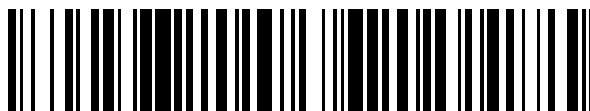


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 588 752**

51 Int. Cl.:

**C07D 217/22** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.03.2012 PCT/JP2012/057412**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12124825**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2012 E 12712777 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2686302**

54 Título: **Compuestos de sulfonamida que tienen actividad antagónica de TRPM8**

30 Prioridad:

**16.03.2011 US 201161453396 P**

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

**04.11.2016**

73 Titular/es:

**mitsubishi tanabe pharma corporation  
(100.0%)  
3-2-10, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi  
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**TSUZUKI, YASUYUKI;  
SAWAMOTO, DAISUKE;  
SAKAMOTO, TOSHIAKI;  
KATO, TAKU;  
NIWA, YASUKI y  
AWAI, NOBUMASA**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 588 752 T3

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

## DESCRIPCIÓN

**Compuestos de sulfonamida que tienen actividad antagonista de TRPM8**5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a compuestos de sulfonamida novedosos que tienen actividad antagonista de TRPM8 que son útiles como medicamento.

10 **Técnica anterior**

Los canales de potencial transitorio del receptor (TRP) son canales catiónicos no selectivos que son activados por una variedad de estímulos físicos (p. ej., temperatura, osmolaridad, mecánicos) y químicos. Un subgrupo de la superfamilia de canales TRP es el termosensible, activándose cada canal a lo largo de un intervalo de temperatura discreto, que abarca cumulativamente del frío nocivo al calor nocivo. El TRP de tipo melastatina 8 (TRPM8) pertenece al subgrupo de melastatina de la superfamilia de canales de TRP. TRPM8 es sensible a la temperatura fría y a mentol, y por lo tanto también se denomina receptor 1 sensible al frío y al mentol (CMR-1) (p. ej., Documento No de Patente 1). Se sabe que TRPM8 es estimulado por temperaturas de frías a calientes (8 a 28°C) así como por sustancias químicas tales como el mentol y la ilicina.

20 El TRPM8 se localiza en las neuronas nociceptivas primarias (fibras A-δ y C) y también es modulado por señales de segundo mensajero mediadas por inflamación (p. ej., Documento No de Patente 2 y 3). La ubicación de TRPM8 tanto en fibras A-δ como C puede proporcionar una base para la sensibilidad al frío anormal en condiciones patológicas en las que resultan alteradas estas neuronas, dando como resultado dolor, con frecuencia con naturaleza de quemadura. La inmunotinción de TRPM8 en vías aferentes primarias aumentó en ratas con lesión de constricción crónica (CCI), un modelo de dolor neuropático que manifiesta alodinia por frío en los miembros traseros (p. ej., Documento No de Patente 4). La expresión de TRPM8 en vías aferentes primarias aumentó en el modelo de alodinia por frío inducida por oxaliplatino en ratones (p. ej., Documento No de Patente 5).

30 La intolerancia al frío y las sensaciones paradójicas de quemadura inducidas por sustancias químicas o síntomas paralelos próximos al enfriamiento térmico se observan en una amplia gama de trastornos clínicos y por tanto proporcionan un firme fundamento para el desarrollo de moduladores de TRPM8 como agentes antihiperálgicos o antialodínicos novedosos. También se sabe que TRPM8 se expresa en el cerebro, pulmón, vejiga, tracto gastrointestinal, vasos sanguíneos, próstata y células del sistema inmunológico, proporcionando de ese modo la posibilidad de modulación terapéutica en una amplia gama de dolencias.

35 Los compuestos de *N*-benzotiofenilsulfonamida (p. ej., Documento de Patente 1), los compuestos de *N*-benzimidazolilsulfonamida (p. ej., Documento de Patente 2), los compuestos de *N*-fenilsulfonamida, los compuestos de *N*-piridilsulfonamida (p. ej., Documento de Patente 3), etc. han sido conocidos como moduladores de TRPM8. Sin embargo, nunca se ha informado de que un compuesto en donde el compuesto tiene un heterociclo aromático bicíclico que comprende piridina condensada con benceno o piridina condensada con heterociclo aromático monocíclico y el heterociclo aromático bicíclico se une a un radical sulfonilamino tenga actividad antagonista de TRPM8.

45 [Documento de Patente 1] folleto del documento WO 2009/012430  
[Documento de Patente 2] folleto del documento WO 2010/144680  
[Documento de Patente 3] folleto del documento WO 2010/125831

50 [Documento No de Patente 1] D. D. McKemy, y otras dos personas, "Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation", *Nature*, 2002, Vol. 416, Núm. 6876, págs. 52-58

[Documento No de Patente 2] J. Abe, y otras cuatro personas, "Ca<sup>2+</sup>-dependent PKC activation mediates menthol-induced desensitization of transient receptor potential M8", *Neuroscience Letters*, 2006, Vol. 397, Núm. 1-2, págs. 140-144

[Documento No de Patente 3] L. S. Premkumar, y otras cuatro personas, "Downregulation of Transient Receptor Potential Melastatin 8 by Protein Kinase C-Mediated Dephosphorylation", *The Journal of Neuroscience*, 2005, Vol. 25, Núm. 49, págs. 11322-11329

[Documento No de Patente 4] H. Xing, y otras cuatro personas, "TRPM8 Mechanism of Cold Allodynia after Chronic Nerve Injury", *The Journal of Neuroscience*, 2007, Vol. 27, Núm. 50, págs. 13680-13690

60 [Documento No de Patente 5] P. Gauchan, y otras tres personas, "Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice", *Neuroscience Letters*, 2009, Vol. 458, Núm. 2, págs. 93-95

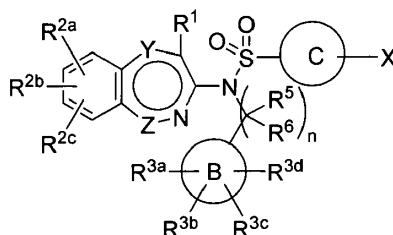
**Compendio de la invención**

**Problemas a resolver por la invención**

- 5 El propósito de la presente invención es proporcionar compuestos de sulfonamida novedosos que tengan actividad antagónica de TRPM8 que sean útiles como medicamento.

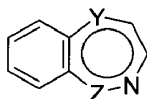
**Medios de resolver los problemas**

- 10 La presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula:



en donde

15



es heterociclo aromático bicíclico que consiste en piridina condensada con benceno, uno de Y y Z es CR<sup>2d</sup>, y el otro es un enlace químico

20

el Anillo B es (a) hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 11 carbonos como átomos anulares; (b) hidrocarburo alicíclico monocíclico o bicíclico con 3 a 12 carbonos como átomos anulares; (c) heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno; o (d) heterociclo no aromático monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, el Anillo C es (a) benceno; o (b) heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno,

25

R<sup>1</sup> es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno e hidroxilo; (e) fenilo que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (f) halógeno; o (g) nitrilo,

30

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno; (e) fenilo que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (f) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (g) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (h) halógeno; o (i) nitrilo,

40

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en los que el cicloalquilo y el halogenocicloalquilo pueden estar cada uno sustituidos opcionalmente de manera independiente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (en los que el fenilo, el grupo heterocíclico

50

aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar cada uno sustituidos opcionalmente de manera independiente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno), halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno e hidroxilo; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en los que el cicloalquilo y el halogenocicloalquilo pueden estar cada uno sustituidos opcionalmente de manera independiente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (en los que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar cada uno sustituidos opcionalmente de manera independiente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno), halógeno e hidroxilo; (e) cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno e hidroxilo; (f) fenilo que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>halógenooalkoxi y halógeno; (g) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (h) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (i) fenoxi que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (j) halógeno; o (k) hidroxilo, o dos grupos sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> se combinan entre sí para formar oxo, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (c) halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (d) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o (e) halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el átomo de carbono adyacente para formar un hidrocarburo alicíclico monocíclico de 3 a 7 miembros, n es 0, 1 o 2, X es (a) carboxi; (b) alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo; (c) hidroxilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (d) aminocarbonilo en donde un átomo de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y nitrilo; o (e) alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 halógenos; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

### Efecto de la invención

Un compuesto de la fórmula anterior muestra excelentes efectos inhibidores sobre el comportamiento inducido por agonistas de TRPM8 así como excelente actividad antagónica de TRPM8, Por lo tanto, dichos compuestos son útiles como medicamento para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades que implican TRPM8 (p. ej., dolor crónico tal como dolor neuropático (preferiblemente, dolor neuropático causado por alodinia por frío o neuropatía diabética)).

### Descripción de las realizaciones

Cada definición de cada término utilizado en la presente memoria es la siguiente.

El término "alquilo" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 carbonos, e incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *t*-butilo, isobutilo, y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, preferiblemente una cadena hidrocarbonada saturada de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 carbonos.

El término "alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 carbonos que contiene un doble enlace carbono-carbono, e incluye vinilo, propenilo, butenilo, y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, preferiblemente una cadena hidrocarbonada insaturada de cadena lineal o ramificada con 2 a 4 carbonos.

El término "cicloalquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado alicíclico con 3 a 7 carbonos, e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferiblemente un hidrocarburo saturado alicíclico con 3 a 6 carbonos.

El término "cicloalqueno" se refiere a un hidrocarburo insaturado alicíclico con 3 a 7 carbonos que contiene un doble enlace carbono-carbono, e incluye ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo, preferiblemente un hidrocarburo insaturado alicíclico con 3 a 6 carbonos.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, preferiblemente cloro y flúor.

5 El término "alcoxi" se refiere a un grupo en donde el átomo de oxígeno se une al alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 carbonos, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *t*-butoxi, isobutoxi, y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, preferiblemente un grupo en donde el átomo de oxígeno se une a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 carbonos.

10 El término "cicloalcoxi" se refiere a un grupo en donde el átomo de oxígeno se une al cicloalquilo con 3 a 7 carbonos, e incluye ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi o ciclohexoxi, preferiblemente un grupo en donde el átomo de oxígeno se une a un hidrocarburo saturado alicíclico con 3 a 6 carbonos.

