lo tanto, las apariciones de la frase "en una realización" en diversos lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren todas necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras, o características concretos se pueden combinar de cualquier manera adecuada en una o más realizaciones.

"Amino" se refiere al radical  $-NH_2$ .

30 "Ciano" se refiere al radical  $-CN$ .

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical  $-OH$ .

"Imino" se refiere al sustituyente  $=NH$ .

35 "Nitro" se refiere al radical  $-NO_2$ .

"Oxo" se refiere al sustituyente  $=O$ .

40 "Tioxo" se refiere al sustituyente  $=S$ .

45 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que es saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más enlaces dobles y/o triples), que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo  $C_1-C_{12}$ ), preferiblemente de uno a ocho átomos de carbono (alquilo  $C_1-C_8$ ) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo  $C_1-C_6$ ), y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, p. ej., metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo que puede estar opcionalmente sustituido.

50 "Alquilenos" o "cadena de alquilenos" se refiere a una cadena hidrocarbonada divalente lineal o ramificada que conecta el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente en carbono e hidrógeno, que es saturado o insaturado (es decir, contiene uno o más dobles y/o triples enlaces), y que tiene de uno a doce átomos de carbono, p. ej., metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, propinileno, *n*-butinileno, y similares. La cadena de alquilenos está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo o doble y al grupo radical a través de un enlace sencillo o doble. Los puntos de anclaje de la cadena de alquilenos con el resto de la molécula y al grupo radical pueden ser a través de un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenos puede estar opcionalmente sustituida.

60 "Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula  $-OR_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi que puede estar opcionalmente sustituido.

"Alquilamino" se refiere a un radical de la fórmula  $-NHR_a$  o  $-NR_aR_a$  donde cada  $R_a$  es, independientemente, un

radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilamino puede estar opcionalmente sustituido.

5 "Tioalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-SR_a$  donde  $R_a$  es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo tioalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

10 "Ariilo" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado que comprende un radical hidrógeno, de 6 a 18 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de esta invención, el radical ariilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puenteados. Los radicales ariilo incluyen, pero no se limitan a, radicales ariilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleyadeno, pireno y trifenileno. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, se pretende que el término "ariilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") incluya radicales ariilo que están opcionalmente sustituidos.

15 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_b-R_c$  donde  $R_b$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y  $R_c$  es uno o más radicales ariilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo aralquilo que puede estar opcionalmente sustituido.

20 "Cicloalquilo" o "anillo carbocíclico" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico o policíclico no aromático estable que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puenteados, que tiene de tres a quince átomos de carbono, que tiene preferiblemente de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y anclado al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo [2,2,1]heptanilo, y similares. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

25 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de fórmula  $-R_bR_d$  donde  $R_d$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y  $R_g$  es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

30 "Fusionado" se refiere a cualquier estructura anular descrita en la presente memoria que se fusiona a una estructura anular existente en los compuestos de la invención. Cuando el anillo fusionado es un anillo de heterociclilo o un anillo de heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura anular existente, que se convierte en parte del anillo de heterociclilo fusionado o el anillo de heteroarilo condensado puede estar sustituido con un átomo de nitrógeno.

"Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

35 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, p. ej., trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

40 "Heterociclilo" o "anillo heterocíclico" se refiere a un radical anular no aromático estable de 3 a 18 miembros que consiste de dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, el radical heterociclilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado. Los ejemplos de tales radicales heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolínilo, imidazolidínilo, isotiazolidínilo, isoxazolidínilo, morfolínilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazínilo, 2-oxopiperidínilo, 2-oxopirrolidínilo, oxazolidínilo, piperidínilo, piperazínilo, 4-piperidónilo, pirrolidínilo, pirazolidínilo, quinuclidínilo, tiazolidínilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolínilo, tiamorfolínilo, 1-oxo-tiomorfolínilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolínilo. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, a menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

50 "N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un

grupo *N*-heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heterociclilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_bR_e$  donde  $R_b$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y  $R_e$  es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema anular de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los propósitos de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares fusionados o puenteados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

"*N*-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical al resto de la molécula a través del heteroarilo es un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo *N*-heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula  $-R_bR_f$  donde  $R_b$  es una cadena de alquileo como se ha definido anteriormente y  $R_f$  es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique lo contrario expresamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

El término "sustituido" utilizado en la presente memoria significa cualquiera de los grupos anteriores (es decir, alquilo, alquileo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo) en donde al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un enlace a un átomo distinto de hidrógeno, tal como, pero no limitado a: un átomo de halógeno tal como F, Cl, Br, y I; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos tioalquilo, grupos sulfona, grupos sulfonilo y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, *N*-óxidos, imidas, y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialkilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en diversos otros grupos. "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un enlace de orden superior (p. ej., un doble o triple enlace) a un heteroátomo tal como oxígeno en grupos oxo, carbonilo, carboxilo, y éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por  $-NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)R_h$ ,  $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ ,  $-NR_gC(=O)OR_h$ ,  $-NR_gSO_2R_h$ ,  $-OC(=O)NR_gR_h$ ,  $-OR_g$ ,  $-SR_g$ ,  $-SOR_g$ ,  $-SO_2R_g$ ,  $-OSO_2R_g$ ,  $-SO_2OR_g$ ,  $=NSO_2R_g$ , y  $SO_2NR_gR_h$ . "Sustituido" también significa cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por  $-C(=O)R_g$ ,  $-C(=O)OR_g$ ,  $-C(=O)NR_gR_h$ ,  $-CH_2SO_2R_g$ ,  $-CH_2SO_2NR_gR_h$ ,  $-(CH_2CH_2O)_{2-10}R_g$ . En lo anterior,  $R_g$  y  $R_h$  son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. "Sustituido" significa adicionalmente cualquiera de los grupos anteriores en los que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un enlace a un grupo amino, ciano, hidroxilo, imino, nitro, oxo, tioxo, halo, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Los grupos que no son hidrógeno anteriores se denominan generalmente en esta memoria "sustituyentes". Además, cada uno de los sustituyentes anteriores puede también estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

Se pretende que "profármaco" indique un compuesto que puede convertirse bajo condiciones fisiológicas o mediante solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por lo tanto, el término "profármaco" se refiere a

- un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesite, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto parental de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre. El compuesto profármaco a menudo ofrece
- 5 ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), págs. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Una discusión de profármacos se proporciona en Higuchi, T., et al., ACS Symposium Series, vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.
- 10 También se pretende que el término "profármaco" incluya cualquier portador unido covalentemente, que libera el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en manipulación rutinaria o *in vivo*, en el compuesto parental de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en donde
- 15 un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, derivados acetato, formiato y benzoato de derivados alcohol o amida de grupos funcionales de amina en los compuestos de la invención.
- 20 Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado de pureza útil de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.
- "Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos tales como animales de laboratorio y animales domésticos (p. ej., gatos, perros, cerdos, vacas, ovejas, cabras, caballos, conejos), y animales no domésticos, tales como fauna silvestre y similares.
- "Opcional" u "opcionalmente" significa que pueden ocurrir o no el evento o la circunstancia descritos posteriormente, y que la descripción incluye casos en los que ocurre dicho evento o circunstancia y casos en los que no lo hace. Por
- 30 ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo puede estar sustituido o no y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.
- "Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier coadyuvante, portador, excipiente, antiapelmazante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, agente tensoactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.
- 35 "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base.
- "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otro modo indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitados a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero no limitado a, ácido acético, ácido 2,2-
- 45 dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico ácido, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 2-naftaleno-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico,
- 50 succínico ácido, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.
- "Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio, y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas de origen natural sustituidas, aminas
- 60

cíclicas y resinas de intercambio iónico alcalinas, tales como amoniaco, isopropilamina, trietilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzetina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Según se utiliza en la presente memoria, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede un verdadero solvato, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención puede simplemente retener el agua adventicia o ser una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la liberación del compuesto biológicamente activo a los mamíferos, p. ej., los seres humanos. Tal medio incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para ello.

"Cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para inhibir el transporte de fosfato, inhibir la absorción de fosfato mediada por sodio, reducir las concentraciones o niveles en suero de PTH, calcio, calcitriol, y fosfato, tratar la enfermedad renal o tratar la hiperfosfatemia en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad, la forma de administración, y la edad del mamífero a tratar, pero puede ser determinada rutinariamente por un experto normal en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

"Tratar" o "tratamiento" según se utiliza en la presente memoria cubre el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

- (i) prevenir la enfermedad o afección en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero aún no se ha diagnosticado que la tenga;
- (ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, detener su desarrollo;
- (iii) aliviar la enfermedad o afección, es decir, ocasionar la regresión de la enfermedad o afección; o
- (iv) aliviar los síntomas resultantes de la enfermedad o afección, es decir, aliviar el dolor sin abordar la enfermedad o afección subyacente. Según se utiliza en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden utilizar indistintamente o pueden ser diferentes ya que la enfermedad o afección concretas pueden no tener un agente causante conocido (de modo que la etiología aún no se ha elaborado) y por lo tanto no se ha reconocido todavía como una enfermedad, sino solo como una afección o síndrome no deseable, en el que un conjunto más o menos específico de síntomas ha sido identificado por los médicos clínicos.

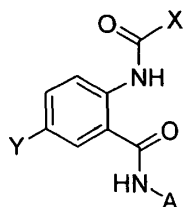
Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)-o (S)-, como (D)-o (L)- para los aminoácidos. Se entiende que la presente invención incluye todos estos isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (R)-y (S)-, o (D)-y (L)-ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver utilizando técnicas convencionales, p. ej., cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) utilizando, p. ej., cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. Del mismo modo, también se pretende que estén incluidas todas las formas tautoméricas.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.



Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de los compuestos mencionados.

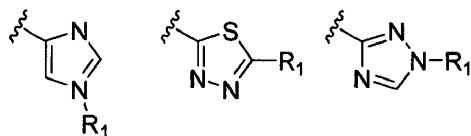
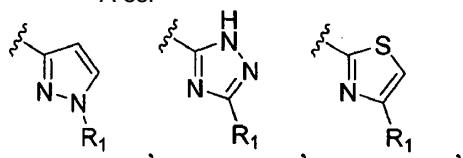
5 Como se ha señalado anteriormente, en una realización de la presente invención, se proporcionan compuestos que tienen actividad como inhibidores del transporte de fosfato, más específicamente, inhibidores del cotransporte de Na/fosfato de la membrana apical intestinal, teniendo los compuestos la siguiente estructura (I):



(I)

10 o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

A es:



15 X es arilo sustituido o heteroarilo sustituido;

Y es halógeno, alquilamino opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, tioalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, -O(cicloalquilo opcionalmente sustituido), -O(heterociclilo opcionalmente sustituido) o -O(arilo opcionalmente sustituido); y

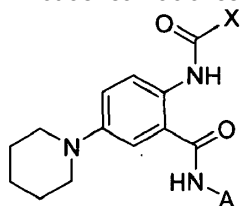
20 R<sub>1</sub> es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones, Y es halógeno, tal como cloro.

25 En otras realizaciones adicionales, Y es alquilamino, tal como dietilamino.

En otras realizaciones adicionales, Y es alcoxi.

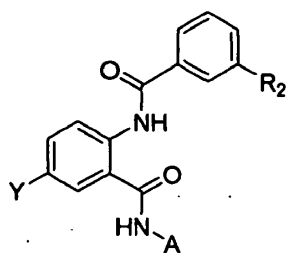
En otras realizaciones adicionales, Y es heterociclilo, tal como 1-piperidinilo y el compuesto tiene la estructura:



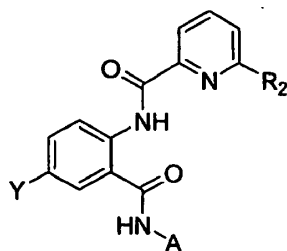
30 En otras realizaciones adicionales, Y es -O(cicloalquilo).

En otras realizaciones adicionales, X es -ZR<sub>2</sub>, donde Z es arilo o heteroarilo y R<sub>2</sub> representa un sustituyente que no es hidrógeno como se ha definido anteriormente, o como se define más específicamente a continuación.

35 En realizaciones más específicas, Z es arilo, tal como fenilo y el compuesto tiene la estructura:



En otras realizaciones más específicas, Z es heteroarilo, tal como piridinilo y el compuesto tiene la estructura:



5

En realizaciones más específicas de lo anterior, R<sub>2</sub> es:

- (a) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0.2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)C(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>3</sub>,
- (b) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0.2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)NR<sub>6</sub>R<sub>3</sub>,
- (c) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0.2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)C(=O)OR<sub>4</sub>,
- (d) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0.2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)OR<sub>4</sub>,
- (e) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0.2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)R<sub>5</sub>,
- (f) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0.2</sub>R<sub>5</sub>,
- (g) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0.2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>3</sub>,
- (h) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0.2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>R<sub>4</sub>,
- (i) -CH<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>R<sub>4</sub>,
- (j) -C(O)NR<sub>6</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)C(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>3</sub>,
- (k) -C(=O)NR<sub>6</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)NR<sub>6</sub>R<sub>3</sub>,
- (l) -C(=O)NR<sub>6</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)C(=O)OR<sub>4</sub>,
- (m) -C(=O)NR<sub>6</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)OR<sub>4</sub>,
- (n) -C(=O)NR<sub>6</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)R<sub>5</sub>O
- (o) -C(=O)NR<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>R<sub>4</sub>;

10

15

20

en donde,

25

R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

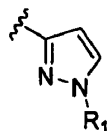
R<sub>5</sub> es arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

30

R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; y

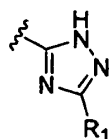
x es un número entero de 2 a 10.

En otras realizaciones adicionales, A es:

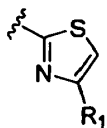


35

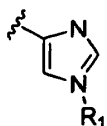
En otras realizaciones adicionales, A es:



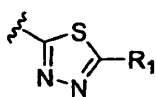
En otras realizaciones adicionales, A es:



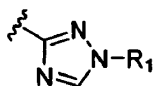
5 En otras realizaciones adicionales, A es:



10 En otras realizaciones adicionales, A es:



En otras realizaciones adicionales, A es:



15 En otras realizaciones adicionales, R<sub>1</sub> es arilo opcionalmente sustituido. En realizaciones más específicas, R<sub>1</sub> es fenilo. En otras realizaciones más específicas, R<sub>1</sub> es fenilo sustituido, tal como trifluorometilfenilo.

20 Se entiende que cualquier realización de los compuestos de estructura (I), como se ha expuesto anteriormente, y cualquier sustituyente específico establecido en la presente memoria para un grupo X, Y, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> o R<sub>6</sub> en los compuestos de estructura (I), como se ha expuesto anteriormente, se puede combinar de forma independiente con otras realizaciones y/o sustituyentes de compuestos de estructura (I) para formar realizaciones de las invenciones no específicamente expuestas anteriormente. Además, en caso de que se enumere una lista de sustituyentes para cualquier sustituyente concreto en una realización y/o reivindicación concretas, se entiende que cada sustituyente individual puede ser eliminado de la realización y/o reivindicación concretas y que la lista restante de sustituyentes se consideran dentro del alcance de la invención.

30 De acuerdo con la presente descripción, se ha descubierto que la absorción de fosfato en el intestino en pacientes con elevados niveles en suero de fosfato puede ser limitada, y preferiblemente sustancialmente prevenida, a través de la inhibición del sistema de transporte intestinal que media en la absorción de fosfato en el intestino. Esta inhibición se puede conseguir mediante la administración de ciertos compuestos, y/o composiciones farmacéuticas que los comprenden, que ventajosamente pueden estar diseñados de tal manera que se absorba poco, o sustancialmente nada, del compuesto al torrente sanguíneo (es decir, que están diseñados para ser no sistémicos o sustancialmente no sistémicos). Se describen que tales compuestos cumplen generalmente las "Reglas Ardelyx". En este sentido, los compuestos tienen características que dan lugar a poca o sustancialmente nada de disponibilidad sistémica. En otras palabras, los compuestos no son absorbidos al torrente sanguíneo a niveles significativos y, por tanto, no tienen actividad allí, pero en cambio tienen su actividad localizada sustancialmente dentro del tracto GI.

40 Por lo tanto, en ciertas realizaciones ilustrativas descritas adicionalmente en la presente memoria, los compuestos de la invención generalmente requieren una combinación de características estructurales y/o funcionales relacionadas o que contribuyen a su actividad en el tracto GI y/o a su no biodisponibilidad sistémica sustancial. Tales características pueden incluir, p. ej., uno o más de (i) valores de tPSA y/o PM (p. ej., al menos aproximadamente 190 Å<sup>2</sup> y/o al menos aproximadamente 736 Daltons, respectivamente) específicos, (ii) niveles específicos de recuperación fecal del compuesto y/o sus metabolitos después de la administración (p. ej., mayor de 50% a las 72 horas); (iii) un número determinado de radicales donadores de NH y/u OH y/o potencialmente enlaces de hidrógeno (p. ej., más de aproximadamente cinco); (iv) un número específico de enlaces rotables (p. ej., más de aproximadamente cinco); (v) características de permeabilidad específica (p. ej., P<sub>app</sub> menor de aproximadamente 100 x 10<sup>-6</sup> cm/s); y/o cualquiera de varios otros rasgos y características como se describe en la presente memoria.

Los compuestos de la presente invención ofrecen numerosas ventajas en el tratamiento del tracto GI y otros trastornos. Por ejemplo, los compuestos son activos en el transportador de fosfato localizado apicalmente en el intestino y esencialmente no alcanzan otros transportadores de fosfato expresados en otros tejidos y órganos. Por ejemplo, el transportador NaPi2b se expresa principalmente en la membrana apical de los enterocitos intestinales, pero también se encuentra en las glándulas salivales, glándulas mamarias, pulmón, riñón, páncreas, ovario, próstata, testículos e hígado (Feild et al., 1999, *Biochem Biophys Res Commun*, v. 258, núm. 3, págs. 578-582; Bai et al., 2000, *Am J Physiol Cell Physiol*, v. 279, núm. 4, págs. C1135-C1143; Virkki et al., 2007, *Am J Physiol Renal Physiol*, v. 293, núm. 3, págs. F643-F654). El análisis de polimorfismo de un solo nucleótido de genoma amplio en pacientes con microlitiasis alveolar pulmonar (PAM) ha puesto de manifiesto una relación entre un gen NaPi2b mutado y un trastorno en el que se forman microlitos en el espacio alveolar pulmonar. La inactivación de las mutaciones homocigóticas de NaPi2b pulmonar también ha sido implicada en la fisiopatología de PAM (Huqun et al., 2007, *Am J Respir Crit Care Med*, v. 175, núm. 3, págs. 263-268). De acuerdo con este estudio en humanos, los nódulos de calcificación fueron evidentes en ratones con el gen NaPi2b desactivado condicional pero no en animales de tipo salvaje después de la eliminación NaPi2b. En contraste, el análisis de muestras de riñón e íleon no reveló anomalías patológicas asociadas con la delección de Npt2b (Sabbagh et al., 2009, *J Am Soc. Nephrol*, 20: 2348-2358).

Los inhibidores de NaPi2b esencialmente no sistémicos de la presente invención no interfieren en la función pulmonar de NaPi2b y, por tanto, el potencial de toxicidad pulmonar se reduce al mínimo. Además, se espera que ciertas poblaciones de pacientes a quienes se pueden administrar los compuestos de la invención tienen la tasa de aclaramiento renal limitada secundaria a una disminución de la función renal. De este modo, los compuestos sistémicos con alguna contribución al aclaramiento renal en su vía de excreción pueden acumularse en el plasma, lo que puede conducir a efectos secundarios no deseados en los pacientes con enfermedad renal crónica (Sica, 2008, *J Clin Hypertens. (Greenwich)*, v. 10, núm. 7, págs. 541-548). Los compuestos de la invención no dan lugar a estos mismos problemas debido a su disponibilidad sistémica limitada.

Como se detalla más adelante, la absorción de fosfato en el intestino superior está mediada, al menos en parte, por un mecanismo mediado por portador que acopla la absorción de fosfato a la de sodio. En consecuencia, la inhibición del transporte de fosfato intestinal reducirá sobrecarga de fósforo del organismo. En los pacientes con enfermedad renal avanzada (p. ej., fases 4 y 5), la sobrecarga de fósforo del organismo se manifiesta por la concentración de fosfato sérico por encima de los niveles normales, es decir, hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia está directamente relacionada con la mortalidad y la morbilidad. La inhibición del transporte de fosfato intestinal reducirá la concentración de fosfato en suero y por lo tanto mejorará el resultado en estos pacientes. En pacientes con enfermedad renal crónica en fase 2 y 3, la sobrecarga de fósforo del organismo no conduce necesariamente a hiperfosfatemia, es decir, los pacientes permanecen normofosfatémico, pero existe una necesidad de reducir la sobrecarga de fósforo del organismo incluso en aquellas primeras etapas para evitar alteraciones óseas y vasculares asociadas, y en última instancia, mejorar la tasa de mortalidad. Del mismo modo, la inhibición de transporte de fosfato intestinal será particularmente ventajosa en pacientes que tienen una enfermedad que es tratable mediante la inhibición de la absorción de fosfato de los intestinos. La inhibición de la absorción de fosfato a partir del producto filtrado glomerular dentro de los riñones también sería ventajosa para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. Además, la inhibición del transporte de fosfato puede ralentizar la progresión de la insuficiencia renal y reducir el riesgo de eventos cardiovasculares.

Sin desear vincularse a ninguna teoría concreta, se cree generalmente que, en los vertebrados, los transportadores de fosfato (Pi) utilizan el gradiente electroquímico dirigido hacia el interior de iones Na<sup>+</sup>, establecido por el transportador ATPasa Na/K, para conducir el influjo de Pi. Estos transportadores se encuentran en tres proteínas transportadoras de Pi distintas y no relacionadas denominadas de tipo I, II y III. Los transportadores NaPi de tipo I comprenden NaPi-I, expresado principalmente en los túbulos renales proximales y distales. Los transportadores NaPi de tipo II comprenden NaPi2a, NaPi2b, y NaPi2c. El NaPi2a se localiza en la membrana apical del túbulo proximal renal, pero también se detecta en cerebro de rata, osteoclastos y células de tipo osteoblasto. El NaPi2b se expresa en la membrana apical de los enterocitos, pero también se encuentra en el pulmón, colon, testículos e hígado (véase, p. ej., Virkki, LV, et al, *Phosphate Transporters: A Tale of Two Solute Carrier Families*, *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 293(3):F643-54 (2007)). Los transportadores NaPi de tipo III comprenden PiT-1 y PiT-2, que están emergiendo como actores importantes en el metabolismo de Pi en hueso y la calcificación vascular.

Se cree que NaPi2a juega un papel clave en la homeostasis del fósforo mediante el control de la reabsorción de Pi en el túbulo proximal renal. Esto se ejemplifica en ratones con el gen NaPi2a desactivado, que se desarrollan hiperfosfaturia e hipofosfatemia. Se cree que NaPi2b es responsable de la absorción transepitelial en el intestino delgado y está regulado por Pi de la dieta y vitamina D (Calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol)). El NaPi2c se expresa en el túbulo renal y otros tejidos (véase, p. ej., Virkki, L.V., *Et al.*, Id.).

El mecanismo de transporte básico de NaPi2a y NaPi2b es el mismo (véase, p. ej., Murer, H., et al, *Proximal Tubular Phosphate Reabsorption: Molecular Mechanisms*, *Physiol. Rev.*, 80(4):1373-409 (2000)); ambos son electrogénicos con una estequiometría Na<sup>+</sup>:HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> de aproximadamente 3:1, lo que significa que 3 Na<sup>+</sup> son co-transportados con

un anión fosfato. Los cationes Na adicionales translocados se excretan en la membrana basolateral a través de los transportadores activos ATPasa K/Na para preservar la polarización celular. La actividad NaPi2a del transportador de Pi renal se incrementa en el riñón en respuesta al bajo Pi en la dieta (véase, p. ej., Murer, *et al.*, *Id.*). Esto da como resultado un aumento en la expresión del transportador en la membrana apical del túbulo renal. El análisis histoquímico sugiere un fenómeno de "reclutamiento". Cabe señalar que, en contraste, el transportador Na-Pi de tipo I no responde a los cambios de P en la dieta. El cambio en la expresión de NaPi2a es paralela a la alteración en la concentración plasmática de la hormona paratiroidea PTH y viceversa (p. ej., la inyección de PTH en ratas conduce en pocos minutos a una reducción del contenido de transportador en la membrana del borde en cepillo). El cambio ácido-base también puede alterar la expresión de NaPi2a. La acidosis metabólica crónica en ratas disminuye significativamente la proteína NaPi2a y el contenido de ARNm. Lo mismo se observa en las ratas con ERC inducida por nefrectomía de 5/6. La regulación de los transportadores NaPi2a apicales implica mecanismos de recuperación y re inserción de membrana complejos. El control de la actividad de transporte también puede ser controlado por los cambios en el pH intra-tubular e intracelular, en la diferencia de potencial transmembrana y modificación postraduccional.

Compuestos inhibidores del transporte de fosfato sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles sistémicamente

#### A. Propiedades físicas y rendimiento

De acuerdo con la presente descripción, los compuestos descritos en la presente memoria están diseñados para ser sustancialmente activos o estar localizados en el lumen gastrointestinal de un sujeto humano o animal. El término "lumen gastrointestinal" se utiliza en la presente memoria indistintamente con el término "lumen," para referirse al espacio o cavidad dentro de un tracto gastrointestinal (tracto GI, que también se puede denominar intestino), delimitado por la membrana apical de células epiteliales GI del sujeto. En algunas realizaciones, los compuestos no son absorbidos a través de la capa de células epiteliales del tracto GI (también conocido como epitelio GI). "Mucosa gastrointestinal" se refiere a la capa o capas de células que separan la luz gastrointestinal del resto del organismo e incluye la mucosa gástrica e intestinal, tal como la mucosa del intestino delgado. Una "célula epitelial gastrointestinal" o una "célula epitelial intestinal" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a cualquier célula epitelial sobre la superficie de la mucosa gastrointestinal que se enfrenta al lumen del tracto gastrointestinal, incluyendo, p. ej., una célula epitelial del estómago, una célula epitelial intestinal, una célula epitelial del colon, y similares.