15 El término "alcanoilo" se refiere a un grupo en donde el alquilo se une a carbonilo, e incluye acetilo, propanoilo, butirilo, pentanoilo y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, preferiblemente un grupo en donde una cadena hidrocarbonada saturada de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 carbonos se une a carbonilo.

Los términos "halogenoalquilo", "halogenoalcoxi" y "halogenocicloalquilo" se refieren a los alquilo, alcoxi y cicloalquilo que están sustituidos con 1 a 7 átomos de halógeno, respectivamente.

20 El término "hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico" se refiere a hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 11 carbonos como átomos anulares, e incluye hidrocarburos aromáticos monocíclicos tales como benceno; e hidrocarburos aromáticos bicíclicos con 9 a 11 carbonos como átomos anulares tales como naftaleno, tetrahidronaftaleno, indeno, indano o azuleno.

25 El término "hidrocarburo alicíclico monocíclico" se refiere a un hidrocarburo alicíclico monocíclico con 3 a 7 carbonos como átomos anulares, e incluye ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano o ciclohexeno, preferiblemente un hidrocarburo alicíclico monocíclico con 3 a 6 carbonos como átomos anulares.

30 El término "hidrocarburo alicíclico monocíclico o bicíclico" se refiere a un hidrocarburo alicíclico monocíclico o bicíclico con 3 a 12 carbonos como átomos anulares, e incluye un hidrocarburo alicíclico monocíclico con 3 a 7 carbonos como átomos anulares tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclopenteno, ciclohexano o ciclohexeno; hidrocarburo alicíclico bicíclico con 8 a 12 carbonos como átomos anulares tales como biciclooctano, biciclononano, biciclononeno, biciclododecano, biciclododeceno, espiro-octano, espiro-nonano, espiro-decano o espiro-undecano.

35 El término "heterociclo aromático monocíclico" se refiere a heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, e incluye pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, isooxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina o piridazina.

40 El término "heterociclo aromático monocíclico o bicíclico" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, e incluye heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros tales como pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, tiadiazol, piridina, pirimidina o piridazina; un heterociclo aromático bicíclico de 8 a 11 miembros tal como indol, indolina, isoindolina, indazol, benzofurano, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, benzotiofeno, dihidrobenzotiofeno, dihidroisobenzotiofeno, benzoxazol, dihidrobenzoxazol, benzotiazol, dihidrobenzotiazol, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, naftiridina, tetrahidronaftiridina, quinoxalina, tetrahidroquinoxalina o quinazolina.

50 El término "heterociclo no aromático monocíclico o bicíclico" se refiere a un heterociclo no aromático monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, e incluye heterociclo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros tal como pirrolidina, piperidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, dihidroisoxazol y morfolina; heterociclo no aromático bicíclico de 8 a 12 miembros tal como octahidroindolina, octahidrobenzofurano, octahidrobenzotiofeno, decahidroquinolina, decahidroisoquinolina, oxaaza-espiro-noneno, oxaaza-espiro-deceno, oxaaza-espiro-undeceno.

60 El término "grupo heterocíclico aromático monocíclico" se refiere a un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, e incluye pirrolilo, furilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, pirimidilo o piridazilo.

El término "grupo heterocíclico no aromático monocíclico" se refiere a grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, e incluye pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofano, dihidroisoxazolilo, morfolinilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, dihidroisobenzofuranilo, benzotiofanilo, dihidrobenzotiofanilo, dihidroisobenzotiofanilo, benzoxazolilo, dihidrobenzoxazolilo, benzotiazolilo, dihidrobenzotiazolilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, naftiridinilo, tetrahidronaftiridinilo, quinoxalinilo, tetrahidroquinoxalinilo o quinazolinilo.

tetrahidrotienilo, dihidroisoxazolilo y morfolilo.

Cada definición de cada símbolo en un compuesto de la presente invención se explica en detalle a continuación.

5 El "hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico" del Anillo B es preferiblemente benceno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, o indano.

El "hidrocarburo alicíclico monocíclico o bicíclico" del Anillo B es preferiblemente ciclopentano o ciclohexano.

10 El "heterociclo aromático monocíclico o bicíclico" del Anillo B es preferiblemente tiofeno, piridina, pirimidina, indol, indazol, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, quinolina o isoquinolina.

El "heterociclo no aromático monocíclico o bicíclico" del Anillo B es preferiblemente piperidina o oxaaza-espirodeceno.

15 El Anillo B es preferiblemente (a) un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico; o (b) un heterociclo aromático monocíclico o bicíclico, específicamente benceno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, indano, tiofeno, piridina, pirimidina, indol, indazol, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, quinolina o isoquinolina, más preferiblemente benceno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, indano, tiofeno, piridina, indol o benzotiofeno, concretamente benceno, naftaleno (concretamente, naftalen-2-ilo), tetrahidronaftaleno (concretamente, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-ilo), indano (concretamente, indan-1-ilo o indan-5-ilo), piridina (concretamente, piridin-2-ilo) o benzotiofeno (concretamente, benzotiofen-2-ilo).

25 El "heterociclo aromático monocíclico" del Anillo C es preferiblemente tiofeno o piridina.

El Anillo C es preferiblemente benceno, tiofeno o piridina, concretamente benceno.

30 El número de sustituyentes en el "alquilo opcionalmente sustituido" de  $R^1$  puede ser uno o más (por ejemplo, 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo cicloalquilo, alcoxi, halógeno, oxo e hidroxilo.

35 El número de sustituyentes en el "cicloalquilo opcionalmente sustituido" de  $R^1$  puede ser uno o más (por ejemplo, 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, alcoxi y halógeno.

El número de sustituyentes en el "alcoxi opcionalmente sustituido" de  $R^1$  puede ser uno o más (por ejemplo, 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo cicloalquilo, alcoxi, halógeno e hidroxilo.

40 El número de sustituyentes en el "fenilo opcionalmente sustituido" de  $R^1$  puede ser uno o más (por ejemplo, 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi y halógeno.

45  $R^1$  es preferiblemente (a) hidrógeno; (b) alquilo opcionalmente sustituido; (c) cicloalquilo opcionalmente sustituido; (d) alcoxi opcionalmente sustituido; o (e) halógeno. El más preferible es (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ; (d) alcoxi  $C_1-C_6$ ; o (e) halógeno, y específicamente, es preferible hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, oxoetilo, hidroxietilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, cloro o bromo. Concretamente, es preferible (a) alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; (b) cicloalquilo  $C_3-C_7$ ; (c) alcoxi  $C_1-C_6$ ; o (d) halógeno, y específicamente, es preferible metilo, trifluorometilo, isopropilo, ciclopropilo o metoxi. El más preferible es metilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

55 El número de sustituyentes en el "alquilo opcionalmente sustituido" de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  o  $R^{2d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alcoxi, cicloalquilo, halógeno, oxo e hidroxilo.

El número de sustituyentes en el "cicloalquilo opcionalmente sustituido" de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  o  $R^{2d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, alcoxi y halógeno.

60 El número de sustituyentes en el "alcoxi opcionalmente sustituido" de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  o  $R^{2d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alcoxi, cicloalquilo y halógeno.

El número de sustituyentes en el "fenilo opcionalmente sustituido" de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  o  $R^{2d}$  puede ser cada uno uno o

más (por ejemplo, 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi y halógeno.

5 El número de sustituyentes en el "grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido" de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  o  $R^{2d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi y halógeno.

10 El número de sustituyentes en el "grupo heterocíclico no aromático monocíclico opcionalmente sustituido" de  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$  o  $R^{2d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi y halógeno.

15  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  y  $R^{2c}$  son cada uno independientemente y preferiblemente (a) hidrógeno; (b) alquilo opcionalmente sustituido; (c) cicloalquilo opcionalmente sustituido; o (d) halógeno. El más preferible es (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_1$ - $C_6$ ; (c) cicloalquilo  $C_3$ - $C_7$ ; o (d) halógeno, y específicamente, es preferible hidrógeno, metilo, ciclopropilo o cloro. Concretamente, es preferible hidrógeno.

20  $R^{2d}$  es preferiblemente (a) hidrógeno; (b) alquilo opcionalmente sustituido; (c) cicloalquilo opcionalmente sustituido; (d) alcoxi opcionalmente sustituido; (e) fenilo opcionalmente sustituido; (f) grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido; (g) grupo heterocíclico no aromático monocíclico opcionalmente sustituido; o (h) halógeno. El más preferible es (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_1$ - $C_6$  que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , halógeno e hidroxilo; (c) cicloalquilo  $C_3$ - $C_7$ ; (d) alcoxi  $C_1$ - $C_6$ ; (e) fenilo; (f) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros; (g) grupo heterocíclico no aromático monocíclico; o (h) halógeno, y específicamente, es preferible hidrógeno, metilo, trifluorometilo, metoximetilo, etilo, hidroxietilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, fenilo, piridilo, pirrolidilo, flúor, cloro o bromo. Concretamente, es preferible (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_1$ - $C_6$ ; (c) cicloalquilo  $C_3$ - $C_7$ ; o (d) alcoxi  $C_1$ - $C_6$ , y específicamente, es preferible hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclopentilo, metoxi o etoxi. El más preferible es hidrógeno, isopropilo o ciclopropilo.

35 El número de sustituyentes en el "alquilo opcionalmente sustituido" de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo cicloalquilo, halogenocicloalquilo (en los que el cicloalquilo y el halogenocicloalquilo pueden estar cada uno independientemente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo y halogenoalquilo), alcoxi, halogenoalcoxi, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico, grupo heterocíclico no aromático monocíclico (en los que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar cada uno independientemente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi y halógeno), halógeno, oxo e hidroxilo.

40 El número de sustituyentes en el "cicloalquilo opcionalmente sustituido" de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, halógeno e hidroxilo.

45 El número de sustituyentes en el "alcoxi opcionalmente sustituido" de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo cicloalquilo, halogenocicloalquilo (en los que el cicloalquilo y el halogenocicloalquilo pueden estar cada uno independientemente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo y halogenoalquilo), alcoxi, halogenoalcoxi, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico, grupo heterocíclico no aromático monocíclico (en los que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar cada uno independientemente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi y halógeno), halógeno e hidroxilo.

50 El número de sustituyentes en el "cicloalcoxi opcionalmente sustituido" de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, halogenoalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi, halógeno e hidroxilo.

55 El número de sustituyentes en el "fenilo opcionalmente sustituido" de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi y halógeno.

El número de sustituyentes en el "grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido" de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi y halógeno.

El número de sustituyentes en el "grupo heterocíclico no aromático monocíclico opcionalmente sustituido" de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi y halógeno.

El número de sustituyentes en el "fenoxi opcionalmente sustituido" de  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  puede ser cada uno uno o más (por ejemplo, 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, halogenoalquilo, cicloalquilo, halogenocicloalquilo, alcoxi, halogenoalcoxi y halógeno.

$R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  son cada uno independientemente y preferiblemente (a) hidrógeno; (b) alquilo opcionalmente sustituido; (c) cicloalquilo opcionalmente sustituido; (d) alcoxi opcionalmente sustituido; (e) cicloalcoxi opcionalmente sustituido; (f) fenilo opcionalmente sustituido; (g) grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido; (h) fenoxi opcionalmente sustituido; (i) halógeno; o (j) hidroxilo. El más preferible es (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo  $C_3-C_7$  (en donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo  $C_1-C_6$  y halogenoalquilo  $C_1-C_6$ ), alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$ , halógeno e hidroxilo; (c) cicloalquilo  $C_3-C_7$  que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$  y halógeno; (d) alcoxi  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$  y halógeno; (e) cicloalcoxi  $C_3-C_7$ ; (f) fenilo que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 halógenos; (g) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros; (h) fenoxi; (i) halógeno; o (j) hidroxilo, y concretamente, es preferible (a) hidrógeno; (b) alquilo  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo  $C_3-C_7$  (en donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo  $C_1-C_6$  y halogenoalquilo  $C_1-C_6$ ), alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$  y halógeno; (c) cicloalquilo  $C_3-C_7$  que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$  y halógeno; (d) alcoxi  $C_1-C_6$  que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo  $C_3-C_7$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , halogenoalcoxi  $C_1-C_6$  y halógeno; o (e) halógeno.

$R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente y preferiblemente hidrógeno o alquilo, concretamente hidrógeno.

$n$  es preferiblemente 0 o 1,

El número de sustituyentes en el "aminocarbonilo opcionalmente sustituido" de  $X$  puede ser uno. En cuanto a tal sustituyente, se pueden mencionar por ejemplo alquilo, alcoxi y nitrilo.

El número de sustituyentes en el "alcanoilo opcionalmente sustituido" de  $X$  puede ser uno o más (por ejemplo, 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se puede mencionar por ejemplo halógeno.

$X$  es preferiblemente (a) carboxi; (b) alcoxi( $C_1-C_6$ )carbonilo; (c) hidroxilo-alquilo  $C_1-C_6$ ; (d) aminocarbonilo en donde un átomo de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  y nitrilo; (e) alcanoilo  $C_2-C_7$  que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 halógenos. Concretamente es preferible (a) carboxi o (b) aminocarbonilo en donde un átomo de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado entre alquilo  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$  y nitrilo, y específicamente es preferible carboxi.

La sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención incluye sal de metal alcalino de litio, sodio, potasio, etc.; una sal de metal del grupo II de calcio, magnesio, etc.; una sal con cinc o aluminio; una sal con amina tal como amoníaco, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, *t*-butilamina, *t*-octilamina, tris(hidroximetil)aminometano, *N*-metil-glucosamina, trietanolamina, dehidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; una sal con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico; o una sal con un aminoácido tal como ácido aspártico, ácido glutámico.

La sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención incluye una sal intramolecular, un hidrato, y un solvato del mismo.



El término "profármaco" se refiere a un compuesto que es convertido en el organismo en una forma activada que tiene efectos farmacológicos, por ejemplo mediante hidrólisis en la sangre. Los ejemplos del profármaco farmacéuticamente aceptable se describen en la bibliografía [T. Higuchi y V. Stella, Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, "Bioreversible Carriers en Drug Design", editado por Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, A. C. S. Symposium Series, Vol. 14, (1987); y D. Fleisher, R. Bong y B. H. Stewart, "Improved oral drug delivery: Solubility limitations overcome by the use of prodrugs", Advanced Drug Delivery Reviews (1996) 19(2): 115-130].

El compuesto de la presente invención puede tener opcionalmente uno o más átomos de carbono asimétricos que están contenidos en uno cualquiera de los grupos sustituyentes. Un compuesto de la presente invención puede existir en forma de enantiómero o diastereómero o una mezcla de los mismos. El compuesto de la presente invención abarca una mezcla de estereoisómeros, o isómeros puros o sustancialmente puros. Un compuesto de la presente invención que se obtiene en forma de diastereómero o enantiómero se puede separar mediante un método convencional conocido en la técnica, por ejemplo cromatografía o cristalización fraccionada.

En una realización preferible de la presente invención, R<sup>1</sup> es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno e hidroxilo; (e) fenilo que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (f) halógeno; o (g) nitrilo,

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno; (e) fenilo que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (f) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (g) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (h) halógeno; o (i) nitrilo,

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en los que el cicloalquilo y el halogenocicloalquilo pueden estar cada uno independientemente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (en los que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar cada uno independientemente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno), halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno e hidroxilo; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en los que el cicloalquilo y el halogenocicloalquilo pueden estar cada uno independientemente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (en los que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar cada uno independientemente y opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno), halógeno e hidroxilo; (e) cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno e hidroxilo; (f) fenilo que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (g) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (h) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (i) fenoxi que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (j) halógeno; o (k) hidroxilo o dos grupos sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> se combinan entre sí para formar oxo,

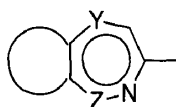
R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (c) halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (d) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o (e) halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el átomo de carbono adyacente para formar un hidrocarburo monocíclico alicíclico de 3 a 7 miembros,

X es (a) carboxi; (b) alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo; (c) hidroxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (d) aminocarbonilo en donde un átomo de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y nitrilo; o (e) alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 halógenos.

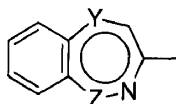
En una realización preferible de la presente invención, el Anillo C es benceno, y X es carboxi y se une al anillo C en la posición 4 al radical aminosulfonilo.

En otra realización preferible de la presente invención, el Anillo B es (a) hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico; o (b) heterociclo aromático monocíclico o bicíclico, y n es 0 o 1, Más preferiblemente, el Anillo B es benceno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, indano, piridina, indol, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, o benzotiofeno, concretamente benceno, naftaleno (concretamente, naftalen-2-ilo), tetrahidronaftaleno (concretamente, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-ilo), indano (concretamente, indan-1-ilo o indan-5-ilo), piridina (concretamente, piridin-2-ilo) o benzotiofeno (concretamente, benzotiofen-2-ilo).

En esta realización, una estructura parcial preferible de fórmula:



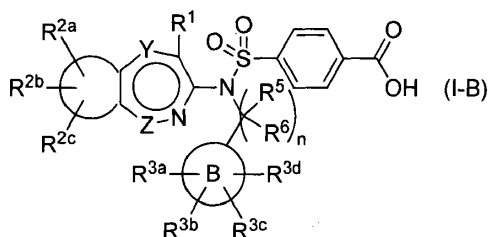
es preferiblemente un grupo de fórmula:



en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

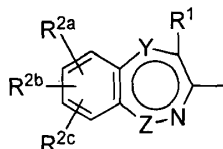
En otra realización preferible de la presente invención, el Anillo C es benceno, y X es carboxi y se une al anillo C en la posición 4 al radical aminosulfonilo.

En otra realización preferible de la presente invención, el compuesto de la presente invención se representa mediante la siguiente fórmula (I-B):



en donde son los mismos que se han definido anteriormente.

En otra realización preferible de la presente invención, el Anillo A, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> se representan mediante la siguiente fórmula:



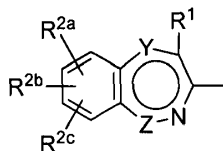
en donde son los mismos que se han definido anteriormente.

En otra realización preferible de la presente invención, el Anillo B es (a) hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico; o (b) heterociclo aromático monocíclico o bicíclico, y n es 0 o 1, Más preferiblemente, el Anillo B es benceno, naftaleno, tetrahidronaftaleno, indano, piridina, indol, dihidrobenzofurano, dihidroisobenzofurano, o benzotiofeno, concretamente benceno, naftaleno (concretamente, naftalen-2-ilo), tetrahidronaftaleno

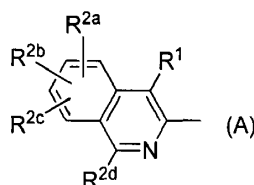
(concretamente, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-6-ilo), indano (concretamente, indan-1-ilo o indan-5-ilo), piridina (concretamente, piridin-2-ilo) o benzotiofeno (concretamente, benzotiofen-2-ilo).

En esta realización, una estructura parcial preferible de fórmula:

5



es un grupo de fórmula (A):

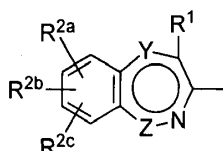


10

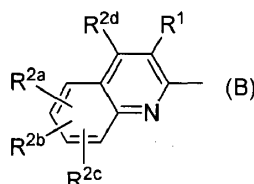
en donde son los mismos que se han definido anteriormente.

En otra realización preferible, una estructura parcial de fórmula:

15



es un grupo de fórmula (B):



20

en donde son los mismos que se han definido anteriormente.

En otra realización preferible de la presente invención, R<sup>1</sup> es (a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; (b) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; (c) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o (d) halógeno,

25

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> son hidrógeno,

R<sup>2d</sup> es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

30

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; o (e) halógeno,

35

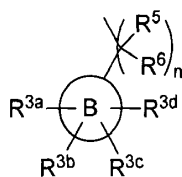
R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son hidrógeno,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno,

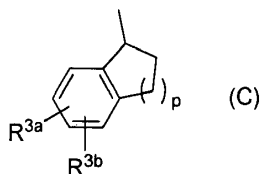
n es 1.