"Sustancialmente no biodisponible sistémicamente" y/o "sustancialmente impermeable" según se utiliza en la presente memoria (así como sus variaciones) generalmente se refieren a situaciones en las que una cantidad estadísticamente significativa, y en algunas realizaciones esencialmente todo el compuesto de la presente descripción, permanece en el lumen gastrointestinal. Por ejemplo, de acuerdo con una o más realizaciones de la presente descripción, preferiblemente al menos aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 98%, aproximadamente 99%, o incluso aproximadamente 99,5%, del compuesto permanece en la luz gastrointestinal. En tales casos, la localización de la luz gastrointestinal se refiere a la reducción de movimiento neto a través de una capa gastrointestinal de las células epiteliales, p. ej., a modo de transporte tanto transcelular como paracelular, así como mediante transporte activo y/o pasivo. En tales realizaciones se impide la penetración neta del compuesto por una capa de células epiteliales gastrointestinales en el transporte transcelular, p. ej., a través de una membrana apical de una célula epitelial del intestino delgado. En estas realizaciones también se impide la penetración neta del compuesto a través de las "uniones estrechas" en el transporte paracelular entre las células epiteliales gastrointestinales que recubren el lumen.

A este respecto, hay que señalar que, en una realización concreta, el compuesto es esencialmente no absorbido en absoluto por el tracto GI o lumen gastrointestinal. Según se utiliza en la presente memoria, los términos "sustancialmente impermeable" o "sustancialmente no biodisponible sistémicamente" se refiere a realizaciones en las que no se detecta ninguna cantidad detectable de absorción o penetración o exposición sistémica del compuesto, utilizando medios generalmente conocidos en la técnica.

A este respecto, hay que señalar adicionalmente, sin embargo, que en realizaciones alternativas "sustancialmente impermeable" o "sustancialmente no biodisponible sistémicamente" proporciona o permite que se produzca una cierta absorción limitada en el tracto GI, y más particularmente en el epitelio intestinal (p. ej., una cierta cantidad detectable de absorción, como por ejemplo al menos aproximadamente 0,1%, 0,5%, 1% o más y menos de aproximadamente 30%, 20%, 10%, 5%, etc., estando el rango de absorción por ejemplo entre aproximadamente 1% y 30%, o 5% y 20%, etc.); dicho de otra manera, "sustancialmente impermeable" o "sustancialmente no biodisponible sistémicamente" se refiere a compuestos que exhiben cierta permeabilidad detectable a una capa epitelial de las células en el tracto GI de menos de aproximadamente 20% del compuesto administrado (p. ej., menos de aproximadamente 15%, aproximadamente 10%, o incluso aproximadamente 5%, y, por ejemplo más de aproximadamente 0,5%, o 1%), pero después son aclarados por el hígado (es decir, extracción hepática) y/o el riñón (es decir, excreción renal).

A este respecto, hay que señalar adicionalmente, que en ciertas realizaciones, debido a la impermeabilidad sustancial y/o no biodisponibilidad sistémica sustancial de los compuestos de la presente invención, más de aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de un compuesto de la invención es recuperable de las heces a lo largo de, p. ej., un período de 24, 48 o 72 horas después de la administración a un paciente que lo necesite. A este respecto, se entiende que un compuesto recuperado puede incluir la suma del compuesto original y sus metabolitos derivados del compuesto parental, p. ej., por medio de hidrólisis, conjugación, reducción, oxidación, N-alkilación, glucuronidación, acetilación, metilación, sulfatación, fosforilación, o cualquier otra modificación que añada átomos o elimine átomos del compuesto parental, en donde los metabolitos se generan a través de la acción de cualquier enzima o la exposición a cualquier entorno fisiológico incluyendo, pH, temperatura, presión, o interacciones con los productos alimenticios tales como los que existen en el entorno digestivo. La medición de la recuperación fecal de compuesto y metabolitos puede llevarse a cabo utilizando la metodología estándar. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar por vía oral a una dosis adecuada (p. ej., 10 mg/kg) y las heces se recogen a continuación en momentos predeterminados después de la dosificación (p. ej., 24 horas, 48 horas, 72 horas). El compuesto parental y los metabolitos pueden ser extraídos con disolvente orgánico y analizados cuantitativamente usando espectrometría de masas. Se puede utilizar un análisis de equilibrio de masa del compuesto parental y de los metabolitos (incluyendo, parental = M, metabolito 1 [M + 16], y metabolito 2 [M + 32]) para determinar el porcentaje de recuperación en las heces.

En ciertas realizaciones preferidas, los inhibidores del transporte de fosfato de la presente invención no son inhibidores competitivos con respecto al cotransporte de fosfato de Na/fosfato. En ciertas otras realizaciones preferidas, los inhibidores del transporte de fosfato de la invención son inhibidores no competitivos. Los inhibidores no competitivos mantienen su grado de inhibición independientemente de la concentración de fosfato local. Este rasgo es un aspecto importante en la provisión de un bloqueo eficiente del transporte intestinal, en el estado postprandial, en donde la concentración local de fosfato de la dieta puede alcanzar una concentración tan alta como 10 mM. Se cree que los inhibidores competitivos son demasiado sensibles a la concentración de fosfato local y incapaces de bloquear la absorción de fosfato después de una comida con alto contenido de fósforo. Están disponibles diversos métodos para determinar si un inhibidor del transporte de fosfato es no competitiva o competitivo. Por ejemplo, se puede realizar un ensayo de absorción de fosfato y se pueden determinar los valores de  $CI_{50}$  para un compuesto a diferentes concentraciones de fosfato (p. ej., "Cinética enzimática", I. Segel, 1975, John-Wiley & Sons, pág. 123). Los valores de  $CI_{50}$  para los inhibidores no competitivos seguirá siendo el mismo o similar con respecto a la concentración de fosfato, mientras que los valores de  $CI_{50}$  para inhibidores competitivos aumentarán (es decir, perderán potencia) a medida que aumente la concentración de fosfato.

#### (i) Permeabilidad

A este respecto, hay que señalar que, en diversas realizaciones, la capacidad del compuesto para ser sustancialmente no biodisponible sistémicamente se basa en la carga, el tamaño, y/u otros parámetros fisicoquímicos del compuesto (p. ej., área de superficie polar, número de donadores y/o aceptores de enlaces de hidrógeno en el mismo, número de enlaces que pueden girar libremente, etc.). Más específicamente, hay que señalar que el carácter de absorción de un compuesto se puede seleccionar mediante la aplicación de los principios de la farmacocinética, p. ej., mediante la aplicación de la regla de Lipinski, también conocida como "la regla de cinco". Aunque no es una regla, sino más bien un conjunto de directrices, Lipinski muestra que fármacos de molécula pequeñas con (i) un peso molecular, (ii) varios donadores de enlaces de hidrógeno, (iii) varios aceptores de enlaces de hidrógeno, y/o (iv) un coeficiente de partición de agua/octanol (Moriguchi Log P), mayor que un cierto valor umbral, generalmente no muestran una concentración sistémica significativa (es decir, generalmente no son absorbidos en un grado significativo). (Véase, p. ej., Lipinski et al., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 2001 3-26, que se incorpora aquí como referencia). En consecuencia, los compuestos sustancialmente no biodisponibles sistémicamente (p. ej., compuestos inhibidores de transporte de fosfato sustancialmente no biodisponibles sistémicamente) pueden ser diseñados para tener estructuras moleculares que superen uno o más de los valores umbral de Lipinski. (Véase también Lipinski et al., *Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings*, *Adv. Drug Delivery Reviews*, 46:3-26 (2001); and Lipinski, *Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability*, *J. Pharm. & Toxicol. Methods*, 44:235-249 (2000), que se incorpora aquí como referencia).

En algunas realizaciones, por ejemplo, se puede construir un compuesto inhibidor del transporte de fosfato sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible sistémicamente de la presente descripción para ofrecer una o más de las siguientes características: (i) un PM mayor de aproximadamente 500 Da, aproximadamente 1000 Da, aproximadamente 2500 Da, aproximadamente 5000 Da, aproximadamente 10000 Da o más (en forma no salina del compuesto); (ii) un número total de NH y/u OH y/u otros posibles donadores de enlaces de hidrógeno mayor de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15 o más; (iii) un número total de átomos de O y/u átomos de N y/u otros aceptores de enlaces de hidrógeno potenciales mayor de aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15 o más; (iv) un coeficiente de partición de Moriguchi mayor de aproximadamente  $10^5$  (es decir, Log P mayor de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, etc.), o, alternativamente, menor de aproximadamente 10 (es decir, un log P de menos de 1, o incluso 0); y/o (v) un

número total de enlaces rotables mayor de aproximadamente 5, aproximadamente 10 o aproximadamente 15, o más.

Además de los parámetros indicados anteriormente, el área de superficie polar molecular (es decir, "PSA"), que puede ser caracterizada como la superficie que pertenece a átomos polares, es un descriptor que también se ha demostrado que se correlaciona bien con el transporte pasivo a través de membranas y, por lo tanto, permite la predicción de las propiedades de transporte de fármacos. Se ha aplicado con éxito para la predicción de la absorción intestinal y la penetración de la monocapa de células Caco2. (Para detalles del ensayo de penetración monocapa de células Caco2, véase por ejemplo la descripción del modelo Caco2 proporcionado en el Ejemplo 31 de la Patente de los Estados Unidos Núm. 6.737.423, cuyos contenidos se incorporan a la presente memoria como referencia, y el texto del Ejemplo 31, en particular, que se puede aplicar por ejemplo para la evaluación o el ensayo de los compuestos de la presente descripción). PSA se expresa en Å<sup>2</sup> (angstroms al cuadrado) y se calcula a partir de una representación molecular tridimensional. También está disponible un método de cálculo rápido (véase, p. ej., Ertl et al., Journal of Medicinal Chemistry, 2000, 43, 3714-3717, cuyo contenido se incorpora a la presente memoria como referencia para todos los fines pertinentes y concordantes) utilizando un ordenador de sobremesa y paquetes de herramientas para gráficas químicas disponibles en el mercado, tales como ChemDraw. El término "PSA topológica" (tPSA) se ha acuñado para este método de cálculo rápido. tPSA se correlaciona bien con los datos de absorción en seres humanos con fármacos comunes (véase, p. ej., la Tabla 1, a continuación):

Tabla 1

nombre	% FAR <sup>a</sup>	TPSA <sup>b</sup>
metoprolol	102	50,7
nordiazepam	99	41,5
diazepam	97	32,7
oxprenolol	97	50,7
fenazona	97	26,9
oxazepam	97	61,7
alprenolol	96	41,9
practolol	95	70,6
pindolol	92	57,3
ciprofloxacina	69	74,6
metolazona	64	92,5
ácido tranexámico	55	63,3
atenolol	54	84,6
sulpirida	36	101,7
manitol	26	121,4
foscarnet	17	94,8
sulfasalazina	12	141,3
olsalazina	2,3	139,8
lactulosa	0,6	197,4
rafinosa	0,3	268,7

(de Ertl et al., J. Med. Chem, 2000, 43: 3714-3717). Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos de la presente descripción pueden ser contruidos para exhibir un valor de tPSA mayor de aproximadamente 100 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 120 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 130 Å<sup>2</sup>, o aproximadamente 140 Å<sup>2</sup>, y en algunos casos aproximadamente 150 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 160 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 170 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 180 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 190 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 200 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 225 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 250 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 270 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 300 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 350 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 400 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 450 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 500 Å<sup>2</sup>, aproximadamente 750 Å<sup>2</sup>, o incluso aproximadamente 1000 Å<sup>2</sup>, de tal manera que los compuestos son sustancialmente impermeables o sustancialmente no biodisponibles sistémicamente (como se define aquí en otra parte).

Debido a que hay excepciones a la "regla" de Lipinski, o al modelo de tPSA, las propiedades de permeabilidad de los

compuestos de la presente descripción pueden ser examinadas experimentalmente. El coeficiente de permeabilidad se puede determinar por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo p. ej., por ensayo de permeabilidad celular Caco-2 y/o utilizando una membrana artificial como modelo de una célula epitelial gastrointestinal. Se puede utilizar una membrana sintética impregnada con, p. ej., lecitina y/o dodecano para imitar las características de permeabilidad netas de una mucosa gastrointestinal como modelo de una mucosa gastrointestinal. La membrana se puede utilizar para separar un compartimiento que contiene el compuesto de la presente descripción de un compartimiento en el que se verificará la velocidad de permeación. Además, se pueden realizar ensayos de permeabilidad de la membrana artificiales paralelos (PAMPA). Tales mediciones *in vitro* pueden indicar razonablemente la permeabilidad real *in vivo*. (Véase, por ejemplo, Wohnsland et al., J. Med. Chem 2001, 44:923-930; Schmidt et al., Millipore Corp. Nota de Aplicación, 2002, núm. AN1725EN00, y núm. AN1728EN00, Incorporadas aquí como referencia).

Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos utilizados en los métodos de la presente descripción pueden tener un coeficiente de permeabilidad,  $P_{app}$ , de menos de aproximadamente  $100 \times 10^{-6}$  cm/s, o menos de aproximadamente  $10 \times 10^{-6}$  cm/s, o menos de aproximadamente  $1 \times 10^{-6}$  cm/s, o menos de aproximadamente  $0,1 \times 10^{-6}$  cm/s, cuando se mide utilizando medios conocidos en la técnica (tal como por ejemplo el experimento de permeabilidad descrito en Wohnsland et al., J. Med. Chem., 2001, 44. 923-930, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia).

Como se señaló anteriormente, de acuerdo con la presente descripción, los inhibidores del transporte de fosfato pueden ser modificados para impedir su absorción neta a través de una capa de células epiteliales intestinales, haciéndolos sustancialmente no biodisponibles sistémicamente. En algunas realizaciones concretas, los compuestos de la presente descripción comprenden un inhibidor del transporte de fosfato conectado, acoplado o ligado de otro modo a un radical no absorbible, que puede ser un radical de oligómero, un radical de polímero, un radical hidrófobo, un radical hidrófilo, y/o un radical cargado, que vuelve el compuesto en general sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible sistémicamente. En algunas realizaciones preferidas, el inhibidor del transporte de fosfato se acopla a una porción o radical multiméricos o poliméricos, de tal manera que la molécula resultante es sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible sistémicamente. La porción o radical multiméricos o poliméricos pueden ser de un peso molecular mayor de aproximadamente 500 Daltons (Da), aproximadamente 1000 Da, aproximadamente 2500 Da, aproximadamente 5000 Da, aproximadamente 10.000 Da o más, y en particular puede tener un peso molecular en el intervalo de aproximadamente 1000 Daltons (Da) a aproximadamente 500.000 Da, preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 200.000 Da, y más preferiblemente puede tener un peso molecular que es suficientemente alto para impedir esencialmente cualquier absorción neta del compuesto a través de una capa de células epiteliales intestinales. En estas u otras realizaciones concretas, el inhibidor del transporte de fosfato se modifica para impedir sustancialmente su absorción neta a través de una capa de células epiteliales del intestino.

#### (ii) Efecto inhibidor persistente

En otras realizaciones, los compuestos no biodisponibles de manera sustancialmente impermeable o sustancialmente sistémica utilizados en los métodos de tratamiento de la presente descripción pueden presentar, además, un efecto inhibidor persistente. Este efecto se manifiesta cuando la acción inhibidora de un compuesto a una determinada concentración en equilibrio con las células epiteliales (p. ej., en o por encima de su concentración inhibidora, CI) no vuelve a su valor inicial (es decir, transporte de fosfato sin inhibidor) después de que el compuesto se agote mediante simple lavado del contenido luminal.

Este efecto puede ser interpretado como un resultado de la fuerte unión de los compuestos a la proteína de transporte de fosfato en el lado apical intestinal de la célula epitelial intestinal. La unión puede ser considerada como cuasi-irreversible en la medida en que, después de que el compuesto ha sido puesto en contacto con la célula epitelial intestinal y posteriormente lavado de dicha célula epitelial intestinal, el flujo de transporte de fosfato es todavía significativamente menor que en el control sin el compuesto. Este efecto inhibidor persistente tiene la clara ventaja de mantener la actividad del fármaco en el tracto GI a pesar de que el tiempo de residencia del compuesto activo en la porción inicial del tracto gastrointestinal es corto, y cuando no hay proceso de reciclaje entero-biliar es eficaz para reponer la concentración del compuesto cerca de su sitio de acción.

Tal efecto inhibidor persistente tiene una ventaja evidente en términos de cumplimiento de los pacientes, pero también en la limitación de la exposición al fármaco en el tracto gastrointestinal.

El efecto de persistencia puede ser determinado utilizando métodos *in vitro*; en un caso, las líneas celulares que expresan los transportadores de fosfato se dividen en diferentes viales y se tratan con un compuesto inhibidor de transporte de fosfato y solución de fosfato de para medir la tasa de absorción de fosfato. Las células en un conjunto de viales se lavaron durante diferentes períodos de tiempo para eliminar el inhibidor, y la medición de la absorción de fosfato se repite después del lavado. Los compuestos que mantienen su efecto inhibidor después de múltiples/largas etapas de lavado (en comparación con el efecto inhibidor medido en los viales donde no se produce



el lavado) son inhibidores persistentes. El efecto de persistencia también se puede caracterizar *ex vivo* mediante el uso de la técnica de saco evertido, con lo que el transporte de fosfato es verificado usando un segmento extirpado de GI perfundidos con una solución que contiene el inhibidor y poco después lavando la solución de baño con una solución tampón libre de inhibidor. También se puede caracterizar un efecto de persistencia *in vivo* observando el tiempo que se necesita para volver a la normalidad el equilibrio de fosfato cuando se interrumpe el tratamiento con inhibidor. El límite del método reside en el hecho de que las células apicales (y por tanto los transportadores de fosfato apicales) se desprenden después de un período de 3 a 4 días, el tiempo de recambio típico de las células epiteliales intestinales. Se puede lograr un efecto de persistencia aumentando el tiempo de residencia del compuesto activo en la superficie apical de las células epiteliales del intestino; esto se puede obtener mediante el diseño de inhibidores del transporte de fosfato incorporando varios radicales que inhiben el transporte de fosfato a la molécula pequeña u oligómero (en donde "varios" según se utiliza en la presente memoria significa típicamente al menos aproximadamente 2, aproximadamente 4, aproximadamente 6 o más). Los ejemplos de tales estructuras en el contexto de análogos del antibiótico vancomicina se proporcionan en Griffin, et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6517-6531. Alternativamente, el compuesto comprende grupos que contribuyen a aumentar la afinidad hacia la célula epitelial intestinal con el fin de aumentar el tiempo de contacto con la superficie de la célula epitelial intestinal. Se hace referencia a tales grupos como "mucoadhesivos". Más específicamente, el radical Núcleo o L puede ser sustituida por tales grupos mucoadhesivos, tales como poliácridatos, quitosano parcialmente desacetilado o polialquilenglicol. (Véase también Patil, S. B. et al., Curr. Drug. Deliv., 2008, 5 de Octubre 5(4), págs. 312-8).

### (iii) Resistencia a enzimas del GI

Debido a que los compuestos utilizados en los métodos de tratamiento de la presente descripción son preferiblemente sustancialmente no biodisponibles sistémicamente, y/o, preferiblemente, exhiben un efecto inhibidor persistente, también es deseable que, durante su tiempo de residencia prolongado en el intestino, estos compuestos resistan las condiciones hidrolíticas que prevalecen en el comienzo del tracto GI. En tales realizaciones, los compuestos de la presente invención son resistentes al metabolismo en fase 1 y fase 2. Por ejemplo, los compuestos administrados son preferiblemente resistentes a la actividad de enzimas P450, glucucosil transferasas, sulfotransferasas, glutatión S-transferasas, y similares, en la mucosa intestinal, así como gástricas (p. ej., lipasa gástrica y pepsina), pancreáticas (p. ej., tripsina, lipasa pancreática de triglicéridos, fosfolipasa A2, endonucleasas, nucleotidasas, y alfa-amilasa), y enzimas del borde en cepillo (p. ej., fosfatasa alcalina, glicosidasas, y proteasas) generalmente conocidas en la técnica.

Los compuestos que se utilizan en los métodos de la presente descripción son también preferiblemente resistente al metabolismo por la flora bacteriana del intestino; es decir, los compuestos no son sustratos para las enzimas producidas por la flora bacteriana. Además, los compuestos administrados de acuerdo con los métodos de la presente descripción pueden ser sustancialmente inactivos hacia la flora gastrointestinal, y no interrumpir el crecimiento o la supervivencia bacteriana. Como resultado, en diversas realizaciones en la presente memoria, la concentración inhibitoria mínima (o "CIM") contra la flora GI es deseablemente mayor de aproximadamente 15 mg/ml, aproximadamente 30 mg/ml, aproximadamente 60 mg/ml, aproximadamente 120 mg/ml, o incluso aproximadamente 240 mg/ml, estando CIM en diversas realizaciones por ejemplo entre aproximadamente 16 y aproximadamente 32 mg/ml, o entre aproximadamente 64 y aproximadamente 128 mg/ml, o más de aproximadamente 256 mg/ml.

Para un experto en la técnica de la química médica, la estabilidad metabólica se puede lograr de varias maneras. La funcionalidad susceptible a la oxidación mediada por P450 puede ser protegida, p. ej., bloqueando el punto de metabolismo con un halógeno u otro grupo funcional. Alternativamente, se pueden añadir grupos aceptores de electrones a un sistema conjugado para proporcionar generalmente protección contra la oxidación mediante la reducción de la electrofilia del compuesto. Estabilidad proteolítica se puede lograr evitando enlaces amida secundarios, o mediante la incorporación de los cambios en la estereoquímica u otras modificaciones que impiden que el medicamento sea reconocido por otra parte como un sustrato por la enzima metabolizadora.

### $C_{max}$ y $Cl_{50}$

También hay que señalar que, en diversas realizaciones de la presente descripción, uno o más de los compuestos que se detallan en la presente memoria, cuando se administran solos o combinados con uno o más compuestos o agentes adicionales farmacéuticamente activos a un paciente que lo necesite tienen una  $C_{max}$  que es menor que la  $Cl_{50}$  para NaPi2b, más específicamente, menor de aproximadamente 10 veces (10 veces) la  $Cl_{50}$ , y, más específicamente aún, menor de aproximadamente 100X (100 veces) la  $Cl_{50}$ .

Adicionalmente, o alternativamente, también hay que señalar que, en diversas realizaciones de la presente descripción, uno o más de los compuestos que se detallan en la presente memoria, cuando se administran solos o combinados con uno o compuestos o agentes farmacéuticamente activos adicionales a un paciente que lo necesite, pueden tener una  $C_{max}$  de menos de aproximadamente 10 ng/ml, aproximadamente 7,5 ng/ml, aproximadamente 5 ng/ml, aproximadamente 2,5 ng/ml, aproximadamente 1 ng/ml, o aproximadamente 0,5 ng/ml, estando la  $C_{max}$  por

ejemplo dentro del intervalo de aproximadamente 1 ng/ml a aproximadamente 10 ng/ml, o aproximadamente 2,5 ng/ml a aproximadamente 7,5 ng/ml.

5 Adicionalmente, o alternativamente, también hay que señalar que, en diversas realizaciones de la presente descripción, uno o más de los compuestos que se detallan en la presente memoria, cuando se administran solos o combinados con uno o farmacéuticamente más compuestos adicionales activos o agentes a un paciente que lo necesite, pueden tener una  $CI_{50}$  de menos de aproximadamente 10 mM, aproximadamente 7,5 mM, aproximadamente 5 mM, aproximadamente 2,5 mM, aproximadamente 1 mM, o aproximadamente 0,5 mM, estando la  $CI_{50}$  por ejemplo dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 mM a aproximadamente 10 mM, o aproximadamente 0,5 M a aproximadamente 7,5 M, o aproximadamente 0,5 M a aproximadamente 5 mM, o aproximadamente 0,5 M a aproximadamente 2,5 M.

15 Adicionalmente, o alternativamente, también hay que señalar que, en diversas realizaciones de la presente descripción, uno o más de los compuestos que se detallan en la presente memoria, cuando se administran a un paciente que lo necesite, pueden tener una razón de  $CI_{50}:C_{max}$ , en donde  $CI_{50}$  y  $C_{max}$  se expresan en términos de las mismas unidades, de al menos aproximadamente 10, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 250, aproximadamente 500, aproximadamente 750, o aproximadamente 1000.

20 Adicionalmente, o alternativamente, también hay que señalar que, en diversas realizaciones de la presente descripción, en donde uno o más de los compuestos que se describen en la presente memoria se administran por vía oral a un paciente que lo necesite, dentro del intervalo o la concentración terapéuticos, la máxima concentración del compuesto detectada en el suero, definida como  $C_{max}$ , es inferior a la concentración inhibitoria  $CI_{50}$  de NaPi2b de dicho compuesto. Como se señaló anteriormente, según se utiliza en la presente memoria, la  $CI_{50}$  se define como la medida cuantitativa que indica la concentración del compuesto requerida para inhibir 50% de la actividad de transporte de NaPi2b en un ensayo basado en células.

#### Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

30 Para los propósitos de administración, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente o sujeto en forma de un producto químico bruto o se pueden formular como composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden generalmente un compuesto de la invención y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. El compuesto está presente en la composición en una cantidad que es eficaz para tratar una enfermedad o afección de interés particular, como se describe en la presente memoria, y preferiblemente con toxicidad aceptable para el paciente. La actividad de los compuestos puede ser determinada por un experto en la técnica, p. ej., como se describe en el ejemplo siguiente. Las concentraciones y dosificaciones apropiadas pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la técnica.

40 Se pueden utilizar un compuesto o composición de la invención en un método para el tratamiento de esencialmente cualquier enfermedad u otra afección en un paciente que se beneficiaría de la inhibición de la absorción de fosfato en el tracto gastrointestinal.

45 Por ejemplo, a modo de explicación, pero no de limitación, el daño renal reduce la producción y la actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal, lo que lleva a disminuir la 1,25-dihidroxi vitamina D. La disminución de los niveles de vitamina D limita la absorción de calcio gastrointestinal, lo que conduce a una disminución de los niveles de calcio en suero. La combinación de niveles de 1,25-dihidroxi vitamina D inferiores y de calcio en suero inferiores estimula sinérgicamente la producción y secreción de PTH por el tejido paratiroideo. Una pérdida de nefronas también deteriora la excreción de Pi, pero los niveles de P en suero son defendidos activamente por las acciones de la PTH y FGF-23, y por los niveles de P séricos más altos, que mejoran considerablemente la excreción de  $PO_4$  en la orina. Sin embargo, las acciones tubulares de PTH y FGF-23 no pueden mantener los niveles séricos de P frente a la pérdida continua de nefronas. Una vez que la insuficiencia renal progresa a la pérdida de aproximadamente 40-50% de la función renal, la disminución de la cantidad de tejido renal en funcionamiento no permite la excreción de la cantidad total de fosfato ingerido requerida para mantener la homeostasis. Como resultado, se desarrolla hiperfosfatemia. Además, un aumento en los niveles de P en suero impide la actividad de la 1-alfa hidroxilasa renal, suprimiendo adicionalmente los niveles de vitamina D activada, y estimulando adicionalmente más la PTH, lo que conduce a hiperparatiroidismo secundario (HPTHs).