40

En otra realización preferible de la presente invención, una estructura parcial de fórmula:



es un grupo de formula (C):



5

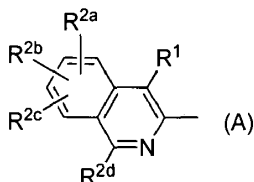
en donde p es 1 o 2, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente,  
 R<sup>1</sup> es (a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; (b) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; (c) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o (d) halógeno,  
 R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> son hidrógeno,  
 R<sup>2d</sup> es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; o (e) halógeno.

10

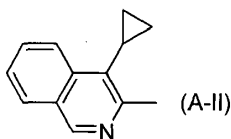
15

20

En otra realización preferible de la presente invención, una estructura parcial de fórmula (A):



25 es la siguiente estructura parcial de fórmula (A-I):



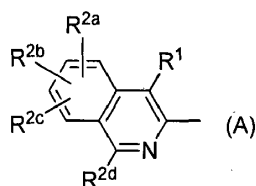
30

35

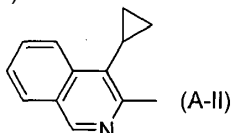
40

en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente,  
 el Anillo B es benceno o piridina (concretamente, piridin-2-ilo),  
 R<sup>1</sup> es metilo, trifluorometilo, isopropilo, ciclopropilo, o metoxi,  
 R<sup>2d</sup> es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente sustituido con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno,  
 R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son hidrógeno,  
 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno,  
 n es 1.

En esta realización, una estructura parcial preferible de fórmula (A):



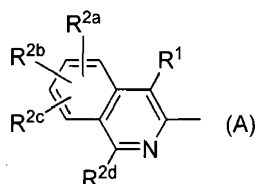
es la siguiente estructura parcial de fórmula (A-II):



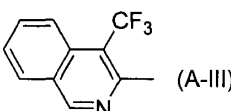
5 el Anillo B es benceno o piridina (concretamente, piridin-2-ilo),  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido  
 opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en donde el cicloalquilo puede estar  
 10 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar  
 sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno,  
 R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son hidrógeno,  
 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno,  
 n es 1.

15 En esta realización, más preferiblemente, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno; (c)  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno.

20 En otra realización preferible de la presente invención, una estructura parcial preferible de fórmula (A):



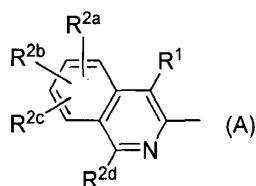
es la siguiente estructura parcial de fórmula (A-III):



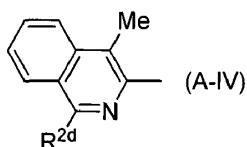
25 el Anillo B es benceno,  
 R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido  
 30 opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en donde el cicloalquilo puede estar  
 opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>),  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar  
 sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno,  
 R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son hidrógeno,  
 35 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno,  
 n es 1.

40 En esta realización, más preferiblemente, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-  
 C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno; (c)  
 alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno.

En otra realización preferible de la presente invención, una estructura parcial preferible de fórmula (A):



es la siguiente estructura parcial de fórmula (A-IV):



5

en donde Me es metilo, y el otro símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente,  
el Anillo B es benceno,

10

R<sup>2d</sup> es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>,

15

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno,

20

R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son hidrógeno,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno,

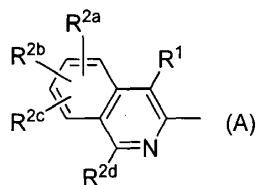
n es 1.

25

En esta realización, más preferiblemente, R<sup>2d</sup> es hidrógeno, isopropilo o ciclopropilo,  
R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno; (c) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno.

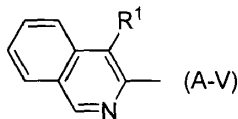
30

En otra realización preferible de la presente invención, una estructura parcial preferible de fórmula (A):



35

es la siguiente estructura parcial de fórmula (A-V):



40

en donde el símbolo es el mismo que se ha definido anteriormente,

el Anillo B es benceno,

R<sup>1</sup> es isopropilo o metoxi,

45

R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno,

50

R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son hidrógeno,

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno,

n es 1.

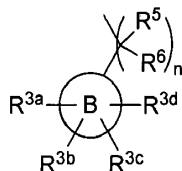
55

En esta realización, más preferiblemente, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-

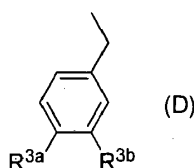
C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno; (c) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno.

En otra realización preferible de la presente invención, una estructura parcial preferible de fórmula:

5



es un grupo de fórmula (D):



10

en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno; (c) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno.

15

Un compuesto preferible de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en:

- ácido 4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)encil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((4-(1-etoxi-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)encil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((3-metilquinolin-2-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-fluoro-3-(trifluorometil)encil)(3-metilquinolin-2-il)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-t-butilencil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-(ciclopropilmetil)encil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-fluoro-3-(trifluorometil)encil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-metilisoquinolin-3-il)(2-naftilmetil)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((1-metoxi-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((4-cloroisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-metilisoquinolin-3-il)(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((2,3-dihidro-1H-inden-5-ilmetil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((1,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)metil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((1-benzotiofen-2-il)metil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((1,4-dimetilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil}benzoico; y  
 ácido 4-(((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metiletil)encil]amino)-sulfonil}benzoico; o  
 una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otro compuesto preferible de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en:

- ácido 4-(((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((1-metoxi-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((1-isopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]encil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-ciclopropilisquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]encil)(1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-(trifluorometoxi)encil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-ciclopropilisquinolin-3-il)[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]encil)(4-ciclopropilisquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil)(4-ciclopropilisquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-ciclopropilisquinolin-3-il)[5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]encil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]-amino)sulfonil}benzoico; y  
 ácido 4-(((4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]-amino)sulfonil}benzoico; o  
 una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50

El compuesto de la presente invención tiene una estructura novedosa en donde el heterociclo aromático bicíclico en el que la piridina está condensada con el benceno o la piridina está condensada con el heterociclo aromático monocíclico se une a un radical sulfonilamino, y muestra excelente actividad antagonista de TRPM8 en el ensayo de inhibición del flujo de inducido por mentol. El compuesto de la presente invención también muestra excelentes efectos inhibidores sobre las Sacudidas de Perro Mojado "Wet Dog Shakes" inducidas por el agonista de TRPM8 (p. ej., mentol o icilina) en ratas, por ejemplo.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención es útil para la prevención y el tratamiento de

- (a) dolor crónico: tal como dolor neuropático (por ejemplo alodinia por frío, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuralgia del trigémino, dolor post-ictus, dolor por lesión de la médula espinal, neuralgia, o dolor neuropático inducido por lesión nerviosa), dolor nociceptivo (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, dolor postoperatorio, o dolor miofascial), o dolor mixto (por ejemplo dolor por cáncer, síndrome de fibromialgia, o dolor dorsolumbar crónico);
- (b) cefalalgia: tal como migraña, o cefalea en racimos o por tensión;
- (c) enfermedad urológica: tal como actividad excesiva del detrusor, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, vejiga neurogénica, hiperreflexia del detrusor, hiperactividad del detrusor idiopática, inestabilidad del, cistitis intersticial, hiperplasia prostática benigna, prostatitis crónica, o síntomas del tracto urinario;
- (d) carcinoma: tal como cáncer de próstata, o cáncer de mama;
- (e) enfermedad respiratoria: tal como asma, EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), o hipertensión pulmonar;
- (f) enfermedad gastrointestinal: tal como síndrome del intestino irritable;
- (g) enfermedad psiquiátrica: tal como trastornos del estado de ánimo (por ejemplo depresión, o trastorno bipolar), o trastorno de ansiedad (por ejemplo ansiedad);
- (h) enfermedad neurológica: tal como enfermedad neurodegenerativa, o ictus; o
- (i) dermatosis: tal como prurito.

El compuesto de la presente invención es preferiblemente útil para la prevención y el tratamiento de dolor crónico o las enfermedades urológicas, concretamente el dolor crónico.

El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar oralmente o parenteralmente, y se pueden utilizar en forma de una formulación farmacéutica adecuada. La formulación farmacéutica adecuada para administración oral incluye una formulación sólida tal como comprimido, gránulo, cápsula, polvo, o una formulación líquida, suspensión, emulsión. La formulación farmacéutica adecuada para administración parenteral incluye supositorios; inyectables o infusiones intravenosas en las que se utilizan agua para inyectables, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa; y una formulación inhalante.

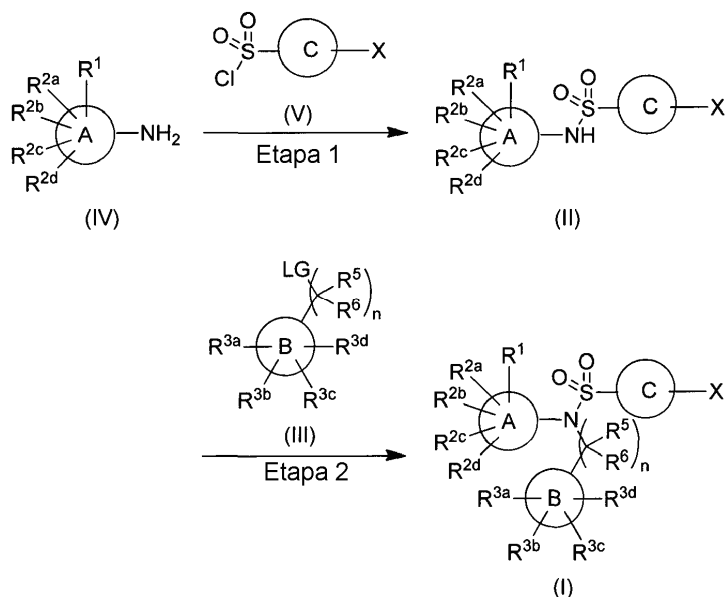
La composición farmacéutica en la presente memoria puede comprender de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) del ingrediente activo por dosis unitaria, por ejemplo por comprimido, cápsula, polvo, inyectable, supositorio, cucharilla, y se puede administrar a la dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día (preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, más preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día). La composición farmacéutica que comprende uno cualquiera de los compuestos definidos en la presente memoria y portadores farmacéuticamente aceptables en el método para tratar las enfermedades descritas en la presente memoria. La forma de dosificación puede comprender de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (preferiblemente, de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) del ingrediente activo, y se puede formar en formas adecuadas cualesquiera adecuadas para el modo de administración seleccionado. La dosis puede variar de acuerdo con las vías de administración, las necesidades de los sujetos, las gravedades de las afecciones que se vayan a tratar y los compuestos que se vayan a utilizar. La composición farmacéutica se puede administrar diariamente o periódicamente.

El compuesto (I) de la presente invención se puede preparar por medio de los métodos de los siguientes esquemas 1, 2 o 3, pero los métodos de preparación del Compuesto (I) no se limitan a los mismos.

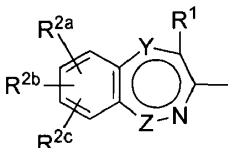
Se requiere y/o desea que los grupos sensibles o reactivos en la molécula de interés puedan ser protegidos durante cualquier procedimiento de preparación del compuesto de la presente invención. La protección se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales. Los grupos protectores y usos comunes de los mismos son descritos por T. W. Green, et al., en "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York, 2006, El grupo protector se puede eliminar en el procedimiento subsiguiente por medio de un método convencional.



Esquema 1:



en donde el Anillo A es



5

(En el esquema anterior, LG es un grupo eliminable e incluye halógeno tal como cloro, bromo, sulfonyloxi sustituido tal como p-toluenosulfonyloxi, metanosulfonyloxi y trifluorometilsulfonyloxi, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente).

10

El Compuesto (IV) se puede hacer reaccionar con el Compuesto (V) para proporcionar el Compuesto (II). El Compuesto resultante se puede hacer reaccionar con el Compuesto (III) para proporcionar el Compuesto (I).

Etapa 1:

15

El Compuesto (II) se puede preparar condensando el Compuesto (IV) con el Compuesto (V) en un disolvente en presencia de una base.

20

En la condensación se puede utilizar como disolvente preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como tolueno, hexano, xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano; un éster tal como acetato de etilo, acetato de butilo; una cetona tal como acetona, butanona; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y *N*-metilpirrolidona; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, y las siguientes amina se pueden utilizar también como disolvente. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. Un disolvente preferible en la reacción es una amina tal como piridina; o un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo.

25

Como base se puede utilizar cualquier base convencional, y los ejemplos de la base incluyen amiduros de metales alcalinos tales como diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio, bistrimetilsililamiduro de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio; fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de sodio, fosfato de potasio; aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, *N*-metilmorfolina, preferiblemente aminas tales como piridina.

30

La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura, temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 0°C a 120°C.

35

Cuando dos cantidades equimolares de compuesto de formula (V) se condensan con una cantidad equimolar de compuesto de formula (IV) en la reacción de condensación y se obtiene un compuesto sulfonimida, el compuesto sulfonimida puede ser tratado con fluoruro de tetrabutilamonio para proporcionar el correspondiente Compuesto (II).

Etapa 2:

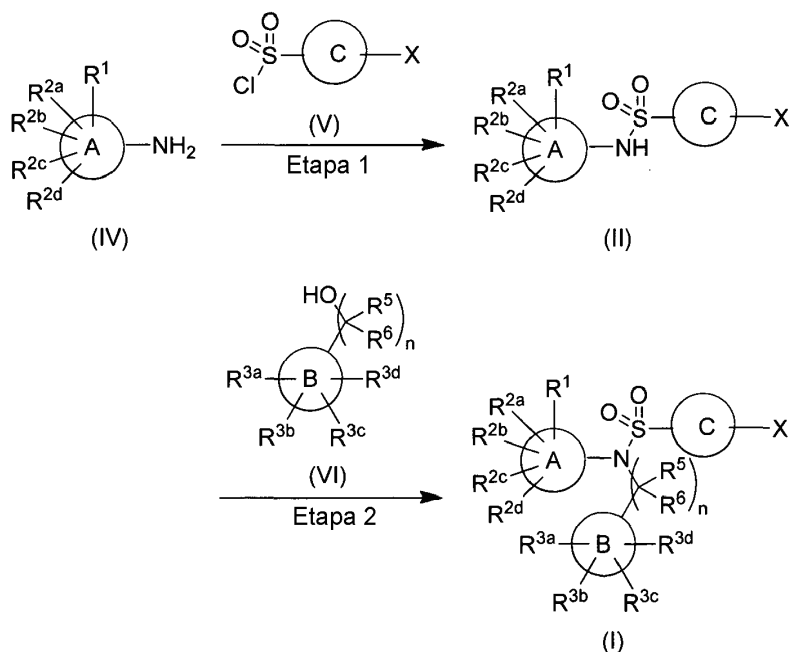
El Compuesto (I) se puede preparar condensando el Compuesto (II) con el Compuesto (III) en un disolvente en presencia de una base.

En la condensación, se puede utilizar como disolvente preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como tolueno, hexano, xileno; un éster tal como acetato de etilo, acetato de butilo; una cetona tal como acetona, butanona; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y *N*-metilpirrolidona; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido, y las siguientes amina se pueden utilizar también como disolvente. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. Un disolvente preferible en la reacción es amida tal como *N,N*-dimetilformamida.

Como base se puede utilizar cualquier base convencional, y los ejemplos de la base incluyen amiduros de metales alcalinos tales como diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio, bistrimetilsililamiduro de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio; fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de sodio, fosfato de potasio; aminas tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, *N*-metilmorfolina, preferiblemente carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio.

La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura, temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de -20°C a 80°C.

Esquema 2:



(En el esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente y en el esquema 1).

El Compuesto (IV) se puede hacer reaccionar con el Compuesto (V) para proporcionar el Compuesto (II). El Compuesto resultante se puede hacer reaccionar con el Compuesto (VI) para proporcionar el Compuesto (I).

Etapa 1:

El Compuesto (II) se puede preparar de acuerdo con el método del Esquema 1, Etapa 1.

**Etapa 2:**

El Compuesto (I) se puede preparar mediante reacción de Mitsunobu del Compuesto (II) con el Compuesto (VI) en un disolvente.

La reacción de Mitsunobu se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de fosfina y un compuesto azodicarboxilato.

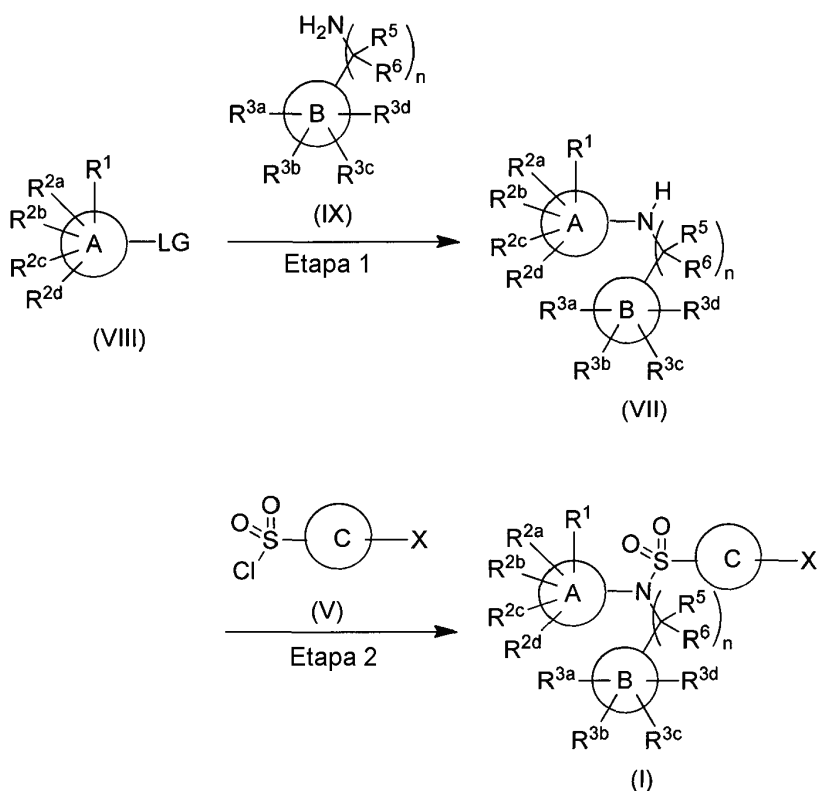
5 Los ejemplos de la fosfina incluyen trifenilfosfina, difenil-(2-piridil)fosfina, (4-dimetilaminofenil)difenilfosfina, isopropildifenilfosfina, dietilfenilfosfina, dicitclohexilfenilfosfina, tributilfosfina, tri-*t*-butilfosfina, triciclohexilfosfina. Los ejemplos del compuesto azodicarboxilato incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de dibutilo, azodicarbonildipiperazina, tetrametilazodicarboxamida. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de cianometilnetributilfosforano en lugar de fosfina y un compuesto azodicarboxilato.

10 Como disolvente, se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como tolueno, hexano, xileno; un éster tal como acetato de etilo, acetato de butilo; una cetona tal como acetona, butanona; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y *N*-metilpirrolidona; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. Un disolvente preferible en la reacción es un éter tal como tetrahidrofurano.

La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura, temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de -20°C a 80°C.

20

Esquema 3



(En el esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente y en los esquemas 1 y 2).

25 El Compuesto (VIII) se puede hacer reaccionar con el Compuesto (IX) para proporcionar el Compuesto (VII). El Compuesto resultante se puede hacer reaccionar con el Compuesto (V) para proporcionar el Compuesto (I).

Etapa 1:

30 El Compuesto (VII) se puede preparar condensando el Compuesto (VIII) con el Compuesto (IX) en un disolvente o sin disolvente en presencia de una base.

35 En la condensación, se puede utilizar como disolvente preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como tolueno, hexano, xileno; un éster tal como acetato de etilo, acetato de butilo; una cetona tal como acetona, butanona; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-

imidazolidinona y *N*-metilpirrolidona; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. En la reacción es preferible la ausencia de disolvente.

Como base se puede utilizar una base convencional, y los ejemplos de la base incluyen amiduros de metales alcalinos tales como diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio, bistrimetilsililamiduro de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio; fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de sodio, fosfato de potasio; aminos tales como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, *N*-metilmorfolina. Como base, también se pueden utilizar cantidades en exceso del Compuesto (IX). Una base preferible en la reacción es una cantidad en exceso del Compuesto (IX).