60 El desequilibrio de fósforo, sin embargo, no necesariamente se equipara con la hiperfosfatemia. De hecho, la gran mayoría de pacientes con ERC aún no en diálisis son normofosfatémicos pero su balance de fósforo es positivo estando dispuesto el exceso de fósforo en la vasculatura en forma de calcificación ectópica, p. ej., calcificación vascular localizada en la íntima. Clínicamente, los pacientes con ERC tienen elevados niveles de FGF-23 que se asocian significativamente con el deterioro de la función renal y con la disminución de los niveles de calcitriol, y se ha planteado la hipótesis de que la síntesis de FGF-23 es inducido por la presencia de un exceso de P en el organismo después de insuficiencia renal.

Por otra parte, un efecto no reconocido en la enfermedad cardiovascular es la fosfatemia postprandial, es decir, excursión de P en suero secundaria a la ingesta de comida. Más aún, los estudios han investigado el efecto agudo de la carga de fósforo sobre la función endotelial in vitro e in vivo. La exposición de las células endoteliales aórticas bovinas a una carga de fósforo aumentó la producción de especies reactivas del oxígeno y la disminución de óxido nítrico, un agente vasodilatador conocido. En el estudio de carga de P aguda en voluntarios sanos descrito anteriormente, se encontró que la dilatación mediada por flujo se correlacionaba inversamente con P en suero postprandial (Shuto et al., 2009b, J. Am. Soc. Nephrol., v. 20, no. 7, págs.1504-1512).

Por consiguiente, en ciertas realizaciones más específicas, los compuestos o una composición de la invención se pueden utilizar en un método seleccionado del grupo que consiste en: (a) un método para tratar la hiperfosfatemia; (b) un método para tratar una enfermedad renal (p. ej., enfermedad renal crónica o enfermedad renal en etapa terminal); (c) un método para retrasar el tiempo de diálisis; (d) un método para atenuar la calcificación vascular localizada en la íntima; (e) un método para reducir el efecto hiperfosfatémico de la vitamina D activa; (f) un método para reducir los niveles de FGF23; (g) un método para atenuar el hiperparatiroidismo; (h) un método para mejorar la disfunción endotelial inducida por fosfato sérico postprandial; (i) un método para reducir el fósforo urinario; (j) un método para normalizar los niveles de fósforo en suero; (k) un método para tratar proteinuria; y (l) un método para reducir concentraciones o niveles de PTH, calcio, calcitriol y/o fosfato en suero.

La administración de los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma pura o en una composición farmacéutica apropiada, puede llevarse a cabo a través de cualquiera de los modos de administración aceptados de agentes que sirven a utilidades similares. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante la combinación de un compuesto de la invención con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes, geles, microesferas, y aerosoles. Las rutas de administración típicas de tales composiciones farmacéuticas incluyen, sin limitación, oral, tópica, transdérmica, inhalación, parenteral, sublingual, bucal, rectal, vaginal, e intranasal. El término parenteral, según se utiliza en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan para permitir que los ingredientes activos contenidos en las mismas sean biodisponibles tras la administración de la composición a un paciente. Las composiciones que se administrarán a un sujeto o paciente adoptan la forma de una o más unidades de dosificación, donde p. ej., un comprimido puede ser una única unidad de dosificación, y un recipiente de un compuesto de la invención en forma de aerosol puede contener una pluralidad de unidades de dosificación. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; p. ej., véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20<sup>a</sup> edición (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). La composición que se va a administrar, en cualquier caso, contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una enfermedad o afección de interés de acuerdo con las enseñanzas de esta invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de un sólido o líquido. En un aspecto, el portador o los portadores son particulados, de modo que las composiciones están, p. ej., en forma de comprimidos o de polvo. El portador o los portadores pueden ser líquidos, siendo las composiciones, p. ej., un jarabe oral, líquido inyectable o un aerosol, que es útil en, p. ej., la administración por inhalación.

Cuando se destina a la administración oral, la composición farmacéutica está preferiblemente en forma sólida o líquida, donde las formas semi-sólidas, semi-líquidas, de suspensión y gel se incluyen dentro de las formas consideradas en la presente memoria como sólidas o líquidas.

Como composición sólida para la administración oral, la composición farmacéutica puede formularse en un polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, goma de mascar, oblea o forma similar. Tal composición sólida típicamente contendrá uno o más diluyentes inertes o portadores comestibles. Además, uno o más de los siguientes pueden estar presentes: aglutinantes tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón, lactosa o dextrinas, agentes disgregantes tales como ácido alginico, alginato sódico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; agentes antiapelmazantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes tales como sacarosa o sacarina; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y un agente colorante.

Cuando la composición farmacéutica está en forma de una cápsula, p. ej., una cápsula de gelatina, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como polietilenglicol o aceite.

La composición farmacéutica puede estar en la forma de un líquido, p. ej., un elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para la liberación por inyección, como dos ejemplos. Cuando se destina a la administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición destinada a ser administrada mediante inyección, pueden ser incluidos uno o más de un tensioactivo,

conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, estabilizador y agente isotónico.

5 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean soluciones, suspensiones u otras formas similares, pueden incluir uno o más de los siguientes coadyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyectables, solución salina, preferiblemente solución salina fisiológica, solución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijados tales como mono- o diglicéridos sintéticos que pueden servir como medio disolvente o de suspensión, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelante tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis fabricados de vidrio o plástico. La solución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

15 Una composición farmacéutica líquida de la invención destinada a la administración por vía oral o parenteral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención de manera que se obtenga una dosificación adecuada.

20 La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración tópica, en cuyo caso el portador puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, pomada o base de gel. La base, p. ej., puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Pueden estar presentes agentes espesantes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se destina a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o dispositivo de iontoforesis.

25 La composición farmacéutica de la invención puede estar destinada a la administración rectal, en forma, p. ej., de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como excipiente no irritante adecuado. Tales bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilenglicol.

30 La composición farmacéutica de la invención puede incluir diversos materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una carcasa de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la carcasa de recubrimiento son típicamente inertes, y se pueden seleccionar entre, p. ej., azúcar, goma laca, y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, los ingredientes activos pueden ser encapsulados en una cápsula de gelatina.

35 La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y por lo tanto ayuda en a la liberación del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta capacidad incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

40 La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que se pueden administrar en forma de aerosol. El término aerosol se utiliza para indicar una variedad de sistemas que van de aquellos de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en paquetes presurizados. La liberación puede ser mediante un gas licuado o comprimido o por medio de un sistema de bombeo adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de compuestos de la invención se pueden suministrar en sistemas monofásicos, bifásicos o trifásicos con el fin de liberar el ingrediente o los ingredientes activos. La administración del aerosol incluye el recipiente necesario, activadores, válvulas, subcontenedores y similares, que juntos pueden formar un kit. Un experto en la técnica, sin experimentación indebida puede determinar los aerosoles preferidos.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar mediante metodología bien conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica destinada a ser administrada mediante inyección se puede preparar mediante la combinación de un compuesto de la invención con agua destilada estéril con el fin de formar una solución. Se puede añadir un agente tensioactivo para facilitar la formación de una solución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interactúan de forma no covalente con el compuesto de la invención con el fin de facilitar la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de liberación acuoso.

55 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva, que variará dependiendo de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y la duración de acción del compuesto; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el modo y el tiempo de administración; la tasa de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección concretos; y el sujeto que experimenta la terapia.

60 En ciertas realizaciones, una dosis típica del compuesto sustancialmente impermeable o sustancialmente no biodisponible sistémicamente, puede estar entre aproximadamente 0,2 mg por día y aproximadamente 2 g por día, o

entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 1 g por día, o entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 500 mg, o entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 250 mg por día, que se administra a un sujeto que necesite tratamiento.

- 5 La frecuencia de administración de los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria puede variar de una vez al día (QD) a dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID), etc., variando la frecuencia precisa de la administración, p. ej., con la afección del paciente, la dosificación, etc.

10 Los compuestos de la invención, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, también se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más de otros agentes terapéuticos. Tal terapia combinada incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo se pueden administrar al paciente juntos en una composición de dosificación oral única tal como un comprimido o cápsula, o administrar cada agente en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se utilizan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, simultáneamente, o en momentos escalonados por separado, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia combinada incluye todos estos regímenes.

20 Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el agente biológicamente activo adicional incluido en una composición farmacéutica (o método) de la invención se selecciona, p. ej., entre la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), vitamina D activa (calcitriol) y análogos de vitamina D activa (p. ej. doxercalciferol, paricalcitol).

25 En otras realizaciones específicas, el agente biológicamente activo adicional incluido en una composición farmacéutica (o método) de la invención es un quelante de fosfato, tal como Renvela, Renagel, Fosrenol, carbonato de calcio, acetato de calcio (p. ej., Phoslo), MCI-196, Zerenex™, Fermagate, APS1585, SBR-759, PA-21, y similares.

30 Se han encontrado que los compuestos de la invención actúan sinérgicamente con quelantes de fosfato, proporcionando una eficacia superior a la suma de la eficacia de un inhibidor de NaPi2b y la de un quelante de fosfato administrados solos. Sin desear estar limitado por la teoría, se cree que la sinergia resulta de los distintos mecanismos de acción de un inhibidor del transporte de fosfato y un quelante de fosfato. Más específicamente, un inhibidor de transporte de fosfato bloquea el transporte epitelial hacia el interior de iones fosfato mientras que los quelantes de fosfato secuestran iones fosfato libres en el lumen del intestino.

35 La eficacia de un quelante de fosfato, medida por su capacidad de unión *in vivo* (mol de iones fosfato unidos por gramo de quelante) está dictada esencialmente por: i) la densidad de sitios de unión (es decir, grupos amina en Renvela/Sevelámero, un material de amina polimérica; o cationes multivalentes tales como calcio o lantano en Phoslo (acetato de calcio) o Fosrenol (carbonato de lantano)); y ii) la afinidad de dichos sitios para la unión de iones fosfato. Cabe destacar que solo una fracción de los sitios de unión está disponible para la unión a fosfato *in vivo* en forma de otros aniones, y que los ácidos biliares y los ácidos grasos compiten por los sitios de unión y por lo tanto disminuye la eficacia. Los iones fosfato unidos están en equilibrio con el fosfato libre en el lumen intestinal y son a su vez objeto de un intenso bombeo de proteínas de transporte de fosfato que se alinean en los epitelios. Los experimentos han demostrado que la eficacia de la absorción intestinal de fosfato es notablemente elevada, superior a 95% del fosfato presentado a los epitelios. Se cree que el transporte activo de fosfato contribuye a reducir la concentración de fosfato libre luminal y por lo tanto a conducir el equilibrio de unión de un quelante de fosfato para reducir capacidad de unión. También se cree que al reducir el transporte intestinal de fosfato utilizando un inhibidor del transporte de fosfato, se restaura una mayor capacidad de unión *in vivo* de los agentes secuestrantes de fosfato. Se piensa que el efecto sinérgico es aún más pronunciado cuando la contribución del transporte de fosfato activo se incrementa como resultado de, p. ej., tratamiento con vitamina D, un agente que promueve la expresión de NaPi2b.

50 Se entiende que en la presente descripción, las combinaciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles solo si tales contribuciones dan como resultado compuestos estables.

55 Los expertos en la técnica también apreciarán que en el procedimiento descrito en la presente memoria se puede necesitar proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores adecuados. Tales grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen trialkilsililo o dialkylalkilsililo (p. ej., t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiranilo, bencilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen t-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y similares. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(O)-R "(donde R" es alquilo, arilo o arilalquilo), p-metoxibencilo, tritilo y similares. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo. Los grupos protectores pueden ser añadidos o eliminados de acuerdo con técnicas convencionales, que son conocidas para un experto en la técnica y como se

describe en la presente memoria. El uso de grupos protectores se describe en detalle en Green, T.W. y P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª Ed., Wiley. Como apreciará un experto en la técnica, el grupo protector puede ser también una resina de polímero tal como una resina Wang, una resina Rink o una resina de cloruro de 2-clorotritilo.

5 Los expertos en la técnica también apreciarán que aunque tales derivados protegidos de los compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden ser administrados a un mamífero y, posteriormente metabolizados en el organismo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Por tanto, tales derivados se pueden describir como "profármacos". Todos los profármacos de los compuestos de esta invención se incluyen dentro del alcance de la invención.

10 Además, todos los compuestos de la invención que existen en forma de base libre o de ácido se pueden convertir en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante tratamiento con la base o ácido inorgánicos u orgánicos apropiados mediante métodos conocidos para un experto en la técnica. Las sales de los compuestos de la invención se pueden convertir en su forma de base o ácido libres por medio de técnicas convencionales.

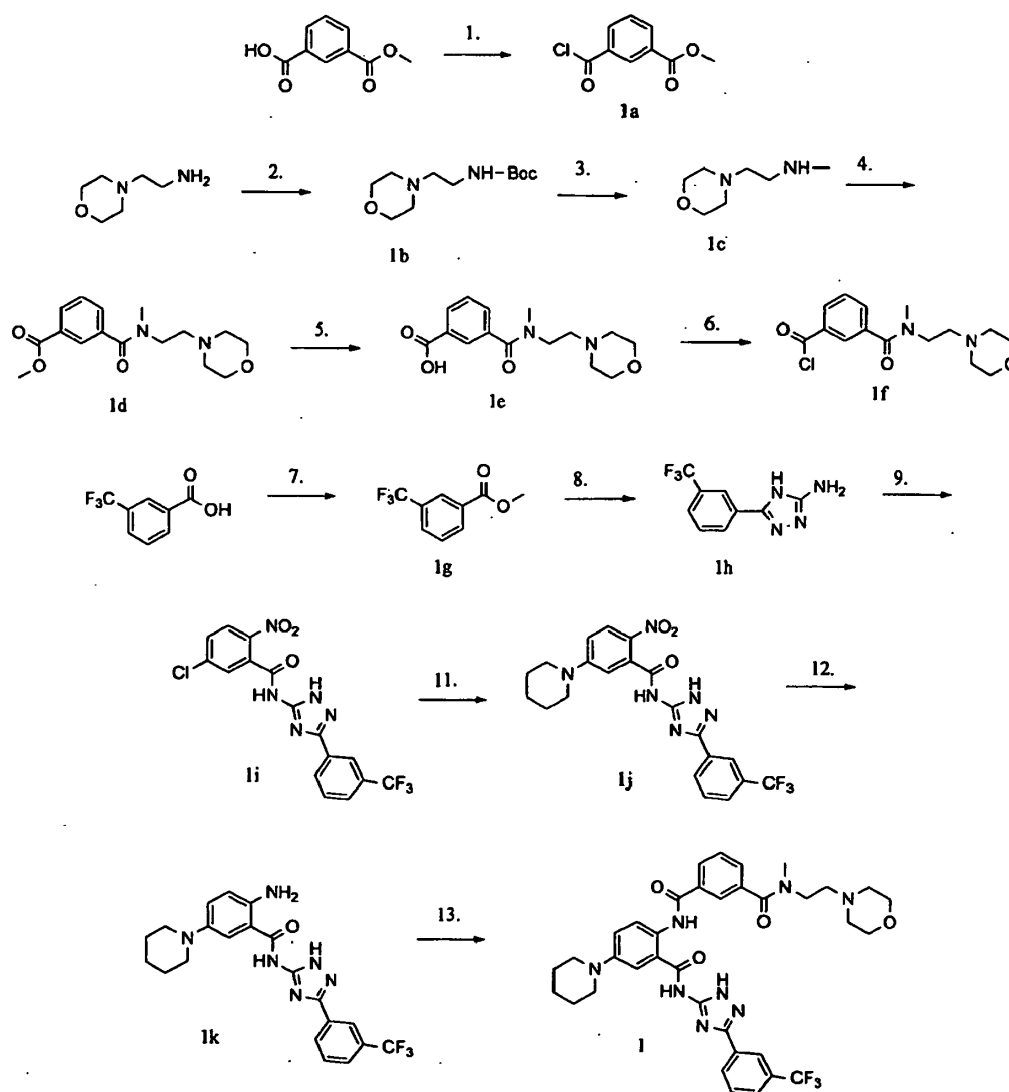
15 Los siguientes ejemplos ilustran diversos métodos de fabricación de compuestos de esta invención, es decir, compuestos de estructura (I) o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Se entiende que un experto en la técnica puede ser capaz de preparar estos compuestos mediante métodos similares o mediante la combinación de otros métodos conocidos para un experto en la técnica. También se entiende que un experto en la técnica sería capaz de preparar, de una manera similar como se describe a continuación, otros compuestos de estructura (I) no ilustrados específicamente a continuación mediante el uso de los componentes de partida apropiados y la modificación de los parámetros de la síntesis, según sea necesario. En general, los componentes de partida se pueden obtener a partir de fuentes tales como Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem EE. UU., etc., o sintetizar de acuerdo con fuentes conocidas para los expertos en la técnica (véase, p. ej., *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition (Wiley, Diciembre de 2000)) o preparar como se describe en esta invención.

20 Los siguientes ejemplos se proporcionan con propósitos de ilustración, no de limitación.

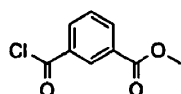
### 30 Ejemplos

#### Ejemplo 1

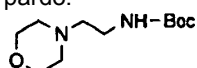
35 N1-Metil-N1-(2-morfolinoetil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((3-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)carbamoil)fenil)isofalamida



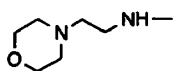
Esquema 1. 1. cloruro de oxalilo, DMF; 2.  $\text{Boc}_2\text{O}$ ; 3. LAH; 4. intermedio 1a,  $\text{Et}_3\text{N}$ ; 5.  $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ ; 6. cloruro de oxalilo, DMF; 7.  $\text{SOCl}_2$ , MeOH; 8. MeONa, MeOH, carbonato de aminoguanidina, 9. NaH, THF, cloruro de 5-cloro-2-nitrobenzoilo: 10. piperidina, DMF; 11. Pd/C, MeOH; 12. piridina, DCM, intermedio 1f.



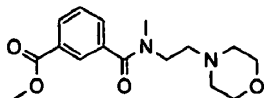
10 Intermedio 1a: 3-(clorocarbonil)benzoato de metilo. A ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (6,2 g, 34,44 mmoles, 1,00 equiv.) en diclorometano (50 mL) se añadió dicloruro de oxalilo (8,74 g, 69,37 mmoles, 2,00 equiv) y N,N-dimetilformamida (cat). y la solución resultante se agitó durante 1 h a  $40^\circ\text{C}$  en un baño de aceite. La mezcla se concentró al vacío para producir 6,6 g (87%) de 3-(clorocarbonil)benzoato de metilo en forma de aceite de color pardo.



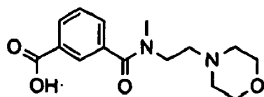
15 Intermedio 1b: (2-morfolinoetil)carbamato terc-butilo. A una solución de 2-morfolinoetanamina (10 g, 76,92 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (50 mL) se le añadió trietilamina (5,83 g, 57,72 mmoles, 0,50 equiv) seguido de la adición de dicarbonato de di-terc-butilo (18,44 g, 84,59 mmoles, 1,10 equiv) a  $0-5^\circ\text{C}$  y la solución resultante se agitó durante la noche a  $25^\circ\text{C}$ . La reacción se diluyó con 200 mL de diclorometano y se lavó con  $1\times 30$  mL de bicarbonato de sodio al 10% y  $1\times 30$  mL de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 16 g (81%) de 2-morfolinoetilcarbamato de terc-butilo en forma de un sólido de color blanquecino.



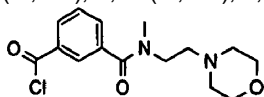
Intermedio 1c: N-metil-2-morfolinoetanamina. A una solución de  $\text{LiAlH}_4$  (7,72 g, 208,65 mmoles, 3,00 equiv) en tetrahidrofurano (60 mL) a 0-5°C se le añadió gota a gota una solución de 2-morfolinoetilcarbamato de terc-butilo (16 g, 62,61 mmoles, 1,00 equiv, 90%) en tetrahidrofurano (40 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 70°C en un baño de aceite. Después, la reacción se sofocó mediante la adición de 7,7 mL de agua, 7,7 mL de hidróxido de sodio al 15%, y 23,1 mL de agua. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano: metanol (trietilamina al 0,5%) (20:1) para proporcionar 4,2 g (42%) de N-metil-2-morfolinoetanamina en forma de un aceite de color pardo.



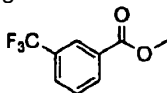
Intermedio 1d: 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoato de metilo. A una solución de N-metil-2-morfolinoetanamina (2,1 g, 13,12 mmoles, 1,00 equiv, 90%) en diclorometano (20 mL) a 0-5°C se le añadió trietilamina (1,47 g, 14,55 mmoles, 1,00 equiv) seguido de la adición gota a gota de una solución de 3-(clorocarbonil)benzoato de metilo (3,3 g, 15,00 mmoles, 1,20 equiv, 90%) en diclorometano (10 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 100 mL de diclorometano, se lavó con 1x30 mL de bicarbonato de sodio al 10% y 1x30 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano:metanol (20:1) para proporcionar 4,4 g (99%) de 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoato de metilo en forma de un sólido de color pardo.



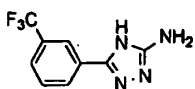
Intermedio 1e: ácido 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoico. A una solución de 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoato de metilo (4,4 g, 13,66 mmoles, 1,00 equiv, 95%) en tetrahidrofurano/agua (15/10 mL) se le añadió hidrato de hidróxido de litio (1,77 g, 43,17 mmoles, 3,00 equiv) y la solución resultante se agitó durante 1 h a 25°C. La mezcla resultante se concentró a vacío, se diluyó con 10 mL de agua y a continuación se ajustó a pH 2-3 con ácido clorhídrico. La mezcla resultante se lavó con 2x30 mL de acetato de etilo. Las capas acuosas se concentraron a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo: metanol (4:1) para proporcionar 2,7 g (65%) de ácido 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoico en forma de un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  8,17 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 3,98 (m, 6H), 3,56 (m, 5H), 3,47 (m, 1H), 3,10 (s, 3H). EM (ES, m/z): 293  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .



Intermedio 1f: cloruro de 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoilo. A ácido 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoico (1,37 g, 4,69 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (17 mL) se le añadieron 2 gotas de N,N-dimetilformamida seguido de la adición de dicloruro de oxalilo (3,63 g, 28,14 mmoles, 6,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 50°C en un baño de aceite y después se concentró a vacío para proporcionar 1,41 g (87%) de cloruro de 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoilo en forma de un sólido de color gris-amarillo.

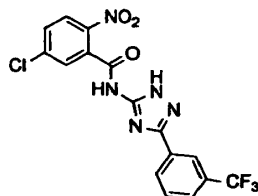


Intermedio 1g: 3-(trifluorometil)benzoato de metilo. A una solución de ácido 3-(trifluorometil)benzoico (5 g, 26,30 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (25 mL) se le añadió gota a gota de cloruro de tionilo (9,39 g, 78,93 mmoles, 3,00 equiv) y la solución resultante se agitó durante 2 h a 75°C en un baño de aceite. La mezcla se concentró a vacío, se diluyó con 100 mL de acetato de etilo y a continuación se lavó con 2x30 mL de carbonato de sodio y 2x30 mL de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 4,6 g (86%) de 3-(trifluorometil)benzoato de metilo en forma de un aceite de color amarillo.

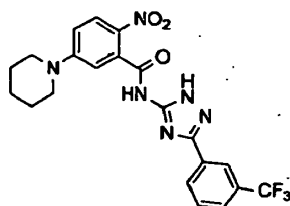




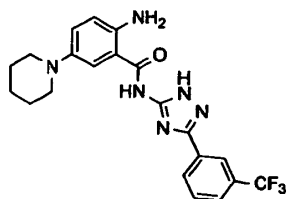
Intermedio 1h: 5-(3-(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina. A una solución de metanolato de sodio (1,05 g, 19,44 mmoles, 4,00 equiv) en metanol (40 mL) a 0°C se le añadió bicarbonato de aminoguanidina (2,66 g, 19,54 mmoles, 4,00 equiv) en varios lotes. A esto se le añadió gota a gota una solución de 3-(trifluorometil)benzoato de metilo (1 g, 4,90 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (10 mL) con agitación a 0°C. Después, la solución resultante se agitó durante la noche a 75°C en un baño de aceite. Después, la reacción se inactivó con 10 mL de agua/hielo, la solución se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico (1 mol/L), y los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 150 mg (13%) de 5-(3-(trifluorometil)fenil)-4H-1,2,4-triazol-3-amina en forma de un sólido de color amarillo.



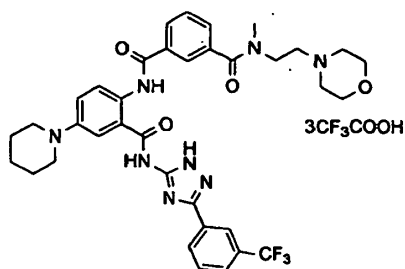
Intermedio 1i: 5-cloro-2-nitro-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida. A una solución de 5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3-amina (100 mg, 0,44 mmoles, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (1 mL) se le añadió hidruro de sodio (35 mg, 0,88 mmoles, 2,00 equiv, 60%) seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 5-cloro-2-nitrobenzoilo (96,49 mg, 0,44 mmoles, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (1 mL) y la solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 50 mL de acetato de etilo, se lavó con 2x20 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 120 mg (67%) de un sólido de color amarillo.



Intermedio 1j: 2-nitro-5-(piperidin-1-il)-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida. A una solución de 5-cloro-2-nitro-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida (120 mg, 0,29 mmoles, 1,00 equiv.) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se le añadió piperidina (1 mL) y la solución resultante se agitó durante 2 horas a 100°C en un baño de aceite. La mezcla se diluyó con 50 mL de acetato de etilo, se lavó con 2x20 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío para proporcionar 130 mg (97%) de producto en forma de un aceite de color amarillo.