La reacción se puede llevar a cabo a alta temperatura, por ejemplo de 100°C a 250°C, y se puede llevar a cabo preferiblemente mediante irradiación de microondas.

#### Etapa 2:

El Compuesto (I) se puede preparar de acuerdo con el método del Esquema 1, Etapa 1,

Adicionalmente, se puede llevar a cabo una interconversión mediante un método convencional para el Compuesto (I) preparado en la preparación anterior, o para un compuesto intermedio obtenido mediante la preparación del Compuesto (I).

El Compuesto (I) en donde el Anillo B es indol y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar oxidando el Compuesto (I) en donde el Anillo B es indolina y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente. La reacción de oxidación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de un agente oxidante.

El agente oxidante incluye 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona. El disolvente se puede seleccionar entre cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo aromático tal como tolueno y xileno; un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados.

El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> o R<sup>3d</sup> es fenilo opcionalmente sustituido, y un compuesto intermedio del mismo (en adelante también puede ser referido como el compuesto que contiene opcionalmente fenilo sustituido) se puede preparar acoplando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup>, R<sup>2d</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> o R<sup>3d</sup> es halógeno (concretamente, bromo, yodo), y un compuesto intermedio del mismo (en adelante también puede ser referido como el compuesto que contiene halógeno), respectivamente, con Ar<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub> o un éster borato cíclico del mismo, Ar<sup>1</sup>BF<sub>3</sub>K o Ar<sup>1</sup>Sn(*n*-Bu)<sub>3</sub> (en donde Ar<sup>1</sup> es fenilo opcionalmente sustituido, y *n*-Bu es butilo), etc.

La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo mediante una reacción de acoplamiento de arilo convencional, por ejemplo acoplamiento de Suzuki (véanse, Suzuki et al., Synth. Commun. 11:513 (1981); Suzuki, Pure y Appl. Chem. 57:1749-1758 (1985); Suzuki et al., Chem. Rev. 95:2457-2483 (1995); Shieh et al., J. Org. Chem. 57:379-381 (1992); Martin et al., Acta Chemica Scandinavica 47:221-230 (1993); Wallace et al., Tetrahedron Lett. 43:6987-6990 (2002) y Molander et al., J. Org. Chem. 68:4302-4314 (2003)) y acoplamiento de Stille (véanse, Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 25:508-524 (1986) y Liebeskind et al., J. Org. Chem. 59:5905-5911 (1994)).

La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado con o sin un ligando, base y aditivo en presencia de catalizador de Pd.

Los ejemplos del catalizador de Pd incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano, aducto de cloroformo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y cloruro de paladio (II). Los ejemplos de la base incluyen carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio y hidrogenocarbonato de sodio; fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de potasio tribásico, fosfato de sodio e hidrogenofosfato de sodio; aminos tales como *N,N*-diisopropiletilamina; fluoruros de metales alcalinos tales como fluoruro de cesio y fluoruro de potasio; alcóxidos de metales alcalinos tales como *t*-butóxido de sodio, *t*-butóxido de potasio. Los ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, tri-*t*-butilfosfonio tetrafluoroborato, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2-(di-*tert*-butilfosfino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo, di(1-adamantil)butilfosfina. Los ejemplos del aditivo incluyen yoduro de cobre(I).

El disolvente se puede seleccionar entre cualquier disolvente que no afecte a la reacción de acoplamiento, y los

ejemplos del disolvente incluyen hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; éteres tales como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y *N*-metilpirrolidona; alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; agua. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados.

5 La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 20°C a 150°C.

10 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido o grupo heterocíclico no aromático monocíclico opcionalmente sustituido y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar acoplando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con  $Ar^2B(OH)_2$ ,  $Ar^2BF_3K$  o  $Ar^2Sn(n-Bu)_3$  (en donde  $Ar^2$  es grupo heterocíclico aromático monocíclico opcionalmente sustituido o grupo heterocíclico no aromático monocíclico opcionalmente sustituido, y *n*-Bu es el mismo que se ha definido anteriormente).

15 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la reacción de acoplamiento como en la preparación anterior del compuesto que contiene fenilo opcionalmente sustituido a partir del compuesto que contiene halógeno.

20 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es grupo heterocíclico no aromático monocíclico opcionalmente sustituido que comprende un átomo de nitrógeno como átomo anular y se une al Anillo A o al Anillo B a través del átomo de nitrógeno y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar acoplando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, al correspondiente grupo heterocíclico no aromático monocíclico en donde un átomo de nitrógeno está sustituido con hidrógeno.

25 Esta reacción se puede llevar a cabo mediante un método de aminación convencional, por ejemplo el método de aminación de Buchwald-Hartwig (véase, Yang, B. H.; Buchwald, S. L. J. *Organomet. Chem.* 576 (1999) 125-146).

30 Específicamente, éste se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la reacción de acoplamiento como en la preparación anterior del compuesto que contiene fenilo opcionalmente sustituido a partir del compuesto que contiene halógeno.

35 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo opcionalmente sustituido y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar mediante alquilación del Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.

40 La reacción de alquilación se puede llevar a cabo tratando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno o un compuesto intermedio del mismo con alquil litio (p. ej., butil litio), seguido del correspondiente halogenoalquilo (p. ej., yodoalquilo) en un disolvente apropiado (p. ej., éteres tales como tetrahidrofurano).

45 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es metilo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar acoplando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con borato de metilo o un éster borato cíclico del mismo, trimetilboroxina o metiltrifluorborato de potasio.

50 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la reacción de acoplamiento como en la preparación anterior del compuesto que contiene fenilo opcionalmente sustituido a partir del compuesto que contiene halógeno.

55 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar acoplando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con  $R^7B(OH)_2$  o  $R^7BF_3K$  (en donde  $R^7$  es alqueno  $C_2-C_6$  opcionalmente sustituido) para proporcionar un compuesto alquénico opcionalmente sustituido, seguido de hidrogenación.

60 La reacción de preparación del compuesto alquénico opcionalmente sustituido se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la reacción de acoplamiento como en la preparación anterior del compuesto que contiene fenilo opcionalmente sustituido a partir del compuesto que contiene halógeno.

La reacción de hidrogenación del compuesto alquénico opcionalmente sustituido se puede llevar a cabo bajo atmósfera de hidrógeno en un disolvente apropiado en presencia de un catalizador.

Los ejemplos del catalizador incluyen paladio sobre carbono, hidróxido de paladio, y óxido de platino.

El disolvente se puede seleccionar entre cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; un éster tal como acetato de etilo; un ácido carboxílico tal como ácido acético. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados.

La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 20°C a 80°C.

El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es ciclopropilmetilo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar acoplado el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con alil tributil estaño, seguido de ciclopropilación de dobles del alilo resultante.

La reacción de preparación del compuesto alílico se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la reacción de acoplamiento como en la preparación anterior del compuesto que contiene fenilo opcionalmente sustituido a partir del compuesto que contiene halógeno.

La reacción de ciclopropilación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de dihalogenometano y dietilcinc.

Los ejemplos del dihalogenometano incluyen cloroyodometano y diyodometano.

El disolvente se puede seleccionar entre cualquier disolvente que no afecte a la reacción de ciclopropilación, y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados.

La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 20°C a 80°C.

El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con oxo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar mediante *N*-metoxi-*N*-metilamidación del Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo que está sustituido con hidroxilo y oxo en el mismo átomo de carbono y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, seguido de alquilación o cicloalquilación de la amida resultante con  $R^8Li$  o  $R^8MgLG^1$  (en donde  $R^8$  es el alquilo correspondiente opcionalmente sustituido o el cicloalquilo correspondiente opcionalmente sustituido, y  $LG^1$  es halógeno).

La reacción de *N*-metoxi-*N*-metilamidación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o dicloroetano) con o sin *N*-hidroxibenzotriazol en presencia de amina (p. ej., *N*,*O*-dimetilhidroxiamina o hidrocloreto de *N*,*O*-dimetilhidroxiamina), un agente condensante (p. ej., una carbodiimida tal como hidrocloreto de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) y una base (p. ej., aminas tales como trietilamina).

La reacción de alquilación o cicloalquilación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., éteres tales como tetrahidrofurano o un hidrocarburo tal como hexano, o una mezcla de los mismos).

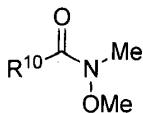
El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alcanilo opcionalmente sustituido y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar acoplado el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con  $R^9Sn(n-Bu)_3$  (en donde  $R^9$  es 1-alcoxi-1-alqueno-1-ilo, y *n*-Bu es butilo) para proporcionar un compuesto alquénileter, seguido de hidrólisis. La reacción de preparación del compuesto alquénileter se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la reacción de acoplamiento como en la preparación anterior del compuesto que contiene fenilo opcionalmente sustituido a partir del compuesto que contiene halógeno.

La hidrólisis se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., éteres tales como tetrahidrofurano; un éster tal como acetato de etilo; o agua, o una mezcla de los mismos) en presencia de ácido (p. ej., ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno).

Alternativamente, el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alcanilo opcionalmente sustituido y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar mediante alcanilación del Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno

(concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.

5 La reacción de alcanoilación se puede llevar a cabo tratando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno o un compuesto intermedio del mismo con alquil litio (p. ej., butil litio), seguido del siguiente compuesto de fórmula:



10 en donde  $R^{10}$  es alquilo opcionalmente sustituido y Me es metilo, en un disolvente apropiado (p. ej., éteres tales como tetrahidrofurano o hidrocarburo tal como hexano, o una mezcla de los mismos).

15 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar acoplado el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con  $R^n\text{B}(\text{OH})_2$  o  $R^{11}\text{BF}_3\text{K}$  (en donde  $R^{11}$  es opcionalmente sustituido cicloalquilo).

20 Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la reacción de acoplamiento como en la preparación anterior del compuesto que contiene fenilo opcionalmente sustituido a partir del compuesto que contiene halógeno.

25 Alternativamente, el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar acoplado el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con  $R^{12}\text{B}(\text{OH})_2$  o  $R^{12}\text{BF}_3\text{K}$  (en donde  $R^{12}$  es opcionalmente sustituido cicloalqueno) para proporcionar un compuesto cicloalquénico opcionalmente sustituido, seguido de hidrogenación.