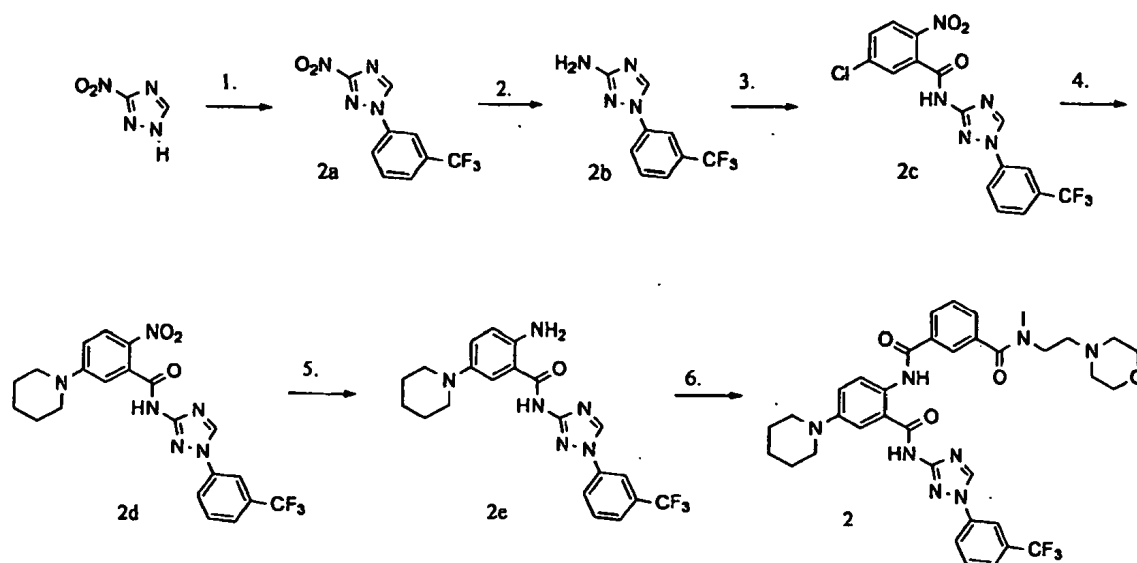
Intermedio 1k: 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida. A una solución de 2-nitro-5-(piperidin-1-il)-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida (130 mg, 0,28 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (3 mL) se le añadió Pd/C (130 mg, 10%) y la suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron mediante filtración y la mezcla resultante se concentró a vacío para proporcionar 50 mg (41%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.



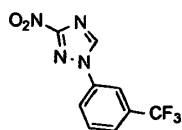
Ejemplo 1: N1-metil-N1-(2-morfolinoetil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3-ilarbamoil)fenil)isofaltamida. A una solución de 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida (50 mg, 0,12 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (3 mL) se le añadió piridina (73 mg, 0,92 mmoles, 8,00 equiv) seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoilo (54 mg, 0,17 mmoles, 1,50 equiv) en diclorometano (2 mL) y la solución resultante se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 50 mL de acetato de etilo, se lavó con 2x20 mL de NH<sub>4</sub>Cl y 2x20 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a vacío. El producto bruto (50 mg) se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 12 mg (10%) de un sólido de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,34 (m, 3H), 8,17 (t, J= 7,8 Hz, 2H), 7,73 (m, 5H), 7,42 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,55 (m, 3H), 3,40 (m, 5H), 3,29 (m, 1H), 3,09 (m, 3H), 1,86 (d, J= 4,8 Hz, 4H), 1,71 (t, J= 5,1 Hz, 2H). EM (ES, m/z): 705 [M + H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 2

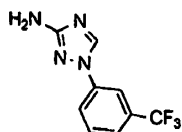
15 N1-Metil-N1-(2-morfolinoetil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)carbamoil)fenil)isofaltamida



Esquema 2: 1. ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico, Cu (OAc)<sub>2</sub>, piridina; 2. H<sub>2</sub>, Pd/C; 3. cloruro de 2-nitro-5-clorobenzoilo, piridina; 4. piperidina, DMF; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 5. H<sub>2</sub>, 6. Pd/C; piridina, intermedio 1f.

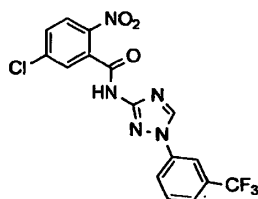


Intermedio 2a: 3-nitro-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-ilo. En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de 3-nitro-1H-1,2,4-triazol (2 g, 17,54 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (100 mL), ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico (6,66 g, 35,05 mmoles, 2,00 equiv), Cu(OAc)<sub>2</sub> (4,79 g, 26,32 mmoles, 1,50 equiv), piridina (2,77 g, 35,06 mmoles, 2,00 equiv), y tamices moleculares (5,2 g). La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20-1:10) para proporcionar 2,2 g (49%) de producto en forma de un sólido blanco.

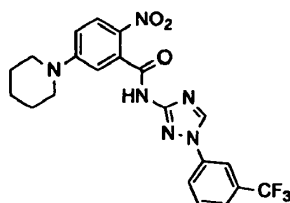


Intermedio 2b: 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 3-nitro-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol (1 g, 3,88 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (20 mL). La mezcla se trató con Pd/C (1 g) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h a 25°C en un baño

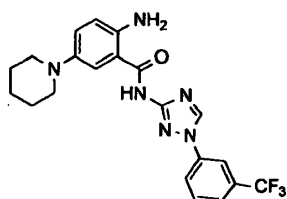
de aceite. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 900 mg de producto bruto en forma de un sólido blanco.



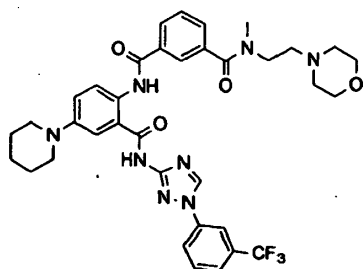
5 Intermedio 2c: 5-cloro-2-nitro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-amina (1 g, 4,39 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (20 mL), y piridina (1,15 g, 14,56 mmoles, 3,00 equiv). Esto estuvo seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 5-cloro-2-nitrobenzoilo (1,04 g, 4,75 mmoles, 1,10 equiv) en diclorometano (5 mL) con agitación a 0-5°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0-5°C. La solución resultante se diluyó con 50 mL de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 2x50 mL de ácido clorhídrico acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 2 g de producto bruto en forma de un sólido blanco-amarillo.



15 Intermedio 2d: 2-nitro-5-(piperidin-1-il)-N-(3-trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 5-cloro-2-nitro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida (500 mg, 1,21 mmoles, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 mL), y piperidina (500 mg, 5,88 mmoles, 4,84 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 90°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 30 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 2x50 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 500 mg (90%) de producto en forma de aceite de color blanco.



25 Intermedio 2e: 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-nitro-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida (500 mg, 1,09 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (20 mL). La solución se trató con Pd/C (500 mg) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 450 mg (96%) de producto en forma de un sólido de color pardo.

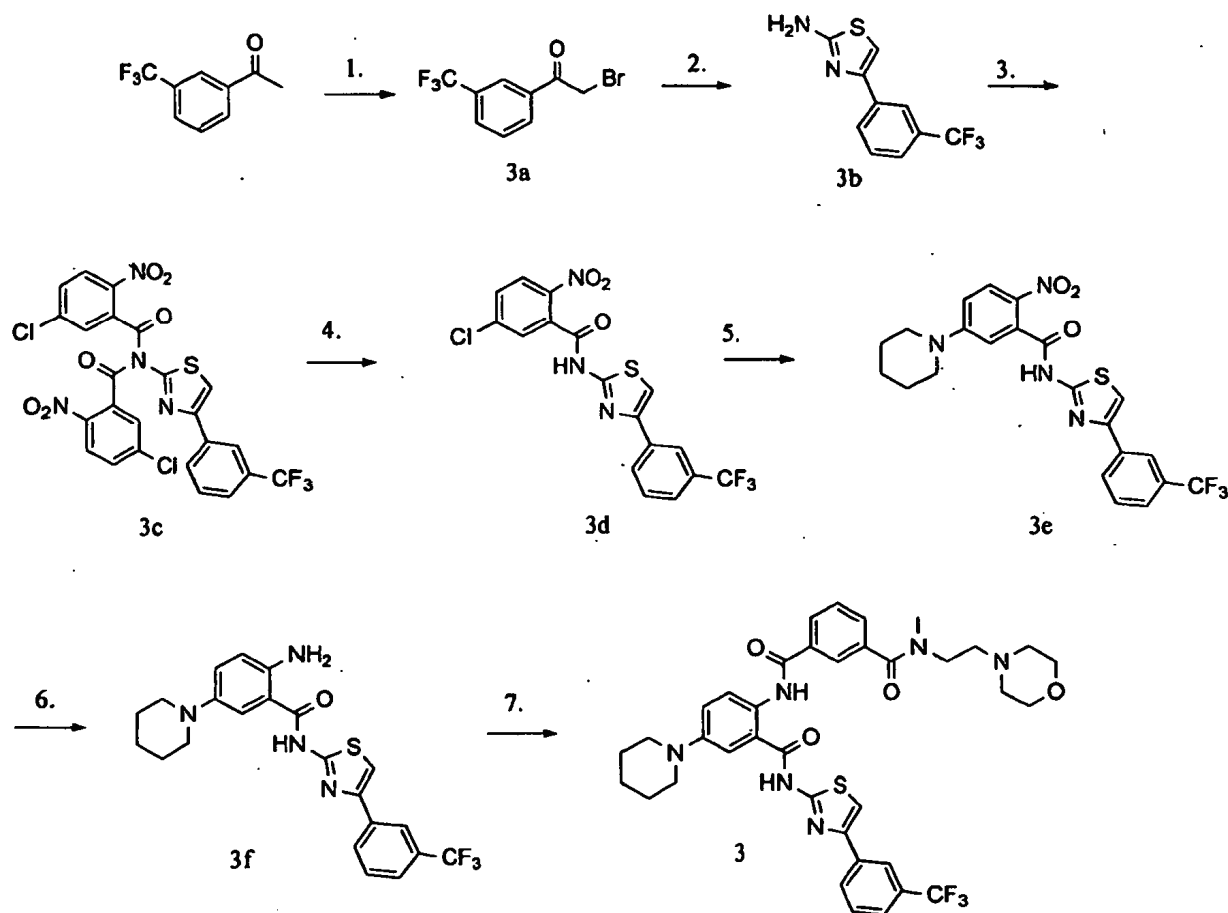


35 Ejemplo 2: N1-metil-N1-(2-morfolinoetil)-N3-(4-piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)carbamoil)fenil)isofalamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-amino-5-

(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)benzamida (150 mg, 0,35 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (20 mL), y piridina (83 mg, 1,05 mmoles, 3,01 equiv). Esto estuvo seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoilo (130 mg, 0,42 mmoles, 1,20 equiv) en diclorometano (10 mL) con agitación a 0-5°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 30 mL de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 1x20 mL de NH<sub>4</sub>Cl y 2x20 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El producto bruto (200 mg) se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 36,7 mg (15%) de un sólido de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO, ppm): δ 11,43-11,33 (m, 2H), 9,70 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,26-8,18 (m, 3H), 8,06-7,93 (m, 2H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,30-7,28 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,59-4,57 (m, 1H), 4,18-3,83 (m, 27H), 3,44 (s, 3H), 3,27-3,26 (m, 5H), 3,18 (s, 3H), 2,96 (s, 4H), 1,69 (s, 4H), 1,59-1,52 (m, 3H). EM (ES, MLZ): 705 [M + H]<sup>+</sup>.

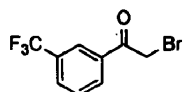
## Ejemplo 3

15 N1-Metil-N1-(2-morfolinoetil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((4-(3-(trifluorometil)fenil)triazol-2-il)carbamoil)fenil)isofalamida



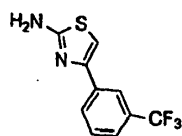
Esquema 3. 1. Br<sub>2</sub>, éter; 2. MeOH, tiourea; 3. DIPEA, DCM, cloruro de 5-cloro-2-nitrobenzoilo; 4. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH; 5. DMF, piperidina, 6. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; 7. DCM, piridina intermedio 1f.

20

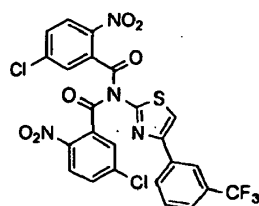


25

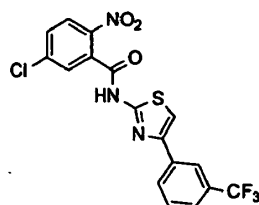
Intermedio 3a: 2-bromo-1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona. En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de 1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (5 g, 26,57 mmoles, 1,00 equiv) en éter (80 mL). A esto se le añadió gota a gota una solución de Br<sub>2</sub> (4,26 g, 26,66 mmoles, 1,00 equiv) en éter (20 mL) con agitación durante 1 hr y la solución resultante se agitó 1 h adicional a temperatura ambiente. La mezcla se lavó con 2x30 mL de NaHSO<sub>3</sub> y 1x30 mL de salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 5,2 g (bruto) de 2-bromo-1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona en forma de aceite de color amarillo.



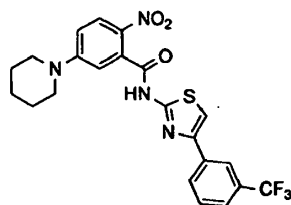
Intermedio 3b: 5-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-bromo-1-(3-(trifluorometil)fenil)etanona (2,5 g, 9,40 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (50 mL) y tiourea (710 mg, 9,33 mmoles, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 75°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua/hielo. Los sólidos se recogieron por filtración. El residuo se disolvió en 200 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 1x50 mL de hidróxido de sodio (1 N) y 2x50 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 2,2 g (96%) de 5-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina en forma de un sólido de color blanco.



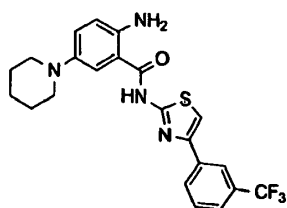
Intermedio 3c: 5-cloro-N-(5-cloro-2-nitrobenzoyl)-2-nitro-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 5-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-amina (2 g, 8,19 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (20 mL), y diisopropiletilamina (4,22 g, 32,65 mmoles, 4,00 equiv). Esto estuvo seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 5-cloro-2-nitrobenzoilo (3,967 g, 18,03 mmoles, 2,20 equiv) en diclorometano (10 mL) con agitación. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 50 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 4,5 g (90%) de producto en forma de un aceite de color amarillo.



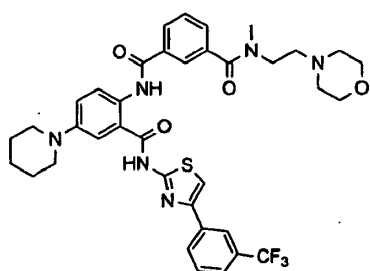
Intermedio 3d: 5-cloro-2-nitro-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil) tiazol-2-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 5-cloro-N-(5-cloro-2-nitrobenzoyl)-2-nitro-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2 il)benzamida (4,5 g, 7,36 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (50 mL), y carbonato de potasio (3,05 g, 22,07 mmoles, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 40°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 200 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 2x50 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 2,6 g (83%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.



Intermedio 3e: 2-nitro-5-(piperidin-1-il)-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)benzamida. A una solución de 5-cloro-2-nitro-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)tiazol-2-il)benzamida (2,6 g, 6,08 mmoles, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se le añadió piperidina (20 mL) y la solución resultante se agitó durante 3 horas a 100°C en un baño de aceite. La mezcla se diluyó con 200 mL de acetato de etilo, se lavó con 2x50 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a vacío para proporcionar 2,2 g (76%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.



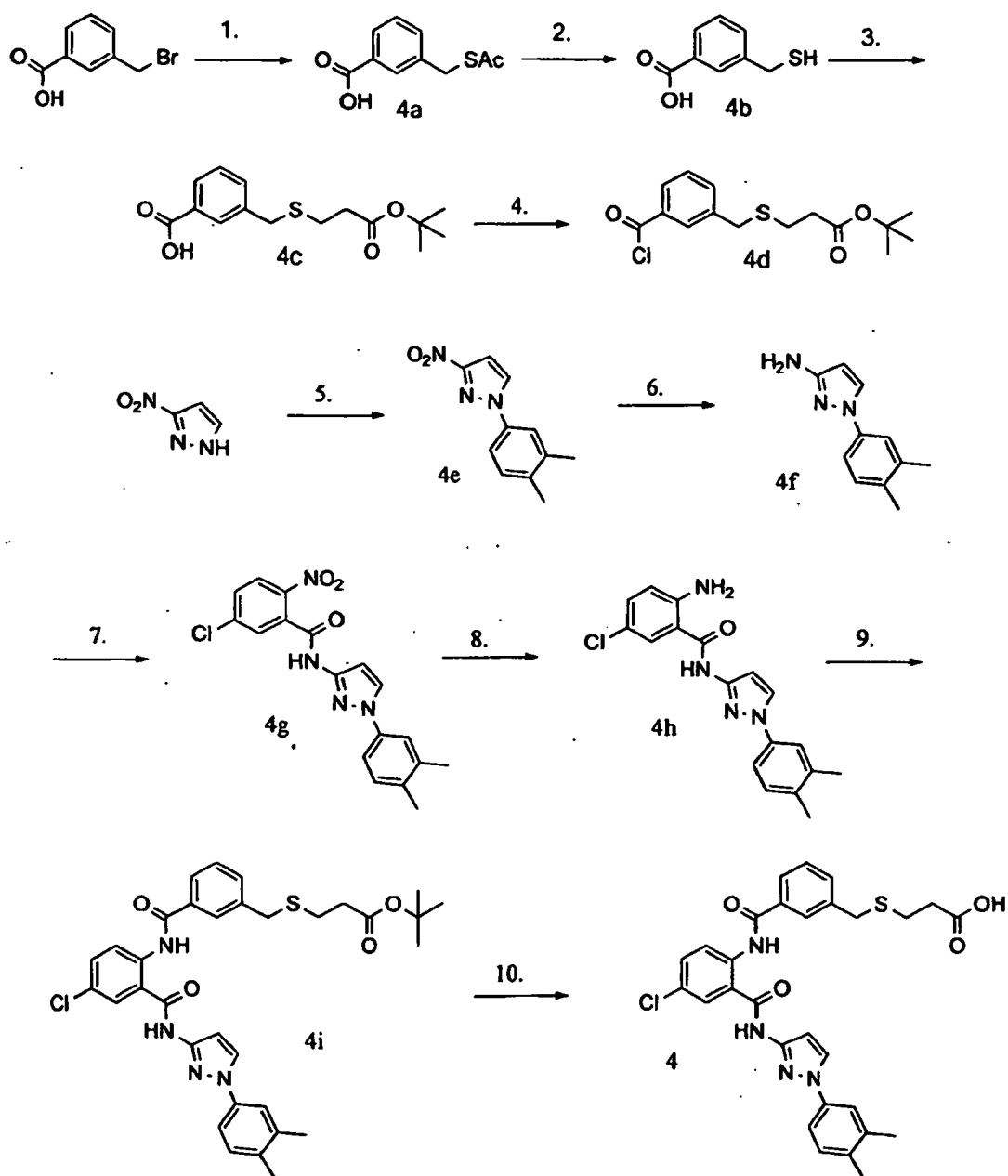
Intermedio 3f: 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)thiazol-2-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-nitro-5-(piperidin-1-il)-N-(5-(3-(trifluorometil)fenil)thiazol-2-il)benzamida (2,2 g, 4,62 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (30 mL). La solución se trató con Pd/C (2 g, 10%), y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (7:1). Esto dio como resultado 1,2 g (58%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.



Ejemplo 3: N1-metil-N1-(2-morfolinoetil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((4-(3-(trifluorometil)fenil)thiazol-2-il)carbamoil)fenil)isofalamida. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(4-(3-(trifluorometil)fenil)thiazol-2-il)benzamida (287 mg, 0,64 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (3 mL), y piridina (406 mg, 5,13 mmoles, 8,00 equiv). Esto estuvo seguido de la adición gota a gota de una solución de cloruro de 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoilo (300 mg, 0,97 mmoles, 1,50 equiv) en diclorometano (2 mL) con agitación. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, después se diluyó con 50 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 1x20 mL de cloruro de hidrógeno (1 N) y 2x20 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto (300 mg) se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 120 mg (20%) del en forma de un sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 12,89 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,26 (m, 2H), 8,00 (m, 4H), 7,69 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,27 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,17 (m, 6H), 2,99 (s, 3H), 1,70 (m, 6H). EM (ES, m/z): 721 [M + H]<sup>+</sup>.

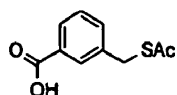
Ejemplo 4

Ácido 3-((3-((4-cloro-2-((1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)bencil)tio)propanoico



Esquema 4. 1. KSAc, MeOH; 2.  $K_2CO_3$ ; 3. acrilato de terc-butilo, DBU; 4. cloruro de oxalilo, DMF; 5. 3,4-dimetilbromobenceno, CuI, L-prolina,  $K_2CO_3$ ; 6.  $H_2$ , Pd/C; 7. cloruro de 2-nitro-5-clorobenzoylo, piridina; 8. Zn, AcOH; 9. intermedio 4d, piridina; DCM; 10. DCM, TFA.

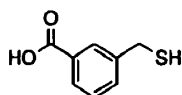
5



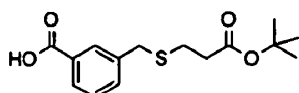
10

Intermedio 4a: ácido 3-(acetiltiometil)benzoico. En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de ácido 3-(bromometil)benzoico (7 g, 32,56 mmoles, 1,00 equiv) en etanol (80 mL), tioacetato ácido de potasio (9,65 g, 84,65 mmoles, 2,60 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con 80 mL de agua y se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico al 10%. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x50 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 4,4 g (64%) de ácido 3-(acetiltiometil)benzoico en forma de un sólido de color pardo.

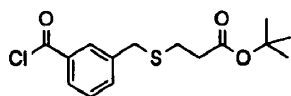
15



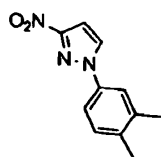
5 Intermedio 4b: ácido 3-(mercaptometil)benzoico. En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó una solución de ácido 3-(acetiltiometil)benzoico (16,4 g, 78,10 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (150 mL), y una solución de carbonato de potasio (26,9 g, 194,93 mmoles, 2,50 equiv) en agua (70 mL). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 60°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con 200 mL de agua y se ajustó a pH 3 con ácido clorhídrico al 10%. La solución resultante se extrajo con 3 x (100/20 mL) de acetato de etilo/tetrahidrofurano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x100 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 12 g (91%) de ácido 3-(mercaptometil)benzoico en forma de un sólido de color pardo.



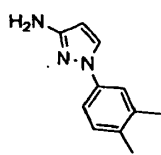
15 Intermedio 4c: ácido 3-((3-tert-butoxi-3-oxopropil)metil)benzoico. En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó una solución de ácido 3-(mercaptometil)benzoico (12 g, 71,43 mmoles, 1,00 equiv) en acetonitrilo (200 mL), acrilato de terc-butilo (60 mL), y DBU (21,7 g, 142,76 mmoles, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con 200 mL de agua y se ajustó a pH 2-3 con ácido clorhídrico al 10%. La solución resultante se extrajo con 3x200 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (50:1) para proporcionar 10,5 g (47%) de ácido 3-((3-tert-butoxi-3-oxopropil)metil)benzoico en forma de aceite de color rojo. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8,08 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46 (t, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,48 (s, 9H). EM (ES, m/z): 295 [M-H] $^-$ .



25 Intermedio 4d: 3-((3-(3-(clorocarbonil)encil)tio)propanoato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de ácido 3-((3-tert-butoxi-3-oxopropil)metil)benzoico **1.1c** (3,00 g, 10,14 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (50 mL). Esto estuvo seguido de la adición gota a gota de dicloruro de oxalilo (4,50 g, 35,43 mmoles, 3,00 equiv) con agitación a 0°C. A esto se le añadió N,N-dimetilformamida (1 gota). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 3,18 g (99%) de 3-((3-(3-(clorocarbonil)encil)tio)propanoato de terc-butilo en forma de aceite de color rojo.



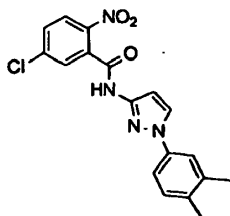
35 Intermedio 4e: 1-(3,4-dimetilfenil)-3-nitro-1H-pirazol. En un matraz de fondo redondo de 250 mL purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 3-nitro-1H-pirazol (6 g, 53,10 mmoles, 1,00 equiv) en DMSO (80 mL), 4-bromo-1,2-dimetilbenceno (11,8 g, 64,13 mmoles, 1,21 equiv), CuI (1,6 g, 8,42 mmoles, 0,16 equiv), L-prolina (1 g, 8,70 mmoles, 0,16 equiv), y carbonato de potasio (14,6 g, 105,80 mmoles, 1,99 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 85°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La solución resultante se diluyó con 300 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 4x100 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x100 mL de agua y 1x100 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para proporcionar 1 g (9%) de 1-(3,4-dimetilfenil)-3-nitro-1H-pirazol en forma de un sólido de color amarillo.



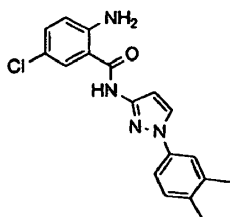
Intermedio 4f: 1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-amina. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una



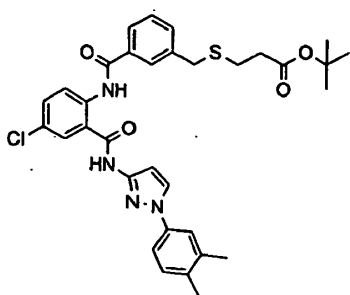
solución de 1-(3,4-dimetilfenil)-3-nitro-1H-pirazol (900 mg, 4,15 mmoles, 1,00 equiv) en metanol/acetato de etilo (20/10 mL). La solución se trató con Pd/C (500 mg) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró al vacío para producir 750 mg (97%) de 1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-amina en forma de un sólido de color amarillo.



Intermedio 4g: 5-cloro-N-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-amina (408 mg, 2,18 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (10 mL), piridina (518 mg, 6,56 mmoles, 3,00 equiv), y cloruro de 5-cloro-2-nitrobenzoilo (575 mg, 2,61 mmoles, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico (1 mol/L). La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 600 mg (59%) de 5-cloro-N-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzamida en forma de un sólido de color amarillo.



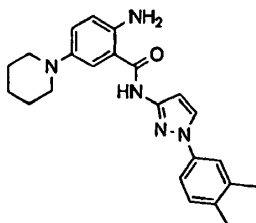
Intermedio 4h: 2-amino-5-cloro-N-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 5-cloro-N-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzamida (300 mg, 0,81 mmoles, 1,00 equiv) en ácido acético (10 mL) y zinc (527 mg, 8,11 mmoles, 9,96 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 70°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución se ajustó a pH 8 con amoníaco (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 4x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. El producto se obtuvo como 200 mg (73%) de un sólido.