30 La reacción de preparación del compuesto cicloalquénico opcionalmente sustituido se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la reacción de acoplamiento como en la preparación anterior del compuesto que contiene fenilo opcionalmente sustituido a partir del compuesto que contiene halógeno.

35 La hidrogenación del compuesto cicloalquénico se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de hidrogenación anterior del compuesto alquénico  $\text{C}_2\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido.

40 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es hidrógeno y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar reduciendo el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo, yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.

La reacción de reducción se puede llevar a cabo bajo atmósfera de hidrógeno en un disolvente apropiado con o sin una base en presencia de un catalizador.

45 Los ejemplos del catalizador incluyen paladio sobre carbono, hidróxido de paladio y óxido de platino. Los ejemplos de la base incluyen aminas tales como trietilamina.

50 El disolvente se puede seleccionar entre cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y 1,4-dioxano; alcoholes tales como metanol, etanol y 2-propanol; un éster tal como acetato de etilo; un ácido carboxílico tal como ácido acético. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados.

La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de  $20^\circ\text{C}$  a  $80^\circ\text{C}$ .

55 Alternativamente, la reacción de reducción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., alcoholes secundarios tales como 2-propanol) con o sin un ligando (p. ej., trifetilfosfina) en presencia de catalizador de Pd (p. ej., acetato de paladio (II)) y base (p. ej., carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio).

60 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es fluoroalquilo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar acoplado el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, yodo) y un compuesto intermedio del mismo,

respectivamente, con fluorosulfonildifluoroacetato de metilo, fluoroalquilcarboxilato de potasio o fluoroalquiltrimetilsilano.

5 La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado con o sin un aditivo en presencia de complejo de Cu.

Los ejemplos del complejo de Cu incluyen bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I) o tiofeno-2-carboxilato de cobre (I), preferiblemente bromuro de cobre (I) y yoduro de cobre (I). La reacción también se puede llevar a cabo añadiendo un aditivo. Los ejemplos del aditivo incluyen fluoruro de potasio.

10 Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y *N*-metilpirrolidona; disolventes polares apróticos tales como dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórica. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados. Un disolvente preferible en la reacción es una mezcla de amida tal como *N,N*-dimetilformamida y disolventes polares apróticos tales como triamida hexametilfosfórica.

La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 20°C a 120°C.

20 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo que es difluorado en el mismo átomo de carbono y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar sometiendo a difluoración el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con oxo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.

25 La reacción de difluoración se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o dicloroetano) o sin disolvente con o sin un catalizador (p. ej., alcoholes tales como metanol o etanol) en presencia de un agente de fluoración (p. ej., trifluoruro de dietilaminoazufre o trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre).

30 La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente 0°C a 100°C, concretamente de 20°C a 80°C.

El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con alcoxi y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar alquilando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con hidroxilo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con  $R^{13}LG^2$  (en donde  $R^{13}$  es alquilo, y  $LG^2$  es un grupo eliminable e incluye halógeno tal como bromo, yodo; sulfoniloxi sustituido tal como *p*-toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, y alcoxisulfoniloxi).

40 La reacción de alquilación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado en presencia de una base.

45 Como disolvente en la reacción de alquilación se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como tolueno, hexano, xileno; un éster tal como acetato de etilo, acetato de butilo; amidas tales como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona y *N*-metilpirrolidona. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados, preferiblemente amidas tales como *N,N*-dimetilformamida.

50 Los ejemplos de la base incluyen hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio, hidruro de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de calcio, hidróxido de bario; alcóxidos de metales alcalinos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, etóxido de potasio, *t*-butóxido de potasio; amiduros de metales alcalinos tales como diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio, bistrimetilsililamiduro de litio; carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, preferiblemente hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de sodio.

55 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo que está sustituido en el mismo átomo de carbono con (a) perfluoroalquilo  $C_1-C_3$  (p. ej., trifluorometilo, pentafluoroetilo o heptafluoropropilo) y (b) hidroxilo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar por medio de perfluoroalquilación del Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con oxo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con  $R^{14}SiMe_3$  (en donde  $R^{14}$  es perfluoroalquilo, y Me es metilo).

60 La reacción de perfluoroalquilación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., éteres tales como tetrahidrofurano) en presencia de una fuente de ion fluoruro (p. ej., fluoruro de tetrabutilamonio).



- 5 El Compuesto (I) en donde dos grupos sustituyentes seleccionados entre los grupos sustituyentes  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  son (a) perfluoroalquilo  $C_1-C_3$  (p. ej., trifluorometilo, pentafluoroetilo o heptafluoropropilo) y (b) hidroxilo que están en el mismo átomo de carbono que constituye el Anillo B y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar por medio de perfluoroalquilación del Compuesto (I) en donde dos grupos sustituyentes seleccionados entre los correspondientes grupos sustituyentes  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  se combinan entre sí para formar oxo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con  $R^{15}SiMe_3$  (en donde  $R^{15}$  es perfluoroalquilo, y Me es metilo).
- Esta reacción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la reacción de perfluoroalquilación de alquilo sustituido con oxo.
- 10 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo que está sustituido en el mismo átomo de carbono con cicloalquilo e hidroxilo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar sometiendo a cicloalquilación el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con oxo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con  $R^{16}Li$  o  $R^{16}MgLG^1$  (en donde  $R^{16}$  es cicloalquilo, y  $LG^1$  es halógeno).
- La reacción de cicloalquilación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., éteres tales como tetrahydrofurano).
- 20 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con hidroxilo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar reduciendo Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con oxo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.
- 25 La reacción de reducción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., alcoholes tales como metanol, etanol) en presencia de un agente reductor (p. ej., borohidruro de litio, borohidruro de sodio).
- El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar mediante reducción con silano del Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con hidroxilo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.
- 30 La reacción de reducción se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo) o sin disolvente en presencia de un ácido (p. ej., un ácido carboxílico tal como ácido trifluoroacético) y un agente reductor (p. ej., trialkilsilano tal como trietilsilano).
- 35 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo opcionalmente sustituido y se ancla a un átomo de nitrógeno que constituye el Anillo A o el Anillo B y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar alquilando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es hidrógeno y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con  $R^{17}LG^2$  (en donde  $R^{17}$  es alquilo opcionalmente sustituido, y  $LG^2$  es un grupo eliminable e incluye halógeno tal como bromo, yodo; sulfoniloxi sustituido tal como *p*-toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, y alcoxisulfoniloxi).
- 40 La reacción de preparación de este compuesto se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la reacción de alquilación anterior de alquilo sustituido con hidroxilo, y la base preferible es un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio, o hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio.
- 45 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido y se ancla a un átomo de nitrógeno que constituye el Anillo A o el Anillo B y un compuesto intermedio del mismo (en adelante también puede ser referido como el compuesto que contiene opcionalmente sustituido cicloalquilo) se pueden preparar acoplado el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es hidrógeno y un compuesto intermedio del mismo (en adelante también puede ser referido como el compuesto que contiene hidrógeno en el átomo de nitrógeno), respectivamente, con  $R^{18}B(OH)_2$  o  $R^{18}BF_3K$  (en donde  $R^{18}$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido).
- 50 La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como 1,2-dicloroetano) con o sin un ligando (p. ej., una diamina tal como 2,2'-bipiridilo) en presencia de un catalizador de Cu (p. ej., acetato de cobre (II)) y una base (p. ej., un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio).
- 55 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alcoxi opcionalmente sustituido y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar alcoxilando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es halógeno (concretamente, bromo o yodo) y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.
- 60

La reacción de alcoxilación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano) en presencia del correspondiente alcohol y una base (p. ej., un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio).

- 5 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es yodo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar yodando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es bromo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.

- 10 La reacción de yodación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado con o sin un ligando en presencia de un agente de yodación y un catalizador.

Los ejemplos del agente de yodación incluyen yoduro de sodio. Los ejemplos del catalizador incluyen yoduro de cobre (I). Los ejemplos del ligando incluyen diaminas tales como N,N'-dimetiletilendiamina, y N,N'-1,2-ciclohexanodiamina.

- 15 El disolvente se puede seleccionar entre cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; alquilnitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo. Estos disolventes se pueden utilizar solos o combinados.

- 20 La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 20°C a 120°C.

El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es flúor y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar fluorando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es bromo o yodo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.

- 25 La reacción de fluoración se puede llevar a cabo tratando el Compuesto (I) que es bromo o yodo o un compuesto intermedio del mismo en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano o un hidrocarburo alifático tal como hexano, o una mezcla de los mismos) con alquil litio (p. ej., butil litio), seguido de un agente de fluoración (p. ej., N-fluorobencenosulfonimida).

- 30 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es halógeno y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar halogenando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$ , o  $R^{3d}$  es hidrógeno y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.

- 35 La reacción de halogenación se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano, una amida tal como N,N-dimetilformamida, un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, o un ácido carboxílico tal como ácido acético, o una mezcla de los mismos) en presencia de un agente halogenante (p. ej., N-halogenosuccinimida).

- 40 El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar tratando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con oxo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con hidrazina, seguido de la reducción de la hidrazona resultante.

- 45 El tratamiento con hidrazina se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., alcoholes tales como etanol) en presencia de monohidrato de hidrazina.

La reacción de reducción de hidrazona se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., alcoholes tales como etilenglicol) en presencia de una base (p. ej., un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio).

- 50 Alternativamente, el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar mediante reducción con silano del Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{2c}$ ,  $R^{2d}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  o  $R^{3d}$  es alquilo sustituido con oxo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.

- 55 La reducción con silano del alquilo sustituido con oxo se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de reducción con silano anterior del alquilo sustituido con hidroxilo.

- 60 El Compuesto (I) en donde dos grupos sustituyentes seleccionados entre los grupos sustituyentes  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  son dos hidrógenos en el mismo átomo de carbono que constituye el Anillo B y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar reducción con hidrazona o reducción con silano del Compuesto (I) en donde dos grupos sustituyentes seleccionados entre el grupo sustituyente  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{3c}$  y  $R^{3d}$  se combinan entre sí para formar oxo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.