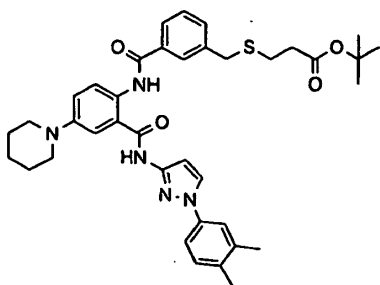
Intermedio 4i: 3-(3-(4-cloro-2-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)-carbamoyl)fenilcarbamoyl)benziltio)propanoato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 3-(3-(clorocarbonyl)benziltio)propanoato de terc-butilo (185 mg, 0,59 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (10 mL), y piridina (140 mg, 1,77 mmoles, 3,00 equiv). Esto estuvo seguido de la adición gota a gota de una solución de 2-amino-5-cloro-N-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida (200 mg, 0,59 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (2 mL) con agitación. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) para proporcionar 150 mg (33%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.



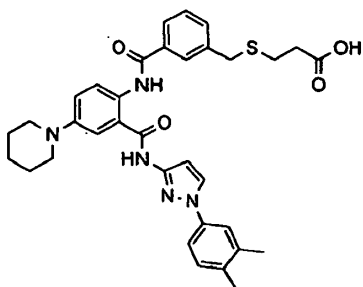
mg, 0,81 mmoles, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (10 mL), carbonato de potasio (330 mg, 2,39 mmoles, 3,00 equiv), y piperidina (200 mg, 2,35 mmoles, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 110°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 50 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 2x30 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 300 mg (88%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.



Intermedio 5b: 2-amino-N-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)-5-(piperidin-1-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de N-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzamida (400 mg, 0,95 mmoles, 1,00 equiv) en ácido acético (8 mL) y zinc (600 mg, 9,23 mmoles, 9,96 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 70°C. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución se ajustó a pH 8 con amoníaco (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 2x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 300 mg (81%) de (1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)-5-(piperidin-1-il)benzamida-N-2-amino en forma de un sólido de color verde.



Intermedio 5c: 3-(3-(2-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)fenilcarbamoil)-4-(piperidin-1-il)fenilcarbamoil)enciltio)propanoato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de ácido 3-(3-(3-terc-butoxi-3-oxopropil)metil)benzoico (167 mg, 0,56 mmoles, 1,10 equiv) en diclorometano (10 mL), EDC · HCl (148 mg, 0,77 mmoles, 1,50 equiv), 4-dimetilaminopiridina (95 mg, 0,77 mmoles, 1,50 equiv), y 2-amino-N-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)-5-(piperidin-1-il)benzamida (200 mg, 0,51 mmoles, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1) para proporcionar 150 mg (44%) de producto en forma de un sólido verde.



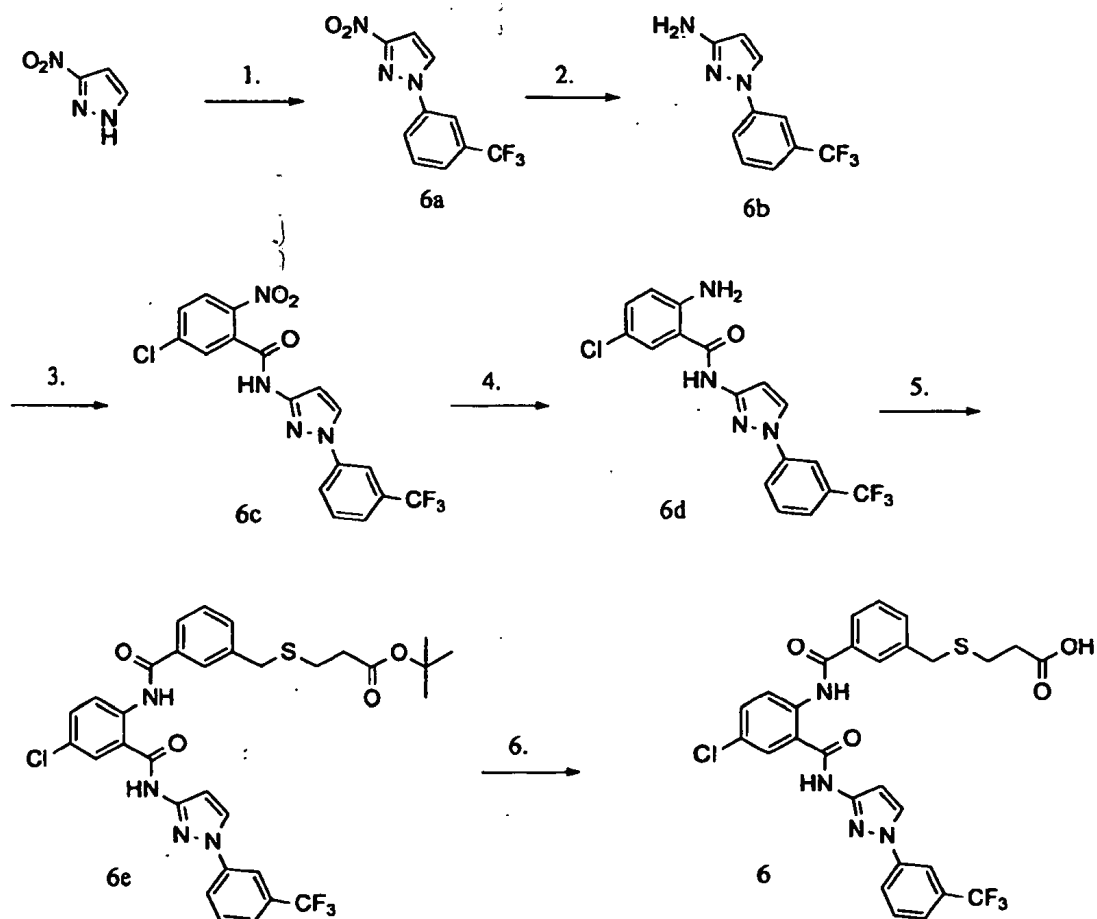
Ejemplo 5: ácido 3-(3-(2-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)fenilcarbamoil)-4-(piperidin-1-il)fenilcarbamoil)enciltio)propanoico. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 3-(3-(2-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)fenilcarbamoil)-4-(piperidin-1-il)fenilcarbamoil)enciltio)propanoato de terc-butilo (150 mg, 0,22 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (4 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 85,3 mg (62%) de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO, ppm): δ 11,70 (s, 1H), 11,44 (s, 1H), 8,41 (m, 2 H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,40 (m, 1H),

7,23 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,36 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,29 (m, 6H), 1,60 (m, 6H). EM (ES,  $m/z$ ): 612 [ $M + H$ ]<sup>+</sup>.

Ejemplo 6

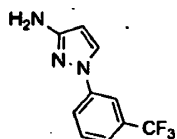
5

Ácido 3-((3-((4-cloro-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoi)fenil)carbamoi)bencil)tio)propanoico



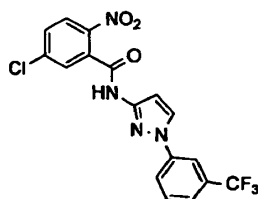
Esquema 6. 1. 3-(trifluorometil)yodobenceno,  $K_2CO_3$ , CuI, L-prolina; 2.  $H_2$ , Pd/C; 3. cloruro de 2-nitro-5-clorobenzoi, piridina, DCM; 4. Zn, HOAc; 5. DCM, intermedio 4d, piridina; 6. DCM, TFA.

Intermedio 6a: 3-nitro-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol. En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de 3-nitro-1H-pirazol (10 g, 88,50 mmoles, 1,00 equiv) en DMSO (100 mL), 1-yodo-3-(trifluorometil)benceno (29 g, 106,62 mmoles, 1,20 equiv), carbonato de potasio (24 g, 173,91 mmoles, 1,97 equiv), yoduro de cobre(I) (2,6 g, 13,68 mmoles, 0,15 equiv), y L-prolina (2,5 g, 21,74 mmoles, 0,25 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 85°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La solución resultante se diluyó con 500 mL de agua, se extrajo con 7x200 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x200 mL de agua y 2x200 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1-5:1) para proporcionar 14 g (62%) de 3-nitro-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol en forma de un sólido de color amarillo claro.



Intermedio 6b: 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-amina. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 3-nitro-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol (7 g, 27,24 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (30 mL). La

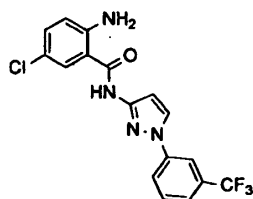
mezcla se trató con Pd/C (3 g) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío para proporcionar 6 g (97%) de 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-amina en forma de un sólido de color blanco.



5

Intermedio 6c: 5-cloro-2-nitro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-amina (520 mg, 2,29 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (5 mL), piridina (540 mg, 6,84 mmoles, 3,00 equiv), y cloruro de 5-cloro-2-nitrobenzoílo (500 mg, 2,27 mmoles, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2x50 mL de agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1). Esto dio como resultado 800 mg (85%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.

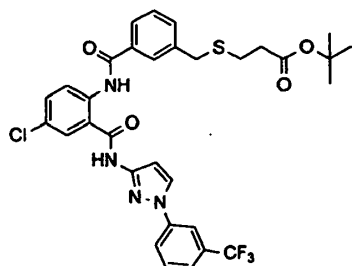
10



15

Intermedio 6d: 2-amino-5-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 5-cloro-2-nitro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida (400 mg, 0,98 mmoles, 1,00 equiv) en ácido acético (5 mL) y Zn (640 mg, 9,85 mmoles, 10,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a 70°C. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución se ajustó a pH 8 con amoníaco (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 2x50 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 300 mg (81%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.

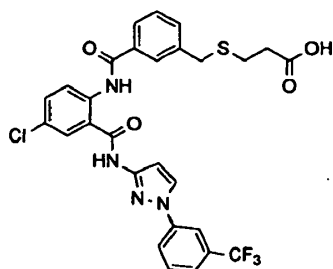
20



25

Intermedio 6e: -3-(3-(4-cloro-2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoyl)fenil)carbamoyl)benzoyl)propanoato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 2-amino-5-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida (191 mg, 0,50 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (5 mL), piridina (120 mg, 1,50 mmoles, 3,00 equiv), y 3-(3-(clorocarbonil)benzoyl)propanoato de terc-butilo (158 mg, 0,50 mmoles, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2x50 mL de agua. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (20:1) para proporcionar 100 mg (30%) de producto en forma de aceite de color amarillo.

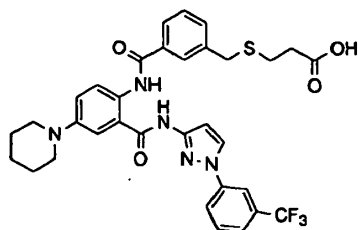
30



- Ejemplo 6: ácido 3-(3-(4-cloro-2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-fenilcarbamoil)bencil)tio)propanoico. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 3-(3-(4-cloro-2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-fenilcarbamoil)bencil)tio)propanoato de terc-butilo (150 mg, 0,23 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (4 mL), ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 48,9 mg (36%) de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO, ppm): δ 12,21 (s, 1H), 11,73 (s, 1H), 11,56 (s, 1H), 8,68 (m, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 7,73 (m, 7H), 7,01 (d, J= 3 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,59 (m, 2H). EM (ES, m/z): 625 [M + Na]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 7

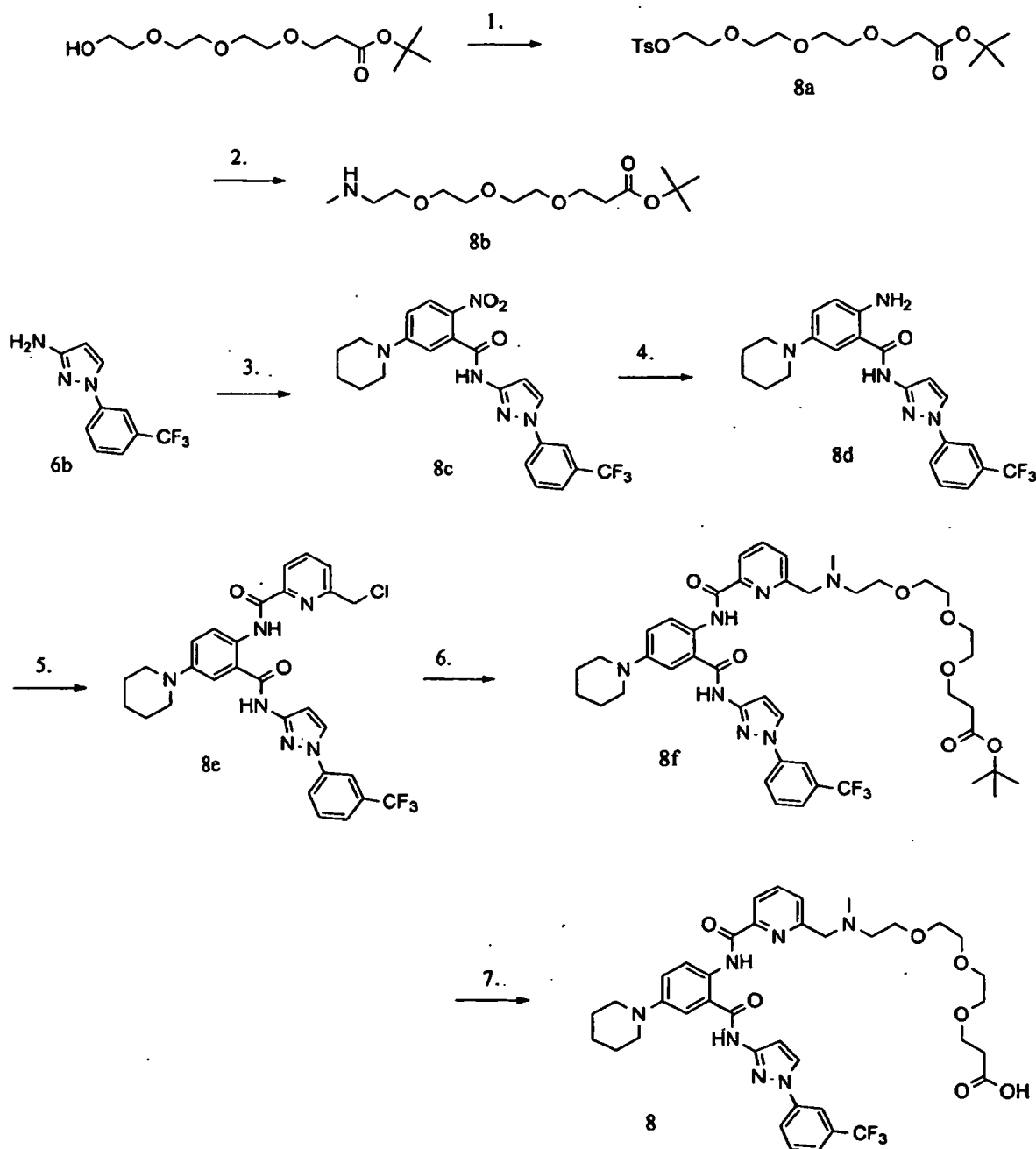
- 15 Ácido 3-((3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)bencil)tio)propanoico



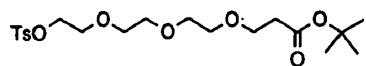
- 20 Este compuesto se preparó a partir de 5-cloro-2-nitro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida 6c utilizando el procedimiento descrito para la preparación de ácido 3-(3-(2-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-4-(piperidin-1-il)fenilcarbamoil)-bencil)tio)propanoico 5 a partir de 5-cloro-N-(1-(3,4-dimetilfenil)-1H-pirazol-3-il)-2-nitrobenzamida 4g. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,715 (d, J= 6,9 Hz, 1H), 8,390-8,397 (m, 1H), 8,180 (s, 1H), 8,057-8,077 (m, 1H), 8,020 (s, 2H), 7,894-7,914 (m, 1H), 7,679-7,719 (m, 2H), 7,591-7,642 (m, 2H), 7,520-7,558 (m, 1H), 7,147-7,154 (m, 1H), 3,889 (s, 2H), 3,614-3,640 (m, 4H), 2,690-2,725 (m, 2H), 2,563-2,598 (m, 2H), 2,002-2,055 (m, 4H), 1,804-1,818 (m, 2H). EM (ES, m/z): 652 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 9

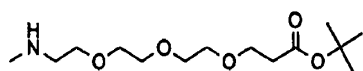
- 30 Ácido 2-metil-1-(6-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)piridin-2-il)-5,8,11-trioxa-2-azatetradecan-14-oico



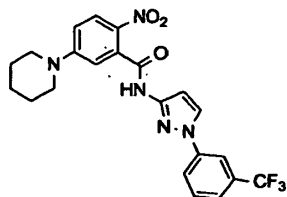
Esquema 7. 1. TsCl, piridina; 2. MeNH<sub>2</sub>, EtOH; 3. ácido 2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzoico, HATU, DIPEA; 4. H<sub>2</sub>, Pd/C; 5. EDC.HCl, DCM, DMAP, ácido 6-(clorometil)picolínico; 6. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, KI, intermedio 8b; 7. DCM, TFA.



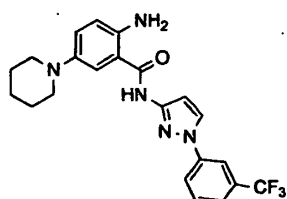
Intermedio 8a: 3-(2-(2-(2-(tosiloxy)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de 3-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo (10 g, 35,97 mmoles, 1,00 equiv) en piridina (40 mL). Esto estuvo seguido de la adición de cloruro de toluenosulfonilo (6,8 g, 35,79 mmoles, 1,00 equiv), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 0°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 30 mL de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de ácido clorhídrico 3% (ac.) y 20 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para proporcionar 14 g (90%) de 3-(2-(2-(2-(tosiloxy)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo.



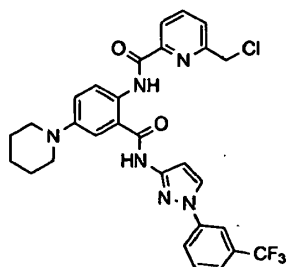
Intermedio 8b: 3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo. En un frasco sellado 250 mL, se colocó una solución de 3-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo (14 g, 32,41 mmoles, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL), y  $\text{CH}_3\text{NH}_2$  (66,9 g, 712,16 mmoles, 21,98 equiv, 33% en etanol). La solución resultante se agitó durante la noche a  $50^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se disolvió en 150 mL de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 2x150 mL de agua y 1x150 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 8,2 g (87%) de producto en forma de un aceite de color amarillo.



Intermedio 8c: 2-nitro-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de ácido 2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzoico (5 g, 20,00 mmoles, 1,19 equiv) en N,N-dimetilformamida (50 mL), 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-amina (3,8 g, 16,74 mmoles, 1,00 equiv), HATU (9,5 g, 25,00 mmoles, 1,49 equiv), y N,N-diisopropiletilamina (3,3 g, 25,58 mmoles, 1,53 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a  $50^\circ\text{C}$  en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La solución resultante se diluyó con 200 mL de agua, se extrajo con 4x50 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x50 mL de agua y 2x50 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (5:1) para proporcionar 2,8 g (36%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.

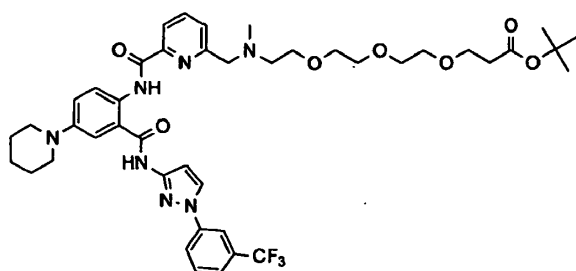


Intermedio 8d: 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 2-nitro-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida (900 mg, 1,96 mmoles, 1,00 equiv) en metanol (15 mL) y acetato de etilo (15 mL). La mezcla se trató con Pd/C (500 mg) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h a temperatura ambiente en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío para proporcionar 600 mg (71%) de producto en forma de un sólido de color pardo.

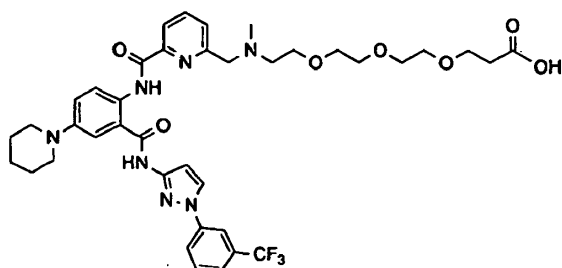


Intermedio 8e: 6-(clorometil)-N-4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoyl)fenil)picolinamida. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida (100 mg, 0,23 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (3 mL), ácido 6-(clorometil) picolínico (50 mg, 0,29 mmoles, 1,25 equiv), EDC · HCl (67 mg, 0,35 mmoles, 1,50 equiv), y 4-dimetilaminopiridina (43 mg, 0,35 mmoles, 1,51 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a  $25^\circ\text{C}$  en un baño de aceite. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar 170 mg (75%) de producto en forma de un





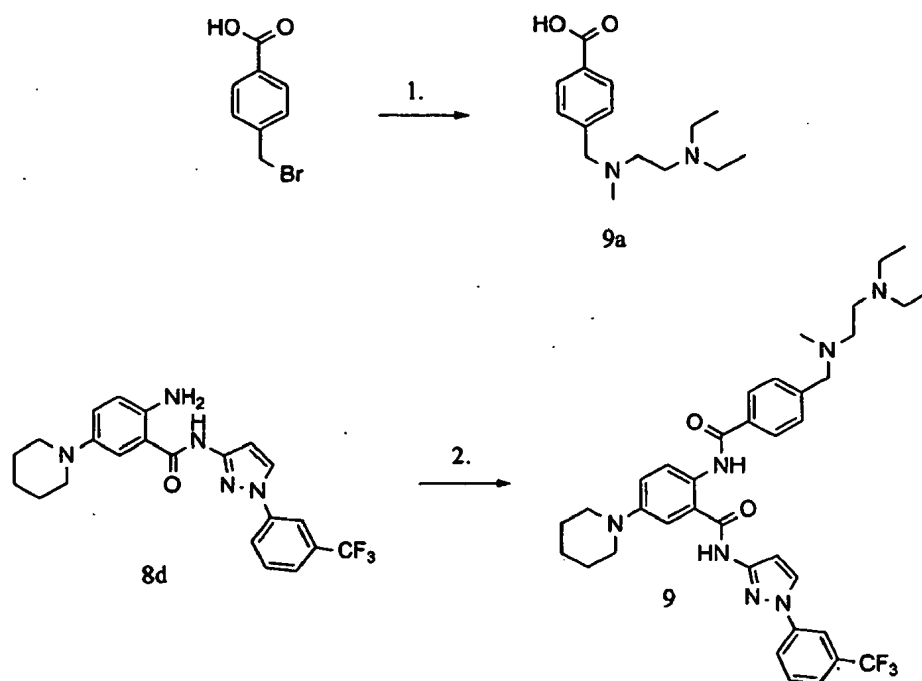
5 Intermedio 8F: 3-(2-(2-(2-(((6-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)-fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)-  
 carbamoil)piridin-2-il)metil)(metil)-amino)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo. En un matraz de fondo redondo  
 de 50 mL, se colocó una solución de 6-(clorometil)-N-(4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-  
 il)carbamoil)fenil)picolinamida (170 mg, 0,29 mmoles, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (5 mL), 3-(2-(2-(2-  
 (metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo (255 mg, 0,88 mmoles, 3,00 equiv), yoduro de potasio (24,2  
 10 mg, 0,15 mmoles, 0,50 equiv), y carbonato de potasio (79,5 mg, 0,58 mmoles, 1,97 equiv). La solución resultante se  
 agitó durante 2,5 h a 70°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La solución  
 resultante se diluyó con 50 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x50 mL de acetato de etilo y las  
 capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x50 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de  
 sodio anhidro, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado



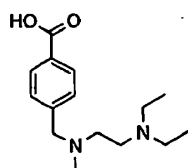
15 Ejemplo 8: Ácido 2-metil-1-(6-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)-  
 carbamoil)piridin-2-il)-5,8,11-trioxa-2-azatetradecan-14-oico. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó  
 una solución de 3-(2-(2-(2-(((6-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)-  
 20 fenil)carbamoil)piridin-2-il)metil)(metil)amino)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo (210 mg, 0,25 mmoles, 1,00  
 equiv) en diclorometano (4 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a  
 temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a  
 vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN  
 que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 32,9 mg (13%) de un sólido de color pardo. RMN H<sup>1</sup> (300  
 25 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,81-8,78 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 8,48-8,47 (d, J= 2,7 Hz, 1H), 8,33-8,31 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 8,21  
 hasta 8,16 (d, J= 7,5 Hz, 2H), 7,87-7,86 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,64-7,62 (d, J= 6,9 Hz, 2H), 6,98-6,97  
 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,80-3,77 (t, J= 4,5 Hz, 2H), 3,66-3,47 (m, 16H), 3,11 hasta 3,9 (d, J= 6,3 Hz, 3H),  
 2,49-2,45 (d, J= 6 Hz, 2H), 1,94-1,75 (m, 6H). EM (ES, m/z): 782 [M + H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 9

2-(4-(((2-(Dietilamino)etil)(metil)amino)metil)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-  
 il)benzamida



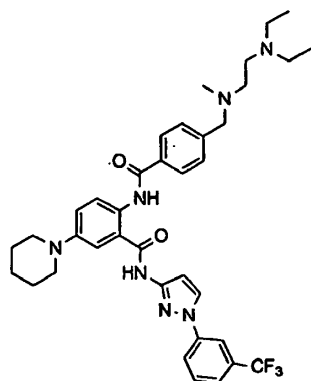
Esquema 7. N,N-diethyl-N-metiletilendiamina; 2. EDC.HCl, DMAP, DCM.



5

Intermedio 9a: ácido 4-(((2-(diethylamino)etil)(metil)amino)metil)benzoico. En un matraz de fondo redondo de 1000 mL, se colocó una solución de N1,N1-diethyl-N2-metiletano-1,2-diamina (10 g, 69,23 mmoles, 1,20 equiv, 90%) en N,N-dimetilformamida (500 mL), ácido 4-(clorometil)benzoico (11,5 g, 67,65 mmoles, 1,00 equiv), carbonato de potasio (10 g, 71,94 mmoles, 3,00 equiv), y yoduro de potasio (1,95 g, 11,75 mmoles, 0,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 90°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (10 g) se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/metanol. Esto dio como resultado 5 g (27%) de ácido 4-(((2-(diethylamino)etil)(metil)amino)metil)benzoico en forma de un sólido de color blanco. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm):  $\delta$  8,00 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,39 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,23-3,15 (m, 6H), 2,91 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,33-1,27 (m, 6H). EM (ES,  $m/z$ ): 265  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

15



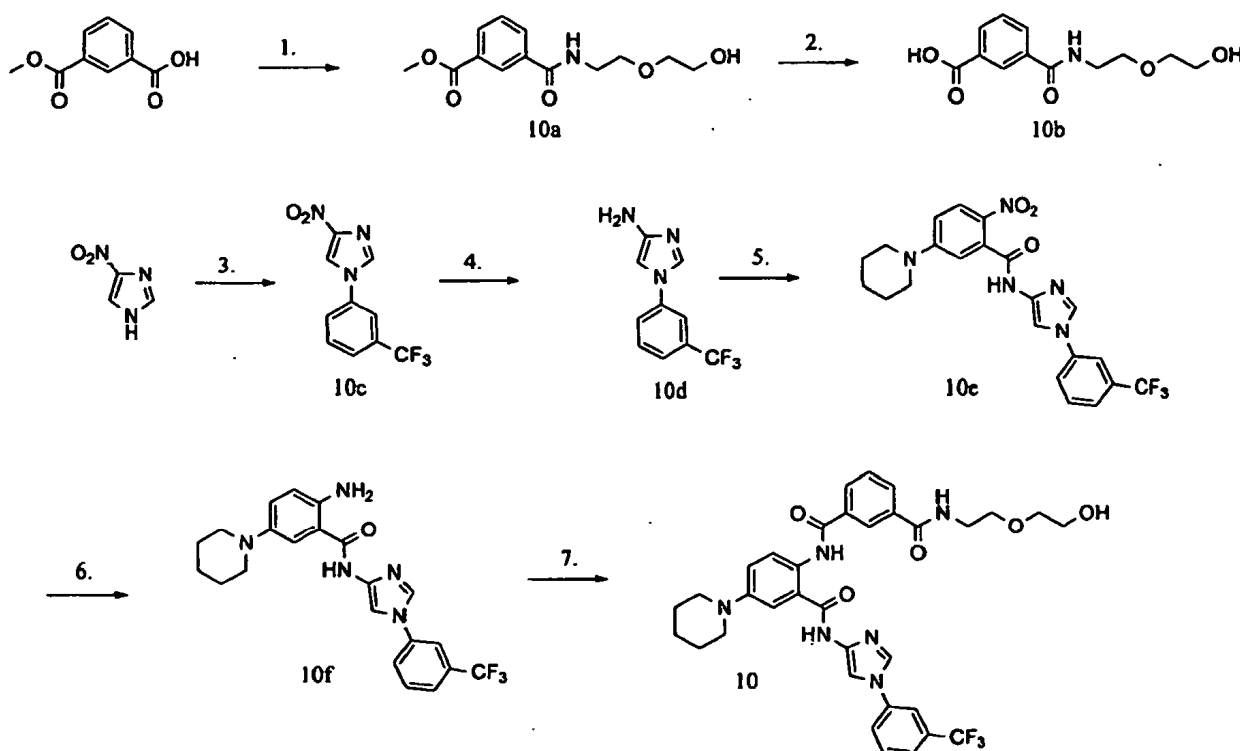
Ejemplo 9: 2-(4-(((2-(diethylamino)etil)(metil)amino)metil)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)-fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida. En un vial de 5 mL, se colocó una solución de 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida 8d (100 mg, 0,23 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (5 mL), ácido

20

4-(((2-(diethylamino)etil)(metil)amino)metil)benzoico (74 mg, 0,28 mmoles, 1,20 equiv), EDC · HCl (90 mg, 0,47 mmoles, 2,00 equiv), y 4-dimetilaminopiridina (43 mg, 0,35 mmoles, 1,50 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de agua y 1x10 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto bruto (150 mg) se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 57,8 mg (31%) de un sólido de color amarillo claro. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,684 (d, J= 9 Hz, 1H), 8,392-8,400 (m, 1H), 8,179 (s, 1H), 8,047-8,075 (m, 3H), 7,991-7,999 (m, 1H), 7,589-7,727 (m, 5H), 7,078 -7,087 (m, 1H), 4,007 (s, 2H), 3,556-3,615 (m, 4H), 3,393-3,436 (m, 2H), 3,171-3,263 (m, 4H), 3,052-3,095 (m, 2H), 2,538-2,560 (m, 3H), 1,998 (m, 4H), 1,788-1,804 (m, 2H), 1,286-1,334 (m, 6H). EM (ES, m/z): 676 [M + H]<sup>+</sup>.

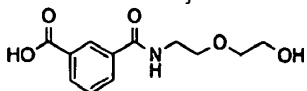
## Ejemplo 10

N1-(2-(2-Hidroxietoxi)etil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)carbamoil)fenil)isofalamida

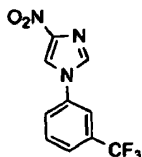


Esquema 8. 1. 2-(2-aminoetoxi)etanol, HATU, DIEA; 2. LiOH·H<sub>2</sub>O; 3. 3-(trifluorometil)yodobenceno; K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CUI, prolina. 4. H<sub>2</sub>, Pd/C; 7. ácido 3-((2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamoil)benzoico, EDC·HCl, DMAP.

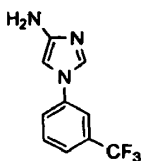
Intermedio 10a: metil 3-((2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamoil)benzoato de metilo. En un matraz de fondo redondo de 1000 mL, se colocó una solución de ácido 3-(metoxicarbonil)benzoico (20 g, 111,11 mmoles, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (500 mL), HATU (63,2 g, 166,32 mmoles, 1,50 equiv), N,N-diisopropiletilamina (21,5 g, 166,67 mmoles, 1,50 equiv), y 2-(2-aminoetoxi)etanol (23,3 g, 221,90 mmoles, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución resultante se disolvió en 200 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 10x200 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano:metanol (100:1). Esto dio como resultado 15 g (51%) de 3-((2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamoil)benzoato de metilo en forma de aceite de color rojo.



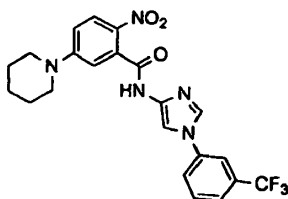
Intermedio 10b: ácido 3-((2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamoil)benzoico. En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó una solución de 3-((2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamoil)benzoato de metilo (10 g, 37,45 mmoles, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (40 mL), y una solución de hidrato de hidróxido de litio (23,4 g, 558,33 mmoles, 15,00 equiv) en agua (30 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución se ajustó a pH 3-4 con ácido clorhídrico (2 mol/L), se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 2x10 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano:metanol (50:1). Esto dio como resultado 5 g (53%) de ácido 3-((2-(2-hidroxietoxi)etil)carbamoil)benzoico en forma de un sólido amarillento. RMN  $H^1$  (300 MHz, DMSO, ppm):  $\delta$  13,25 (s, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,48 (d,  $J = 8,5$  Hz 1H), 8,06 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,41-3,60 (m, 8H). EM (ES,  $m/z$ ): 254 [M + H] $^+$ .



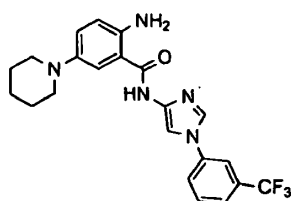
Intermedio 10c: 4-nitro-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol. En un matraz de fondo redondo de 500 mL, se colocó una solución de 4-nitro-1H-imidazol (10 g, 88,50 mmoles, 1,00 equiv) en DMSO (50 mL), 1-yodo-3-(trifluorometil)benceno (24 g, 88,24 mmoles, 1,00 equiv), carbonato de potasio (25 g, 181,16 mmoles, 2,00 equiv), yoduro de cobre(I) (2,5 g, 13,16 mmoles, 0,15 equiv), y L-prolina (1,53 g, 13,30 mmoles, 0,15 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 85°C en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con 1000 mL de acetato de etilo. Los sólidos se separaron mediante filtración. El filtrado se lavó con 2x500 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para proporcionar 6,7 g (28%) de 4-nitro-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol en forma de un sólido pálido.



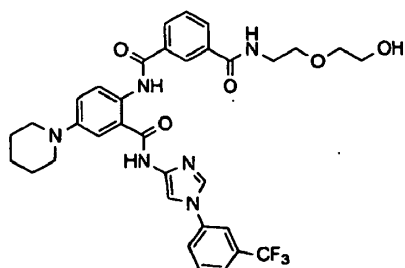
Intermedio 10d: 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-amina. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 4-nitro-1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol (1,5 g, 5,54 mmoles, 1,00 equiv, 95%) en metanol (30 mL). La mezcla se trató con Pd/C (1,5 g) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 4 h a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 1,2 g (88%) de 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-amina en forma de un aceite de color pardo.



Intermedio 10e: 2-nitro-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de 1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-amina (1,2 g, 4,49 mmoles, 1,00 equiv, 85%) en diclorometano (30 mL), ácido 2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzoico (1,32 g, 5,07 mmoles, 1,00 equiv, 96%), EDC · HCl (2 g, 10,42 mmoles, 2,00 equiv), y 4-dimetilaminopiridina (1,29 g, 10,57 mmoles, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 28°C. La solución resultante se diluyó con 200 mL de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 1x30 mL de bicarbonato de sodio al 10% y 1x30 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para proporcionar 600 mg (22%) de producto en forma de aceite de color pardo.



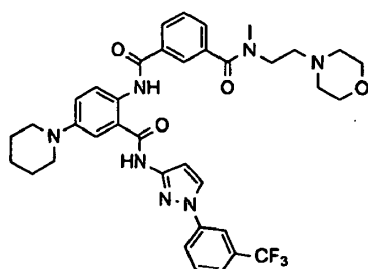
5 Intermedio 10f: 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 2-nitro-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)benzamida (600 mg, 1,11 mmoles, 1,00 equiv, 85%) en metanol/diclorometano (10/5 mL). La mezcla se trató con Pd/C (600 mg) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío para proporcionar 450 mg (85%) de producto en forma de un sólido de color pardo.



10 Ejemplo 10: N1-(2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluoro-metil)fenil)-1H-imidazol-4-il)carbamoil)fenil)isofaltamida N1-(2-(2-hidroxi-etoxi)etil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)carbamoil)fenil)isofaltamida. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)benzamida (150 mg, 0,32 mmoles, 1,00 equiv, 92%) en diclorometano (8 mL), 3-((2-(2-hidroxi-etoxi)etil)carbamoil)benzoico (133 mg, 0,45 mmoles, 1,50 equiv, 85%), EDC · HCl (134 mg, 0,70 mmoles, 2,00 equiv), y 4-dimetilaminopiridina (85 mg, 0,70 mmoles, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. La solución resultante se diluyó con 100 mL de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 1x20 mL de bicarbonato de sodio al 10% y 1x20 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (20:1). El producto bruto (120 mg) se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 67,8 mg (22%) de un sólido de color amarillo claro. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,74 (d, J= 9 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (m, 6H), 7,74 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 3,66 (m, 12H), 2,06 (m, 4H), 1,83 (m, 2H). EM (ES, m/z): 665 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11

30 N1-Metil-N1-(2-morfolinoetil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)isofaltamida

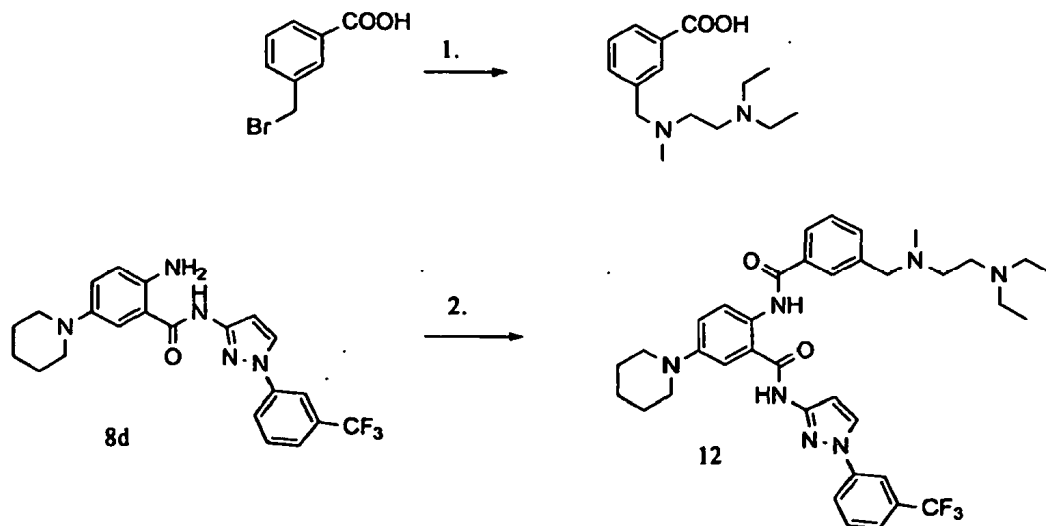


35 En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocaron 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida 8d (100 mg, 0,23 mmoles, 1,00 equiv), ácido 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoil)benzoico (130 mg, 0,45 mmoles, 1,91 equiv), EDC · HCl (67 mg, 0,35 mmoles, 1,50 equiv), 4-dimetilaminopiridina (43 mg, 0,35 mmoles, 1,51 equiv), y diclorometano (5 mL). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 25°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de agua y 3x10 mL de NH<sub>4</sub>Cl acuoso. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 108,6 mg (66%) de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,66-8,64 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,16 (s, 3H), 8,07-8,05 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (s, 1H),

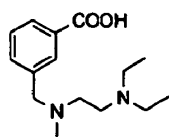
7,16-7,68 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 4,11-4,10 (d,  $J = 3,2$  Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,80-3,77 (m, 4H), 3,59-3,54 (m, 6H), 3,14 (m, 4H), 1,99-1,79 (m, 6H). EM (ES,  $m/z$ ): 704  $[M + H]^+$ .

Ejemplo 12

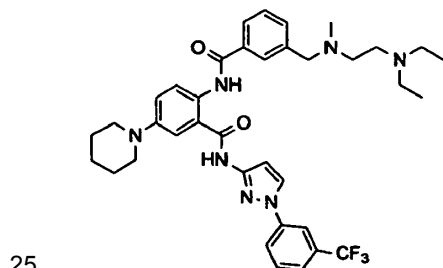
5 2-(3-(((2-(Dietilamino)etil)(metil)amino)metil)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida



10 Esquema 9. 1. N1,N1-dietil-N2-metiletano-1,2-diamina,  $K_2CO_3$ ; 2. EDC.HCl, DMAP, diclorometano.



15 Intermedio 12a: 3-(((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)metil)benzoico. En un matraz de fondo redondo de 1000 mL, se colocó una solución de N1,N1-dietil-N2-1,2-metiletano-diamina (9,1 g, 63,00 mmoles, 1,50 equiv, 90%) en N,N-dimetilformamida (500 mL), ácido 3-(bromometil)benzoico (10 g, 46,51 mmoles, 1,00 equiv), carbonato de potasio (7,8 g, 56,12 mmoles, 1,20 equiv), y yoduro de potasio (1,55 g, 9,34 mmoles, 0,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 90°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (10 g) se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con TFA al 0,05% en un gradiente de agua/ $CH_3CN$ . El producto se obtuvo como 6 g (46%) de un sólido de color blanco. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CDCl_3$ , ppm):  $\delta$  8,01 (m, 1H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 2,97-2,72 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), 1,13-1,01 (m, 6H). EM (ES,  $m/z$ ): 265  $[M + H]^+$ .



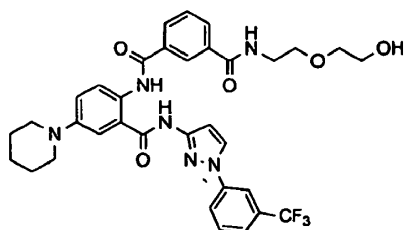
25 Ejemplo 12: 2-(3-(((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)metil)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida 8d (100 mg, 0,23 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (5 mL), ácido 3-(((2-(dietilamino)etil)(metil)amino)metil)benzoico (74 mg, 0,28 mmoles, 1,20 equiv), EDC · HCl (90 mg, 0,47 mmoles, 2,01 equiv), y 4-dimetilaminopiridina (43 mg, 0,35 mmoles, 1,51 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 30°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de agua y 1x10 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (150 mg) se

30

purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 58,5 mg (32%) de un sólido de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,502-8,532 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,277-8,286 (m, 1H), 8,060 (s, 1H), 7,851-7,966 (m, 4H), 7,475-7,610 (m, 5H), 6,949-6,958 (m, 1H), 3,922 (s, 2H), 3,450-3,485 (m, 4H), 3,273-3,316 (m, 2H), 3,035-3,108 (m, 4H), 2,957-2,998 (m, 2H), 2,449-2,475 (m, 3H), 1,857-1,872 (m, 4H), 1,666-1,683 (m, 2H), 1,139-1,200 (m, 6H). EM (ES, m/z): 676 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 13

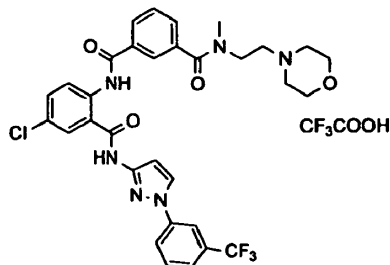
N1-(2-(2-Hidroxietoxi)etil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoi)fenil)isofalamida



La 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida 8d se convirtió en N1-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoi)fenil)isofalamida 13 utilizando el procedimiento descrito para la preparación de N1-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-N3-(4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)carbamoi)fenil)-isofalamida 10. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,683 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,498 (s, 1H), 8,382-8,391 (m, 1H), 8,151-8,171 (m, 2H), 8,039-8,086 (m, 3H), 7,655-7,715 (m, 3H), 7,592 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,128-7,136 (m, 1H), 3,579-3,710 (m, 12H), 2,002-2,016 (m, 4H), 1,803-1,818 (m, 2H). EM (ES, MLZ): 665 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 14

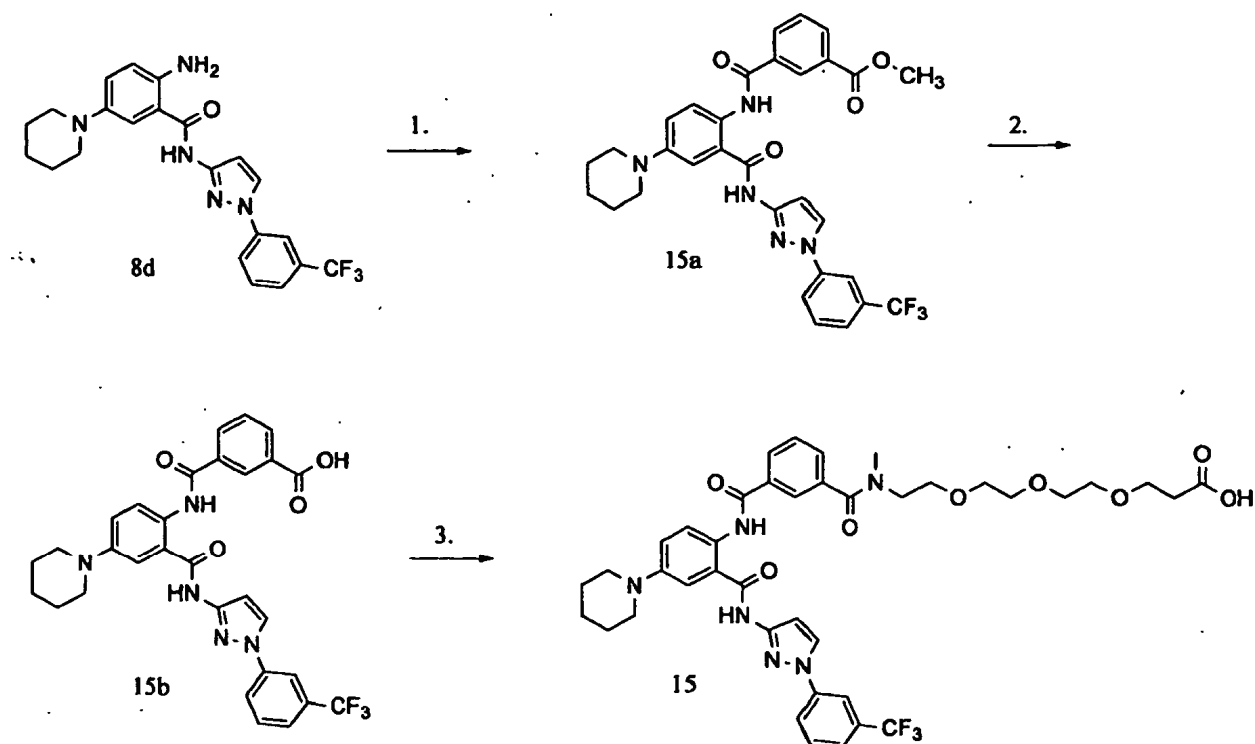
2,2,2-Trifluoroacetato de N1-(4-cloro-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoi)fenil)-N3-metil-N3-(2-morfolinoetil)isofalamida



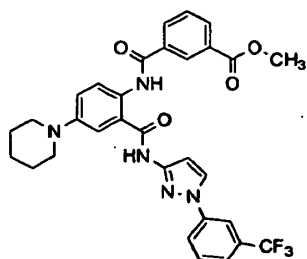
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 2-amino-5-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida 6d (150 mg, 0,39 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (6 mL), y piridina (93,6 mg, 1,18 mmoles, 3,00 equiv). A esto se le añadió gota a gota, una solución de cloruro de 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoi)benzoilo 1f (147 mg, 0,47 mmoles, 1,20 equiv) en diclorometano (2 mL) durante 10 min con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 2 mL de agua, y se ajustó a pH 8 con NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con 2x5 mL de diclorometano y las capas orgánicas combinadas, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a vacío. El producto bruto (150 mg) se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 67,2 mg (22%) de un sólido de color blanco. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, DMSO, ppm): δ 11,67 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,68-8,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,71-8,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,16-8,02 (m, 5H), 7,79-7,65 (m, 5H), 6,968-6,960 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,18 (s, 2H), 2,98 (s, 3H). EM (ES, m/z): 655 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 15

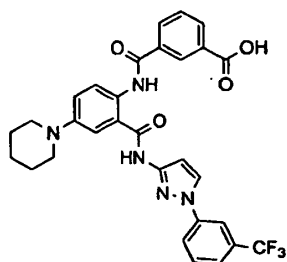
Ácido 2-metil-1-oxo-1-(3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoi)fenil)carbamoi)fenil)-5,8,11-trioxa-2-azatetradecan-14-oico



Esquema 10: 1. 3-(clorocarbonil)benzoato de metilo, Et<sub>3</sub>N; 2. LiOH·H<sub>2</sub>O; 3. 3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo **8b**, EDC·HCl, DMAP, después TFA/DCM.

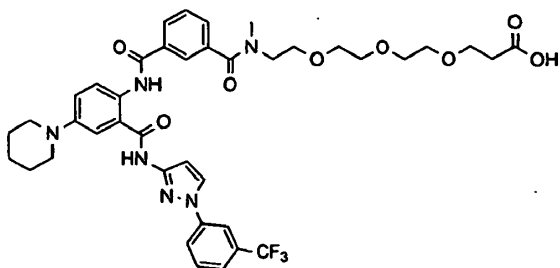


5 Intermedio 15a: 3-(((4-(piperidin-1-yl)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoi)fenil)carbamoi)-benzoato  
 10 de metilo. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL, se colocó una solución de 2-amino-5-(piperidin-1-  
 il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida (260 mg, 0,61 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (20  
 mL), y trietilamina (123 mg, 1,22 mmoles, 2,01 equiv). Esto estuvo seguido de la adición gota a gota de una solución  
 15 de 3-(clorocarbonil)benzoato de metilo (144 mg, 0,73 mmoles, 1,20 equiv) en diclorometano (10 mL) con agitación a  
 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, con progreso de la reacción verificado  
 mediante LCMS. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de agua y 20 mL de salmuera, después se secó sobre  
 sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío  
 para proporcionar 300 mg de producto bruto en forma de un sólido de color pardo.





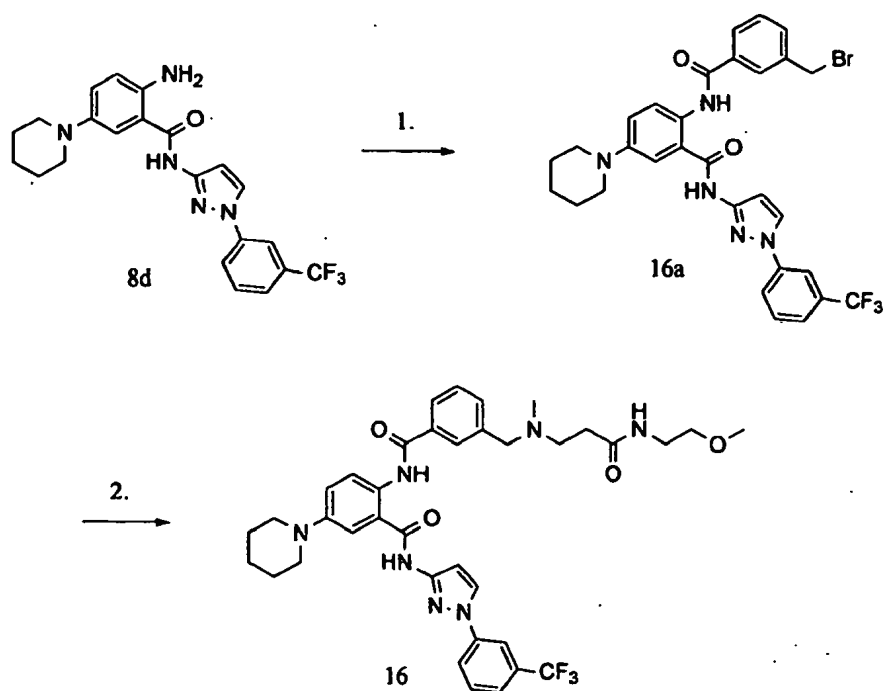
Intermedio 15b: ácido 3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)benzoico. En un matraz de fondo redondo de 100 mL, se colocó una solución de 3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)benzoato de metilo (300 mg, 0,51 mmoles, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (30 mL), agua (5 mL), e hidrato de hidróxido de litio (300 mg, 12,50 mmoles, 24,62 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución se ajustó a pH 2 con ácido clorhídrico 1 mol/L. La solución resultante se extrajo con 3x30 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas, se lavaron con 1x30 mL de salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron mediante filtración. La mezcla resultante se concentró a vacío. Esto dio como resultado 300 mg de producto bruto en forma de un sólido de color gris.



Ejemplo 15: ácido 2-metil-1-oxo-1-(3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)fenil)-5,8,11-trioxa-2-azatetradecan-14-oico. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocaron ácido 3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)benzoico **8d** (150 mg, 0,26 mmoles, 1,00 equiv), 3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo **8b** (75 mg, 0,26 mmoles, 0,99 equiv), EDC · HCl (75 mg, 0,39 mmoles, 1,51 equiv), 4-dimetilaminopiridina (48 mg, 0,39 mmoles, 1,52 equiv), y diclorometano (5 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25°C en un baño de aceite, verificando el progreso de la reacción mediante LCMS. La solución resultante se diluyó con 10 mL de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de agua y 3x10 mL de NH<sub>4</sub>Cl acuosa. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para proporcionar 190 mg (86%) de producto en forma de un sólido de color amarillo. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocaron una solución de este sólido (170 mg, 0,20 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (3 mL) y ácido trifluoroacético (1,5 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 67,2 mg (42%) de un sólido de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,74-8,71 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,40-8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,9-8,5 (m, 4H), 7,76-7,58 (m, 5H), 7,11-7,10 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,68-3,53 (m, 17H), 3,15-3,12 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 2,52-2,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,04-1,81 (m, 6H). EM (ES, m/z): 795 [M + H]<sup>+</sup>.

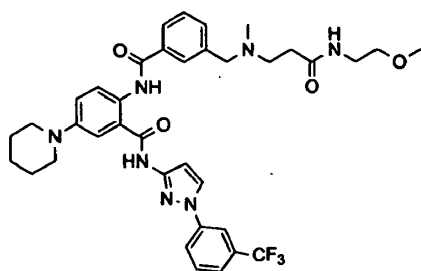
Ejemplo 16

2-(3-(((3-((2-Metoxietil)amino)-3-oxopropil)(metil)amino)metil)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida



Esquema 11: 1. cloruro de 3-(bromometil)benzoilo, DIPEA; 1. N-(2-metoxietil)-3-(metilamino)propanamida, KI,  $K_2CO_3$ .

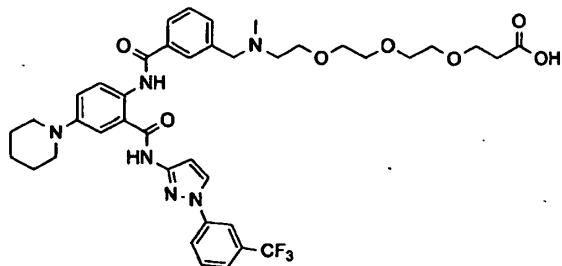
- 5 Intermedio 16a: 2-(3-(bromometil)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocaron 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida 8d (100 mg, 0,23 mmoles, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (5 mL) y N,N-diisopropiletilamina (60 mg, 0,47 mmoles, 2,00 equiv). A esto se le añadió cloruro de 3-(bromometil)benzoílo (75 mg, 0,32 mmoles, 1,39 equiv), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. El progreso de la  
 10 reacción se controló mediante LCMS/TLC. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con 10 mL de agua, se extrajo con 3x10 mL de acetato de etilo, y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x10 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 160 mg (88%) de producto en forma de un sólido de color pardo.



- 15 Ejemplo 16: 2-(3-(((3-(2-Metoxietil)amino)-3-oxopropil)(metil)amino)methyl)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocaron el intermedio 16a-2 (160 mg, 0,26 mmoles, 1,00 equiv), (123 mg, 0,77 mmoles, 3,01 equiv), yoduro de potasio (21,2 mg, 0,13 mmoles, 0,50 equiv), carbonato de potasio (70,1 mg, 0,51 mmoles, 1,99 equiv), y N,N-dimetilformamida (5 mL). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 70°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La solución resultante se diluyó con 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase  
 20 inversa eluyendo con un gradiente de agua/ $CH_3CN$  que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 88,2 mg (42%) de un sólido de color amarillo. RMN  $H^1$  (300 MHz,  $CD_3OD$ , ppm):  $\delta$  8,66-8,63 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 8,39-8,38 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 8,16-8,5 (m, 3H), 7,98-7,97 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,73-7,59 (m, 5H), 7,07-7,06 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 4,54-4,49 (m, 2H), 3,60-3,57 (t,  $J = 5,1$  Hz, 4H), 3,46-3,43 (m, 3H), 3,39-3,36 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,79-2,74 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 1,99-1,78 (m, 6H). EM (ES,  $m/z$ ): 706  $[M + H]^+$ .
- 25  
 30

## Ejemplo 17

Ácido 2-metil-1-(3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)fenil)-5,8,11-trioxa-2-azatetradecan-14-oico

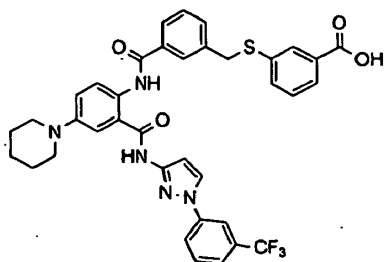


En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 2-(3-(bromometil)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida 16a (120 mg, 0,19 mmoles, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (3 mL), 3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo **8b** (168 mg, 0,58 mmoles, 3,01 equiv), yoduro de potasio (18 mg, 0,11 mmoles, 0,57 equiv), y carbonato de potasio (54 mg, 0,39 mmoles, 2,04 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 70°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La solución resultante se diluyó con 20 mL de agua. La solución resultante se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 3x20 mL de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró a vacío. Esto dio como resultado 220 mg (96%) de producto en forma de un sólido de color amarillo.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 206 mg de este sólido en diclorometano (4 mL) y ácido trifluoroacético (2 mL). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 58,1 mg (26%) de un sólido de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,61-8,59 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 8,40-8,39 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 8,16-8,12 (m, 3H), 8,8-8,5 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81-7,67 (m, 3H), 7,61-7,59 (d, J= 7,8 Hz, 2H), 7,5-7,4 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 3,89-3,85 (t, J= 4,8 Hz, 2H), 3,69-3,53 (m, 15H), 3,41 (s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,51-2,47 (t, J= 6 Hz, 2H), 1,95-1,76 (m, 6H). EM (ES, m/z): 781 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 18

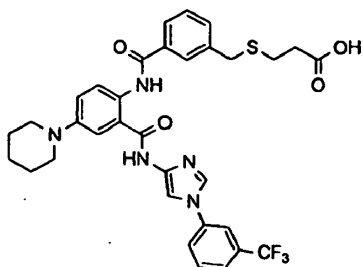
Ácido 3-((3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)encil)tio)benzoico



En un matraz de fondo redondo de 250 mL, se colocó una solución de 2-(3-(clorometil)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida 21a (1,6 g, 2,56 mmoles, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (100 mL), ácido 3-mercaptobenzoico (390 mg, 2,53 mmoles, 0,99 equiv), yoduro de potasio (21,2 mg, 0,13 mmoles, 0,05 equiv), y N, N-diisopropiletilamina (660 mg, 5,12 mmoles, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 24 h a 40°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló mediante TLC/LCMS. La mezcla resultante se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con 20 mL de H<sub>2</sub>O, se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 1x20 mL de ácido clorhídrico (1 mol/L) y 3x20 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 20-1:1). Esto dio como resultado 1,12 g (63%) de producto en forma de un sólido de color amarillo a verde. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 11,68 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,60-8,56 (d, J= 9,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 3H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,80-7,79 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 7,66-7,65 (d, J= 2,4 Hz, 4H), 7,53-7,38 (m, 2H), 7,33-7,25 (m, 1H), 7,10-7,8 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,17 (s, 4H), 1,69-1,54 (m, 6H). EM (ES, m/z): 700 [M + H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 19

Ácido 3-((3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)carbamoi)fenil)carbamoi)encil)tio)propanoico



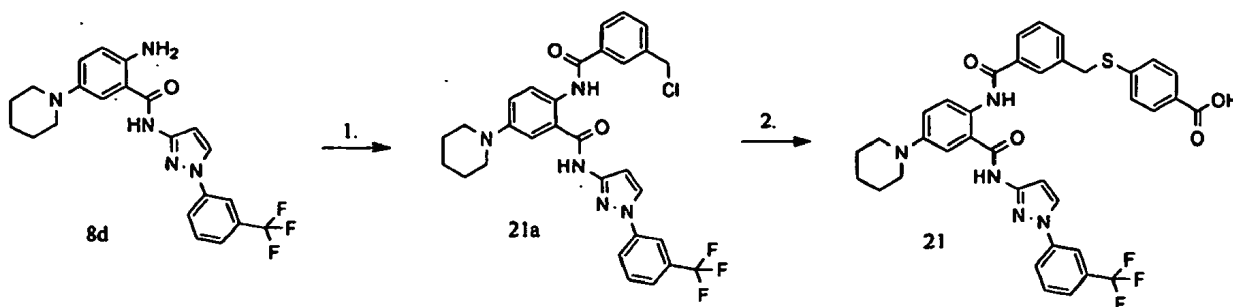
5

En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)benzamida **10f** (140 mg, 0,26 mmoles, 1,00 equiv, 80%) en diclorometano (6 mL), ácido 3-((3-terc-butoxi-3-oxopropiltio)metil)benzoico (97 mg, 0,29 mmoles, 1,00 equiv, 90%), EDC · HCl (125 mg, 0,65 mmoles, 2,00 equiv), y 4-dimetilaminopiridina (80 mg, 0,66 mmoles, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 28°C. La solución resultante se diluyó con 60 mL de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 1x20 mL de bicarbonato de sodio al 10% y 1x20 mL de salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto dio como resultado 140 mg (64%) de producto en forma de aceite de color pardo.

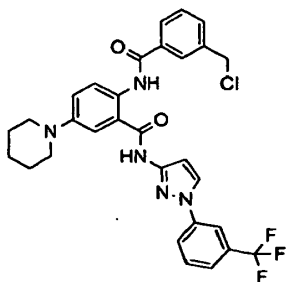
En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de este sólido (140 mg) en diclorometano (5 mL), y ácido 2,2,2-trifluoroacético (1 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a vacío. El producto bruto (100 mg) se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. El producto se obtuvo como 61,2 mg (51%) de un sólido de color amarillo. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ 12,30 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), 8,97 (d, J = 9 Hz, 1H), 8,19 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 6H), 7,47 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,49 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 1,69 (m, 2H). EM (ES, m/z): 652 [M + H]<sup>+</sup>

Ejemplo 20

Ácido 4-((3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoi)fenil)carbamoi)encil)tio)benzoico



Esquema 13. 1. cloruro de 3-(clorometil)benzoilo, DIPEA; 2. ácido 4-mercaptobenzoico, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt.



30

Intermedio 21a: 2-(3-(3-(clorometil)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida. Una mezcla de 100 mg de 2-amino-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-imidazol-4-il)benzamida y 119 mg de DIPEA, en 2 mL de THF/diclorometano 1:1 se enfrió a 0°C y se trató con 48 mg de 3-(clorometil)benzoilo. Después de 30 minutos se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en diclorometano, y la solución se lavó con

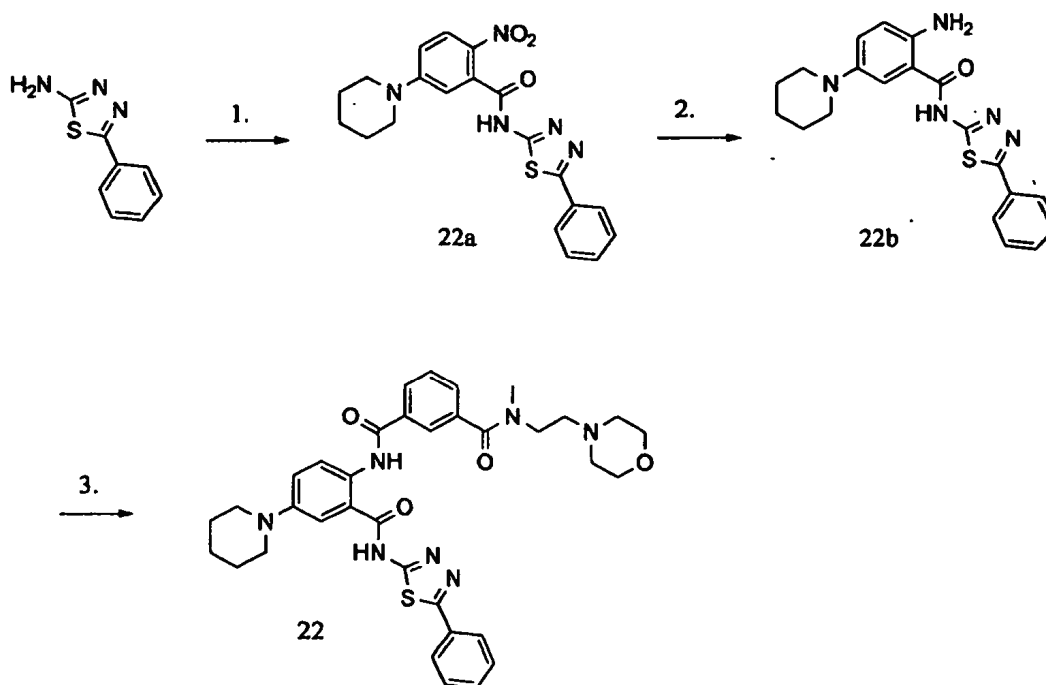
35

ácido clorhídrico 3 N, después con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y el disolvente se evaporó.

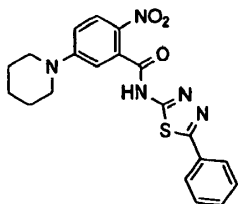
5 Ejemplo 21: Ácido 4-((3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoyl)fenil)-carbamoyl)encil)tio)benzoico. En un matraz de fondo redondo se colocó una solución del compuesto intermedio **21a** (0,0580 mmoles, 1 equiv), ácido 4-mercaptobenzoico (11 mg, 0,0696 mmoles, 1,2 equiv), carbonato de potasio (24 mg, 3 equiv), y DMF (1 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con TFA al 0,05% en un gradiente de agua/acetonitrilo para proporcionar 34 mg de producto. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO, ppm):  $\delta$  11,55 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,67 (d,  $J=2,6$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,16 (d,  $J=7,8$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85-7,71 (m, 5H), 7,65 (d,  $J=7,5$  Hz, 3H), 7,52 (t,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H), 7,04 (d,  $J=2,7$  Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,30 (s, 4H), 1,70 (s, 4H), 1,59 (s, 2H). EM (ES,  $m/z$ ) 700  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

15 Ejemplo 21

N1-Metil-N1-(2-morfolinoetil)-N3-(2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoyl)tiofen-3-il)isofaltamida



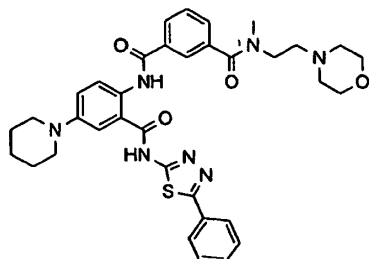
20 Esquema 14. 1. ácido 2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzoico, DIPEA, HATU; 2.  $\text{H}_2$ , Pd/C; 3. HATU, DMF, DIEA, ácido 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoyl)benzoico 1e.



25 Intermedio 22a: 2-nitro-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(piperidin-1-il)benzamida. Una solución de 100 mg de ácido 2-nitro-5-(piperidin-1-il)benzoico, 78 mg de 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiadiazol, y 153  $\mu\text{l}$  de DIPEA en 0,8 mL de DMF se trató con 182 mg de HATU. Después de agitar durante 16 h a  $60^\circ\text{C}$  la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso y tres veces con agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). El disolvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 0% a 10% en diclorometano para proporcionar 137 mg de producto. EM (ES,  $m/z$ ) 410,0  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

30

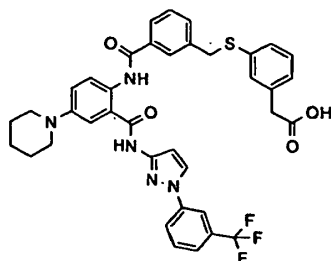
Intermedio 22b: 2-amino-N-(5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-5-(piperidin-1-il)benzamida. Una solución de 130 mg del compuesto intermedio **22a** en 2 mL de metanol y 6 mL de acetato de etilo se trató con 50 mg de Pd/C al 10% (50% en peso de agua) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se filtró. El disolvente se evaporó para proporcionar 116 mg de polvo amarillo. EM (ES,  $m/z$ ) 380,2  $[M + H]^+$ .



10 Ejemplo 22: N1-metil-N1-(2-morfolinoetil)-N3-(2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoi)tiofen-3-il)isoftalamida. En un matraz de fondo redondo se colocó una solución de anilina 22b (10 mg) y ácido 3-(metil(2-morfolinoetil)carbamoi)benzoico 1e (9 mg) en DMF (0,8  $\mu$ l) y DIEA (17  $\mu$ l). A esto se le añadió HATU a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante la noche. El progreso de la reacción se controló mediante TLC/LCMS. La mezcla se concentró. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/ $CH_3CN$  que contenía TFA al 0,05% para proporcionar 8,6 mg de producto. RMN  $H^1$  (400 MHz,  $CD_3OD$ , ppm):  $\delta$  8,46-8,30 (m, 1H), 8,081-8,035 (m, 2H), 7,97-7,92 (b, 1H), 7,876-7,849 (m, 2H), 7,711-7,692 (m, 1H), 7,619 (t,  $J=8$  Hz, 1H), 7,522-7,470 (m, 1H), 7,460-7,435 (m, 3H), 3,873-3,859 (m, 3H), 3,82-3,49 (b, 4H), 3,431-3,378 (m, 6H), 3,051 (s, 3H), 1,837-1,825 (m, 4H), 1,668, 1,639 (m, 2H). EM (ES,  $m/z$ ): 654  $[M + H]^+$ .

20 Ejemplo 22

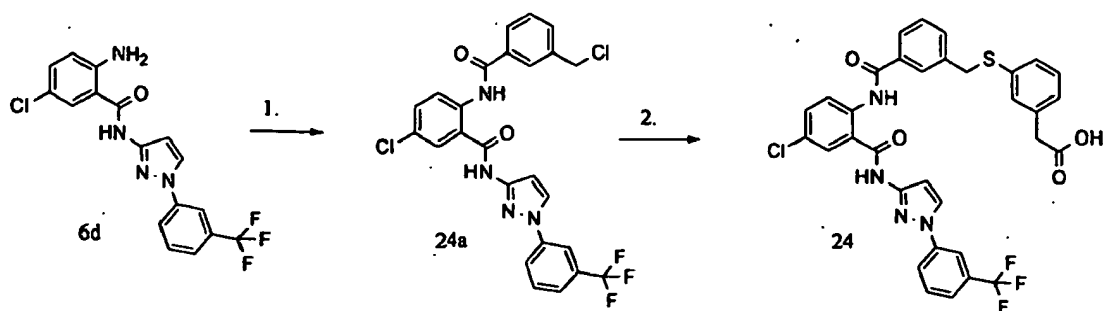
Ácido 2-(3-((3-((4-(Piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoi)fenil)carbamoi)bencil)tio)fenil)acético



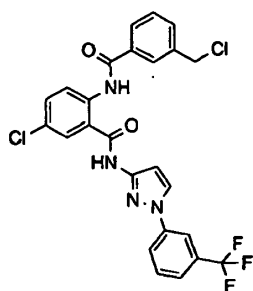
25 En un matraz de fondo redondo se colocó una solución de 2-(3-(clorometil)benzamido)-5-(piperidin-1-il)-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida **21b** (0,23 mmoles, 1 equiv) en DMF (1,2 mL), carbonato potásico (127,1 mg, 0,92 mmoles, 4 equiv), y ácido (3-mercaptofenil)acético (42,6 mg, 0,253 mmoles, 1,1 equiv). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló mediante LCMS. Después de 16,5 h, se añadió más ácido (3-mercaptofenil)acético (7 mg) a la solución, y la solución se agitó otra 1 h. Se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió con DCM, se lavó con  $H_2O$  y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con TFA al 0,05% en un gradiente de agua/acetonitrilo. EM (ES,  $m/z$ ) 714  $[M + H]^+$ .

35 Ejemplo 23

Ácido 2-(3-(3-((4-cloro-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoi)fenil)carbamoi)bencil)tio)fenil)acético



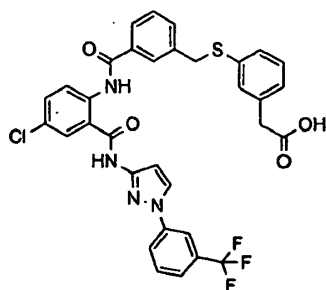
Esquema 15. 1. DIPEA, DCM/THF; 2. ácido (3-mercaptofenil)acético, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, rt.



5

Intermedio 24a: 2-amino-5-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)-benzamida. En un matraz de fondo redondo se colocó una solución de 2-amino-5-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida **6d** (250 mg) en diclorometano (2 mL) y tetrahidrofurano (2 mL), y DIPEA (378 mg). La solución se enfrió a 0°C. A esto se le añadió gota a gota cloruro de 3-(clorometil)benzoilo (726 mg). La solución se calentó a temperatura ambiente, y se agitó durante 30 min, y después se diluyó con diclorometano. La solución resultante se lavó con ácido clorhídrico al 5%, una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y H<sub>2</sub>O, después se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó y el producto bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

10



15

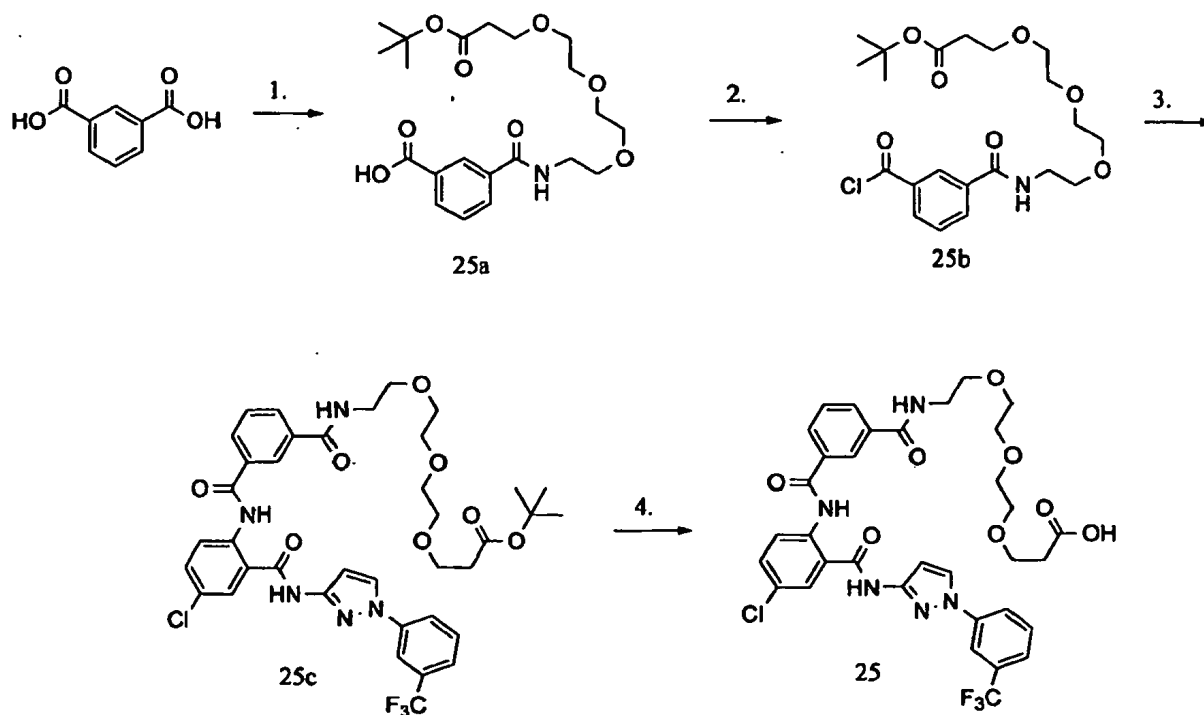
Ejemplo 24: ácido 2-(3-((3-((4-cloro-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)-carbamoyl)fenil)carbamoyl)-bencil)tió)fenil)acético. En un matraz de fondo redondo se colocó una solución del compuesto intermedio **24a** (195 mg) en DMF (4 mL), carbonato de potasio (152 mg), y ácido (3-mercaptofenil)acético (68 mg). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con TFA al 0,05% en un gradiente de agua/acetonitrilo para proporcionar 84 mg (35%) de producto. EM (ES, *m/z*) 663 [M + H]<sup>+</sup>.

20

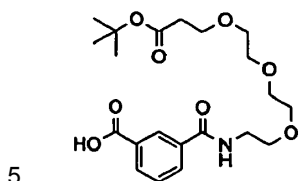
Ejemplo 24

25

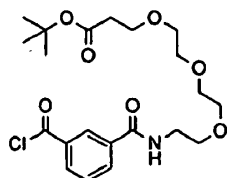
Ácido 1-(3-((4-cloro-2-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoyl)fenil)carbamoyl)fenil)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatetradecan-14-oico



Esquema 16. 1. 3-(2-(2-(2-(toxiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo **8b**, HATU, 2. cloruro de oxalilo, DIEA; 3. 2-amino-5-cloro-N-(1-(3-trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida **6d**; 4. TFA, DCM.

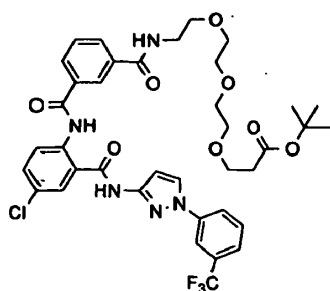


10 Intermedio 25a: 3-((14,14-dimetil-12-oxo-3,6,9,13-tetraoxapentadecil)carbamoil)benzoico. En un matraz de fondo redondo de 50 mL, se colocó una solución de ácido isoftálico (1,7 g, 10,24 mmoles, 2,98 equiv) en diclorometano (10 mL), EDC · HCl (660 mg, 3,44 mmoles, 1,00 equiv), 4-dimetilaminopiridina (420 mg, 3,44 mmoles, 1,00 equiv), y 3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo **8b** (1 g, 3,44 mmoles, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con 2x20 mL de agua y 1x20 mL de NH<sub>4</sub>Cl (ac). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto en bruto (1 g) se purificó mediante cromatografía de fase inversa con un gradiente de agua/metanol para proporcionar 500 mg (33%) de ácido 3-((14,14-dimetil-12-oxo-3,6,9,13-tetraoxapentadecil)carbamoil)benzoico, en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, ppm): δ 8,087 (s, 2H), 7,664-7,560 (m, 2H), 3,785-3,499 (m, 14H), 3,144-3,705 (m, 3H), 2,489-2,448 (m, 2H), 1,469-1,456 (s, 9H). EM (ES, m/z): 440 [M + H]<sup>+</sup>.

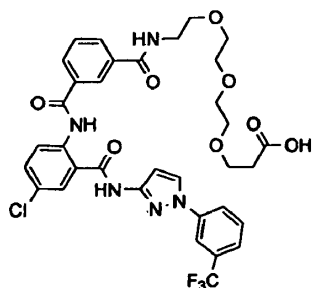


Intermedio 25b: 1-(3-(clorocarbonil)fenil)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatetradecan-14-oato de terc-butilo. Una solución de 68 mg del compuesto intermedio **25a** y 35 µl de diisopropiletilamina en 1 mL de diclorometano se trató con 18 µl de cloruro de oxalilo seguido de 5 µl de DMF. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno, y el disolvente se evaporó a presión reducida.





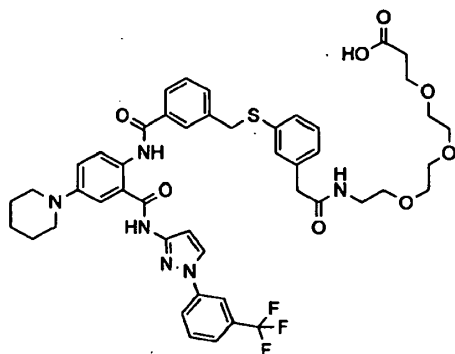
Intermedio 25c: 1-(3-((4-cloro-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)fenil)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatetradecan-14-oato de terc-butilo. El residuo de la etapa anterior se disolvió en 1 mL de una mezcla 1:1 de diclorometano y THF. La solución se trató con 57 mg de 2-amino-5-cloro-N-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)benzamida **6d** seguido de 78  $\mu$ l de diisopropiletilamina. Después de 1 hora la mezcla se repartió entre diclorometano y una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La solución se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) Y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 0% a 100% en diclorometano. Esto dio 37 mg de producto.



Ejemplo 25: ácido 1-(3-((4-cloro-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)fenil)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatetradecan-14-oico. En un matraz de fondo redondo se colocó una solución del compuesto intermedio **25c** (96 mg) en diclorometano (0,5 mL). A esto se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL). La solución se agitó durante 30 min, y después se diluyó con diclorometano. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con TFA al 0,05% en un gradiente de agua/acetonitrilo obteniéndose 93 mg de producto. RMN  $\text{H}^1$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , ppm):  $\delta$  8,59 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,33 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,2$  Hz, 3H), 7,97 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,67-7,54 (m, 5H), 7,03 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,64-3,46 (m, 14H), 3,12-3,9 (m, 3H), 2,46 (t,  $J = 6,3$  Hz, 2H). EM (ES,  $m/z$ ) 768  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ .

Ejemplo 25

Ácido 2-oxo-1-(3-((3-((4-(piperidin-1-il)-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)encil)tio)-fenil)-6,9,12-trioxa-3-azapentadecan-15-oico



En un matraz de fondo redondo se colocó una solución de ácido 2-(3-((3-((4-(piperidin-1-il)-2-((1-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-3-il)carbamoil)fenil)carbamoil)encil)tio)-fenil)acético **23** (0,119 mmoles, 1 equiv) en acetonitrilo (0,5 mL) y DIPEA (78,9 mg, 0,612 mmoles, 4 equiv). A esto se le añadió una solución de 3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo **8b** (33,08 mg, 0,127 mmoles, 1,1 equiv) en acetonitrilo (0,5 mL), seguido de HATU (57,9 mg, 0,153 mmoles, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. El progreso

de la reacción se controló mediante LCMS. Después de 1 h, se añadió a la solución más **8b** (15 mg), y la solución se agitó otros 30 min. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (1 mL). A esto se le añadió TFA (0,5 mL). La solución se agitó durante 1 h y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de agua/CH<sub>3</sub>CN que contenía TFA al 0,05%. La liofilización proporcionó 37 mg de producto. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 11,46 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 7,61 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 7,01 (s, 3H), 4,30 (s, 3H), 3,54 (t, *J* = 6,4 Hz, 4H), 3,43 (s, 14H), 3,41 - 3,16 (m, 15H), 3,16 - 3,09 (m, 3H), 2,39 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 4H), 1,61 - 1,52 (m, 2H). EM (ES, *m/z*) 917 [M + H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26

#### Procedimiento para la medición del transporte de P<sub>i</sub> mediado por NaP2b

**Materiales.** Se obtuvieron células HEK293 de la Colección de Cultivos Tipo Americana y se propagaron mediante sus instrucciones. Se obtuvieron clones de expresión para NaP2b de rata y humano (SLC34A2) de Open Biosystems (Números de catálogo MRN1768-9510282, y MHS1010-99823026, respectivamente). La secuencia de la proteína humana se mutó para insertar una treonina después del residuo 37, y para introducir una mutación N39D.

**Inhibición del transporte de P<sub>i</sub>.** Se midió la tasa de absorción de fosfato (P<sub>i</sub>) en células HEK293 utilizando una modificación del método descrito por Mohrmann *et al.* (Mohrmann, I., Mohrmann, M., Biber, J., y Murer, H. (1986) *Am. J. Phys.* 250 (3 Pt 1):G323-30). Las células HEK293 transfectadas fueron tratadas con un agente farmacológico para reducir al mínimo la actividad de transporte de fosfato mediado PiT endógeno, de manera que la única actividad de transporte de fosfato dependiente de sodio restante es la que fue conferida por la introducción de los genes NaP2b.

Las células se sembraron en placas de 96 pocillos a 25.000 células/pocillo y se cultivaron durante la noche. Se utilizó Lipofectamina 2000 (Invitrogen) para introducir el ADNc de NaP2b, y se permitió que las células se acercaran a la confluencia durante una segunda incubación durante la noche. Se aspiró el medio de los cultivos, y las células se lavaron una vez con tampón de absorción de colina (Tris 14 mM, cloruro de colina 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,8 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 100 uM, 1 mg/ml de albúmina de suero bovino, pH 7,4). Las células se cubrieron a continuación con cualquiera de tampón de absorción de colina o tampón de absorción de sodio (Tris 14 mM, cloruro de sodio 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl<sub>2</sub> 2,8 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,2 mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 100 uM, Agente de silenciamiento de PiT, 1 mg/ml de albúmina de suero bovino, pH 7,4) que contenía 6-9 uCi/mL de ácido ortofosfórico <sup>33</sup>P (Perkin Elmer) y el compuesto de ensayo. Cada compuesto se sometió a ensayo a doce concentraciones que oscilaban de 0,1 nM a 30 uM. Los ensayos se realizaron por duplicado.

Después de la incubación durante 3-30 minutos a temperatura ambiente, se eliminaron las mezclas de ensayo, y las células se lavaron dos veces con solución de parada de hielo frío (cloruro de sodio 137 mM, Tris 14 mM, pH 7,4). Las células se lisaron mediante la adición de 20 µl de Tween 80 al 0,1% seguido de 100 µl de fluido de centelleo, y se contaron usando un TopCount (Perkin Elmer).

Los valores de pCI50 (el registro negativo de la CI50) de los compuestos de ensayo se calcularon usando GraphPad Prism. Los estudios preliminares mostraron que bajo estas condiciones, la absorción de P<sub>i</sub> dependiente de sodio fue lineal durante al menos 30 min y toleró DMSO al 0,6% (v/v) sin efectos perjudiciales.

Para determinar si un inhibidor era competitivo para la unión con el fosfato, el procedimiento se repitió, pero aumentando de la concentración del sustrato en la mezcla de ensayo de fosfato 0,1 a 2,1 mM. Los compuestos que mantuvieron su potencia para la inhibición de NaPi2b en presencia de fosfato de 2,1 vs 0,1 mM se consideraron no competitivos con respecto al fosfato.

Tabla 2

Actividad inhibidora de los compuestos contra Valores NaP2b de rata y humanos referidos a pCI50.			
Ejemplo	Intervalo de pCI50 para Nap2b de rata	Intervalo de pCI50 para Nap2b humano*	Competitivo con respecto a Pi? **
PFA	2 - 3		Sí
1	> 6,0	> 6,0	-
2	5,1-6,0	-	-

Actividad inhibidora de los compuestos contra Valores NaP2b de rata y humanos referidos a pCI50.			
Ejemplo	Intervalo de pCI50 para Nap2b de rata	Intervalo de pCI50 para humano*	Competitivo con respecto a Pi?**
3	> 6,0	-	-
4	5,1-6,0	-	-
5	5,1-6,0	-	-
6	5,1-6,0	-	-
7	5,1-6,0	5,1-6,0	-
8	5,1-6,0	-	-
9	4.5 - 5.0	-	-
10	5,1-6,0	-	-
11	> 6,0	> 6,0	No
12	4,5 - 5,0	-	-
13	5,1-6,0	-	-
14	> 6,0	> 6,0	-
15	5,1-6,0	> 6,0	-
16	5,1-6,0	-	-
17	5,1-6,0	5,1-6,0	-
18	5,1-6,0	-	No
19	5,1-6,0	-	-
21	5,1-6,0	-	-
22	5,1-6,0	-	-
23	> 6,0	> 6,0	-
24	> 6,0	-	-
25	> 6,0	> 6,0	-
26	> 6,0	> 6,0	No

\* Un espacio en blanco indica que no se sometió a ensayo  
\*\* Indica que se considera que compuesto no es competitivo con respecto al fosfato. Un espacio en blanco indica que no se sometió a ensayo para determinar la inhibición competitiva.

## Ejemplo 27

Ensayo in vivo: Sensibilización con bolo de fósforo

- 5 Se ha demostrado que la respuesta hiperfosfatémica a una dosis oral única de fósforo se amortigua significativamente en ratones carentes del gen *Nap2b* (Sabbagh et al, J. Am Soc Nephrol., 20(11): 2348-58 (2009)). Mediante pretratamiento de los animales con una dieta baja en fósforo, seguido de la posterior dosificación de un bolo de fósforo, los niveles de fósforo sérico fueron controlados después de 30 minutos como un sustituto para la absorción de fósforo intestinal. Estos investigadores mostraron que como resultado de la delección de *Np2b*, el aumento de fósforo sérico se redujo en aproximadamente 40%. Esto indica que el efecto máximo teórico sobre la absorción de fósforo que un inhibidor de *Nap2b* podría tener en ratones es 40% según se indica por la Pi suero. El modelo de sensibilización con bolo de fósforo in vivo utilizado aquí imita este modelo en ratas.
- 10
- 15 Se permitió que ratas macho Sprague-Dawley de 7 semanas de edad (Charles-River Laboratories International, Hollister, CA) se aclimataran durante un mínimo de 3 días antes de cambiar a una dieta sintética con bajo contenido de fósforo (TD.85010, Harlan Teklad, Madison, WI) que contenía 0,1% de fósforo y 0,6% de calcio. El día 5, los compuestos de ensayo o portador solo (según se indique) se administraron por vía oral a la dosis indicada en un volumen de 5 ml/kg, seguido de una sonda de bolo de fosfato de sodio monobásico (1 mmol en 1 mL) 15 min después de la dosificación del compuesto. El suero se recogió a través de sangrado retroorbital 30 minutos después
- 20

del bolo de fosfato y los niveles de fosfato se determinaron utilizando un analizador de química sanguínea ACE ALERA (Alfa Wassermann Diagnostic Technologies, West Caldwell, NJ).

- 5 El grado de inhibición por los compuestos de ensayo sobre la elevación de los niveles de fosfato en suero en respuesta al bolo de fosfato se muestra en la Tabla 3 (los datos se expresan como % de inhibición, con 6-10 animales por punto de datos). Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante análisis de la varianza de una vía con pruebas *post hoc* de Dunnett.

Tabla 3

Inhibición de la absorción de fosfato en el intestino medida utilizando el modelo de sensibilización con bolo de fosfato			
Ejemplo	Dosis de Fármaco	% de Inhibición de la elevación de P en suero	Significación
11	30,0	30,0	***
7	30	49	***

\* p <0,05, frente al portador mediante la prueba post hoc de Dunnett.  
 \*\* p <0,01, frente al portador mediante la prueba post hoc de Dunnett.  
 \*\*\* p <0,001, frente al portador mediante la prueba post hoc de Dunnett.

10 Ejemplo 28

Procedimiento de evaluación in vivo: Dosificación simultánea en el pienso

- 15 Se permitió que ratas macho Sprague-Dawley de 7 semanas de edad (Charles-River Laboratories International, Hollister, CA) se aclimataran durante un mínimo de 3 días. El experimento se inició cambiando los animales a una dieta sintética (0,6% de fósforo y 0,6% de calcio, Harlan Teklad TD.84122) durante cuatro días. Después de este tiempo, los animales se colocaron en jaulas metabólicas para el seguimiento diario del consumo de alimentos y de agua, así como para la recogida de orina y heces. Los compuestos de ensayo se incorporaron a la dieta en polvo  
 20 mencionada anteriormente que contenía 3% de sabor de chocolate (p/p, Bioserv Núm. 7345) en el compuesto de ensayo 1,3 mg por gramo de dieta para lograr una dosis nominal media diaria de 100 mg/kg/día. La dosis real recibida por cada animal se determinó más tarde mediante la medición de consumo de la dieta preparada y el peso corporal. Las muestras de orina se recogieron en tres periodos diarios de 24-48, 48-72 y 72-96 horas de la dosificación del fármaco. Un promedio de estos tres periodos de 24 h permite las mediciones más representativas de  
 25 la micción, la excreción fecal, el consumo de alimentos y la absorción de agua para cada animal. Los niveles de fósforo en la orina se determinaron mediante cromatografía de intercambio aniónico utilizando un sistema de cromatografía iónica Dionex ICS-3000. Las muestras de orina se diluyeron 1:500 o 1:1000 y se inyectaron en una columna analítica IonPac AS18 (2 x 250 mm) utilizando un eluyente de hidróxido de potasio. La elución de iones fosfato en la orina se controló a través de detector de conductividad y se expresó como ppm con respecto a una  
 30 solución de iones que contiene fosfato convencional. Se calculó salida P en la orina diaria con respecto al P que se consumía en la dieta preparada para cada animal. El porcentaje de inhibición de la absorción de fósforo se estimó mediante la determinación de la reducción de esta relación en comparación con el grupo de control (animales sin ningún fármaco en el pienso). Las diferencias entre los medios de control y los grupos tratados fueron evaluadas mediante pruebas t. En todos los experimentos, se incluyó siempre un grupo que tenía Renvela en polvo mezclado  
 35 en su pienso a 0,9% con el objetivo de una dosis de 750 mg/kg. Típicamente, esto dio como resultado una inhibición de aproximadamente 15% de P que salía a la orina/P consumido.

Tabla 4

Inhibición de la absorción de fósforo en el intestino medido utilizando la dosificación simultánea en el modelo de pienso			
Ejemplo	Dosis media de fármaco, mg/kg/día	% de Inhibición media de P que salía a la orina/P consumido	prueba t
14	105	12	***
15	104	9	**

\* P <0,05 frente a control; \*\* P <0,01 versus control; \*\*\* P <0,001 versus control

40 Ejemplo 29

Estabilidad de los compuestos en fluido gástrico e intestinal Simulado

Los compuestos de ensayo se incubaron a 1-20 mM en fluido gástrico simulado (SGF; solución USP estándar con 3

mg/ml de pepsina) o fluido intestinal simulado (SIF; solución USP estándar con 3 mg/ml de pancreatina) durante 3 horas o 6 horas. Se utilizaron HPLC-UV o HPLC-MS para determinar los niveles de compuestos de ensayo utilizando el % de área del pico. Los resultados (Tabla 5) fueron referidos como el porcentaje de compuesto de ensayo que queda después de la incubación en una condición dada con respecto al compuesto de ensayo presente a t = 0 en la misma condición.

Tabla 5

Porcentaje de compuesto restante en los fluidos gástricos e intestinales simulados			
Ejemplo	Tiempo de incubación	% restante, SIF	% restante, SGF
26	6 hr	95	91
14	6 hr	72	93
25	6 hr	95	58
15	6 hr	97	100

## Ejemplo 30

Determinación de C<sub>max</sub> y AUC del Compuesto

Se alimentaron por sonda ratas Sprague-Dawley con el artículo de ensayo a una dosis nominal de 2,5 o 10 mg/kg y la sangre se recogió a 0,5, 1, 2 y 4 h. Se procesaron muestras de sangre a plasma utilizando K<sub>2</sub>EDTA como anticoagulante. Las muestras de plasma se trataron con acetonitrilo que contenía un patrón interno, las proteínas precipitadas se separaron por centrifugación. Los sobrenadantes se analizaron mediante LC-MS/MS y las concentraciones de compuesto se determinaron mediante interpolación a partir de una curva patrón preparada en plasma. La Tabla 6 ilustra los datos de la elaboración de perfiles farmacocinético de compuestos de los ejemplos seleccionados. Todos los compuestos se dosificaron por vía oral a la dosificación mostrada, y se determinaron los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 6

Perfiles farmacocinéticos de los compuestos de los ejemplos seleccionados				
Ejemplo	Dosis oral real (mg/kg)	LLOQ (ng/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC (ng x hr/mL)
26	9,3	0,5	3	<3,0
14	10	5	487	788
25	9,7	0,5	3	<3,0
15	11	0,5	10	11
18	7,6	5,0	1821	6050
18	1,9	0,5	678	2127
11	10	1	5	9,8
7	8,7	5	393	467,2

LLOQ = Límite inferior de cuantificación

## Ejemplo 31

## Recuperación fecal de compuestos administrados por vía oral

La determinación cuantitativa del nivel de compuesto de ensayo en las heces después de la administración por sonda oral se realizó utilizando el mismo conjunto de animales utilizado para determinar la concentración de compuesto de ensayo en plasma (Ejemplo 30). Los animales se mantuvieron en jaulas metabólicas y las heces se recogieron desde el momento de la dosificación hasta 48 hr después de la dosificación. Tras la recogida, las heces se secaron por liofilización y se molieron hasta un polvo visualmente homogéneo. Las muestras por duplicado de las heces molidas de cada animal se pesaron y se extrajeron utilizando disolvente orgánico. Las muestras extraídas se diluyeron a continuación en la fase móvil y los niveles de compuesto de ensayo se determinaron cuantitativamente mediante análisis LC-MS/MS como se describe en el "Ejemplo 30", excepto que la curva patrón se preparó en una matriz de heces. Las condiciones de extracción no han sido optimizadas para los compuestos individuales, y por lo tanto puede representar un nivel mínimo de recuperación.

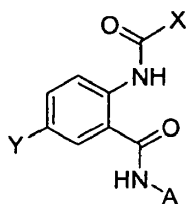
Tabla 7

Fracción del compuesto por vía oral administrada Recuperado en heces de 48 horas tras la administración	
Ejemplo	% Recuperado en las heces
26	9,5
14	6,6
25	17
15	17
18 *	60
18 **	12
11	47
7	9,5

\* Dosificado a 7,6 mg/kg (véase el ejemplo 30)  
\*\* Dosificado a 1,9 mg/kg (véase el ejemplo 30)

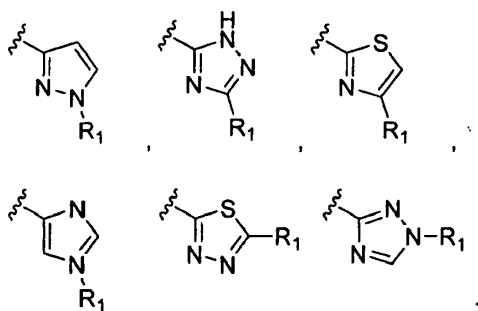
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente estructura (I):



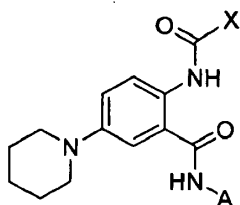
5 (I)  
o un estereoisómero, profármaco o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en donde:

A es:



10 X es arilo sustituido o heteroarilo sustituido;  
Y es halógeno, alquilamino opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, tioalquilo  
opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo  
opcionalmente sustituido, -O(cicloalquilo opcionalmente sustituido), -O(heterociclilo opcionalmente  
15 sustituido) o -O(arilo opcionalmente sustituido); y  
R<sub>1</sub> es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido,  
en donde el profármaco se selecciona entre derivados acetato, formiato y benzoato de derivados alcohol o  
amida de grupos funcionales amina.

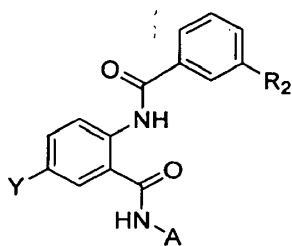
20 2. Un compuesto de la reivindicación 1, en donde Y es halógeno, preferiblemente cloro, alquilamino, preferiblemente  
dietilamino; alcoxi; -O(Cicloalquilo) o heterociclilo, preferiblemente 1-piperidinilo y el compuesto tiene la estructura:



25 3. Un compuesto de las reivindicaciones 1 ó 2, en donde X es -ZR<sub>2</sub>, y en donde Z es arilo o heteroarilo y R<sub>2</sub> es un  
sustituyente que no es hidrógeno.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, en donde Z es arilo, preferiblemente fenilo.

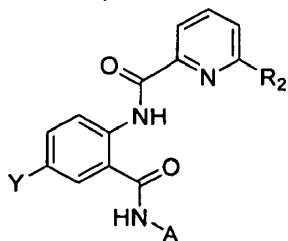
30 5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto tiene la estructura:



6. Un compuesto de la reivindicación 3, en donde Z es heteroarilo, preferiblemente piridinilo.

5

7. El compuesto de la reivindicación 6, en donde el compuesto tiene la estructura:



8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7 en donde R<sub>2</sub> es:

- 10
- (a) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)C(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>3</sub>,
  - (b) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)NR<sub>6</sub>R<sub>3</sub>,
  - (c) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)C(=O)OR<sub>4</sub>,
  - (d) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)OR<sub>4</sub>,
  - (e) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)R<sub>5</sub>,
  - (f) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>R<sub>5</sub>,
  - (g) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>NR<sub>6</sub>R<sub>3</sub>,
  - (h) -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>0-2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>R<sub>4</sub>,
  - (i) -CH<sub>2</sub>NR<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>R<sub>4</sub>,
  - (j) -C(=O)NR<sub>6</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)C(=O)NR<sub>6</sub>R<sub>3</sub>,
  - (k) -C(=O)NR<sub>6</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)NR<sub>6</sub>R<sub>3</sub>,
  - (l) -C(=O)NR<sub>6</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)C(=O)OR<sub>4</sub>,
  - (m) -C(=O)NR<sub>6</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)OR<sub>4</sub>,
  - (n) -C(=O)NR<sub>6</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido)R<sub>5</sub>O
  - (o) -C(=O)NR<sub>6</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>x</sub>R<sub>4</sub>;

15

20

25 en donde

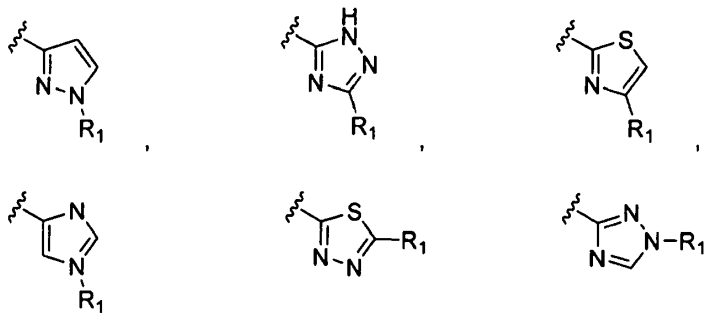
R<sub>3</sub> es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 R<sub>5</sub> es arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; y x es un número entero de 2 a 10.

9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde A es:



10. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R<sub>1</sub> es arilo opcionalmente sustituido, preferiblemente fenilo, o fenilo sustituido, en particular trifluorometilfenilo.



- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un estereoisómero, sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables, en donde el profármaco se selecciona entre derivados acetato, formiato y benzoato de derivados de alcohol o amida de grupos funcionales amina.
12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente uno o más agentes biológicamente activos.
- 10 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el agente biológicamente activo adicional se selecciona entre vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), vitamina D activa (calcitriol) y análogos de vitamina D activa (por ejemplo doxercalciferol, paricalcitol).
- 15 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde el agente biológicamente activo adicional es un quelante de fosfato, y el compuesto no interfiere con el quelante de fosfato.
- 20 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en donde el quelante de fosfato se selecciona del grupo que consiste en Renvela, Renagel, Fosrenol, carbonato de calcio, acetato de calcio (p. ej. Phoslo), MCI-196, Zerenex™, Fermagate, APS1585, SBR-759 y PA-21.
- 25 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde el compuesto es sustancialmente activo como un inhibidor del cotransporte de Na/fosfato y el cotransporte de Na/fosfato está mediado por NaPi2b.
17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en la inhibición de transporte de fosfato en un mamífero.
- 30 18. El compuesto para uso de la reivindicación 17, para su uso en la inhibición de la absorción de fosfato mediada por sodio o para uso en:
- (a) el tratamiento de la hiperfosfatemia;
  - (b) el tratamiento de una enfermedad renal, preferiblemente enfermedad renal crónica o enfermedad renal terminal;
  - (c) retrasar el tiempo de la diálisis;
  - (d) atenuar la calcificación vascular localizada en la íntima;
  - (e) reducir el efecto hiperfosfatémico de la vitamina D activa;
  - (f) reducir los niveles de FGF23;
  - (g) atenuar el hiperparatiroidismo;
  - (h) mejorar la disfunción endotelial inducida por fosfato sérico postprandial;
  - (i) reducir el fósforo en la orina;
  - (j) normalizar los niveles de fósforo en suero;
  - (k) tratar la proteinuria; y
  - (l) reducir las concentraciones o niveles de PTH y fosfato en suero.
- 40 19. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10 o una composición farmacéutica de la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de la hiperfosfatemia en un mamífero que lo necesite.