La reducción con hidrazona o la reducción con silano se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de reducción

anterior del alquilo sustituido con oxo.

El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente X es carboxi y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar hidrolizando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente X es alcóxicarbonilo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, de acuerdo con un método convencional.

La hidrólisis se puede llevar a cabo tratando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente X es alcóxicarbonilo o un compuesto intermedio del mismo con una base (p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, metóxido de sodio y etóxido de sodio) en un disolvente inactivo apropiado (p. ej., tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, metanol, etanol y agua, o una mezcla de los mismos).

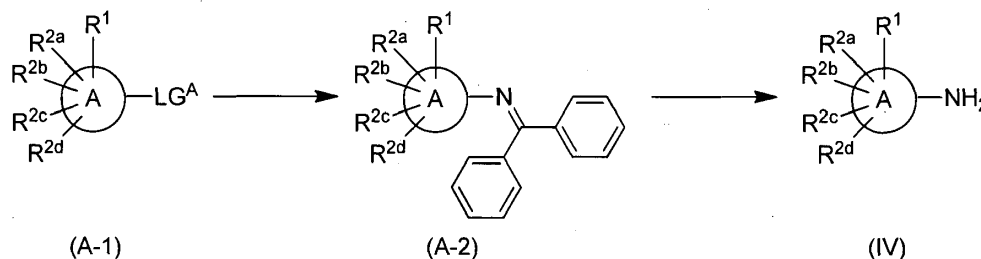
El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente X es hidroxialquilo y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar haciendo reaccionar el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente X es alcóxicarbonilo o alcanoilo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con hidruro de litio y aluminio o bromuro de alquilmagnesio.

El Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente X es aminocarbonilo opcionalmente sustituido y un compuesto intermedio del mismo se pueden preparar amidando el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente X es carboxi o alcóxicarbonilo y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente, con la correspondiente amina de acuerdo con un método convencional.

[Preparación de compuesto intermedios]

El Compuesto (IV) se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema A1.

Esquema A1:



(En el Esquema anterior,  $LG^A$  es un grupo eliminable e incluye halógeno tal como cloro, bromo; sulfoniloxi sustituido tal como trifluorometilsulfoniloxi, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente).

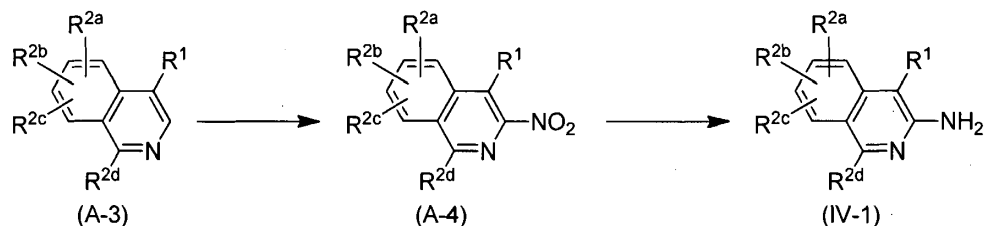
El Compuesto (A-1) se puede aminar para proporcionar el Compuesto (A-2). El Compuesto resultante se puede hidrolizar para proporcionar el Compuesto (IV).

La aminación del Compuesto (A-1) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., hidrocarburos aromáticos tales como tolueno) con o sin un ligando (p. ej., fosfina tal como 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) en presencia de imina de benzofenona, catalizador de paladio (p. ej., tris(dibencilidenacetona)dipaladio) y una base (p. ej., un alcóxido de metal alcalino tal como t-butoxido de sodio). La reacción se puede llevar a cabo a alta temperatura, por ejemplo de 80°C a 140°C.

La hidrólisis del Compuesto (A-2) se puede llevar a cabo mediante tratamiento con un ácido (p. ej., un ácido inorgánico tal como cloruro de hidrógeno) en un disolvente apropiado (p. ej., éteres tales como tetrahidrofurano; agua, o una mezcla de los mismos). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura, temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 0°C a 60°C.

El Compuesto (IV-1) entre los Compuestos (IV) se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema A2.

Esquema A2



5 (En el Esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente).

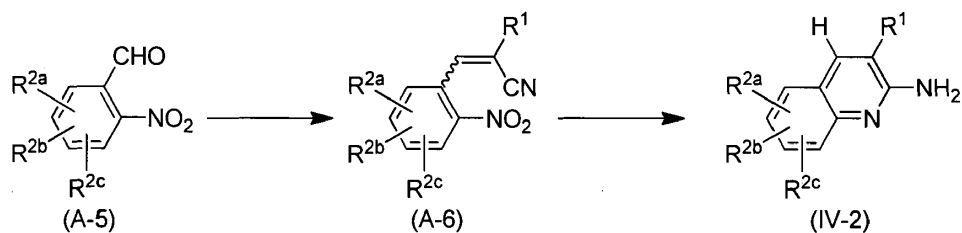
El Compuesto (A-3) se puede nitrar para proporcionar el Compuesto (A-4). El Compuesto resultante se puede reducir para proporcionar el Compuesto (IV-1).

10 La nitración del Compuesto (A-3) se puede llevar a cabo sin disolvente en presencia de un agente de nitración (p. ej., nitrato de potasio) y un ácido (p. ej., un ácido inorgánico tal como ácido sulfúrico). La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 20°C a 100°C.

15 La reducción del Compuesto (A-4) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., alcoholes tales como etanol; un ácido carboxílico tal como ácido acético, o una mezcla de los mismos) en presencia de un agente reductor (p. ej., hierro (0)). La reacción se puede llevar a cabo a alta temperatura, por ejemplo de 60°C a 120°C.

El Compuesto (IV-2) entre los Compuestos (IV) se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema A3.

20 Esquema A3:



(En el Esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente).

25 El Compuesto (A-5) se puede alquenilar para proporcionar el Compuesto (A-6). El nitrocompuesto se puede reducir para convertirlo en un compuesto amínico, seguido de ciclación para proporcionar el Compuesto (IV-2).

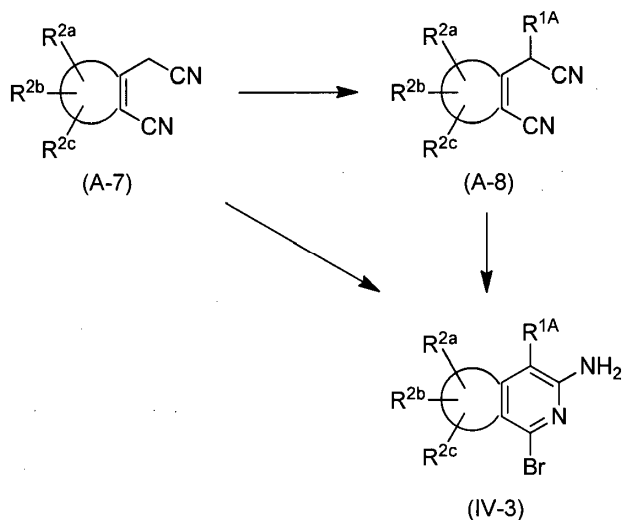
30 La alquenilación del Compuesto (A-5) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., éteres tales como tetrahidrofurano) en presencia del éster de ácido fosfónico correspondiente (p. ej., fosfonato de dietilo sustituido) y una base (p. ej., un alcóxido de metal alcalino tal como t-butóxido de potasio). La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 20°C a 100°C.

35 La reducción del Compuesto (A-6) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., alcoholes tales como etanol) en presencia de un agente reductor (p. ej., cloruro de estaño (II)). La reacción se puede llevar a cabo a alta temperatura, por ejemplo de 60°C a 100°C.

40 La ciclación del compuesto amínico resultante se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., alcoholes tales como etanol) en presencia de una base (p. ej., un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio). La reacción se puede llevar a cabo a alta temperatura, por ejemplo de 60°C a 100°C.

El Compuesto (IV-3) entre los Compuestos (IV) se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema A4.

Esquema 4

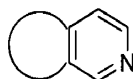


(En el Esquema anterior, un grupo:



5

es benceno o heterociclo aromático monocíclico; un grupo:



10 es heterociclo aromático bicíclico que comprende (a) piridina condensada con benceno; o (b) piridina condensada con heterociclo aromático monocíclico;  $R^{1A}$  es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente).

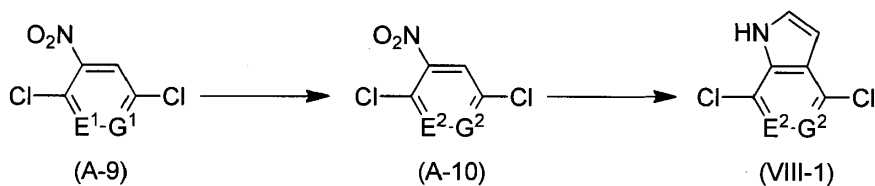
15 El Compuesto (A-7) se puede alquilar para proporcionar el Compuesto (A-8). El Compuesto resultante se puede ciclar para proporcionar el Compuesto (IV-3) en donde  $R^{1A}$  es alquilo opcionalmente sustituido.

El Compuesto (A-7) se puede ciclar para proporcionar el Compuesto (IV-3) en donde  $R^{1A}$  es hidrógeno.

20 La alquilación del Compuesto (A-7) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., éteres tales como tetrahidrofurano; alcoholes tales como etanol) en presencia del halogenoalquilo correspondiente (p. ej., yoduro de alquilo o bromuro de alquilo) y una base (p. ej., un litio orgánico tal como butil litio; o un alcóxido de metal alcalino tal como etóxido de sodio). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura o temperatura ambiente, por ejemplo de  $-80^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$ .

25 La ciclación del Compuesto (A-7) o (A-8) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., ácido carboxílico tal como ácido acético) en presencia de bromuro de hidrógeno. La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura o temperatura ambiente, por ejemplo de  $-20^{\circ}\text{C}$  a  $20^{\circ}\text{C}$ .

30 El Compuesto (VIII-1) entre los Compuestos (VIII) se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema A5:  
Esquema A5:



(En el Esquema anterior,  $E^1$ ,  $E^2$ ,  $G^1$  y  $G^2$  son CH, CH,  $N^+O^-$  y N, respectivamente, o son  $N^+O^-$ , N, CH y CH, respectivamente).

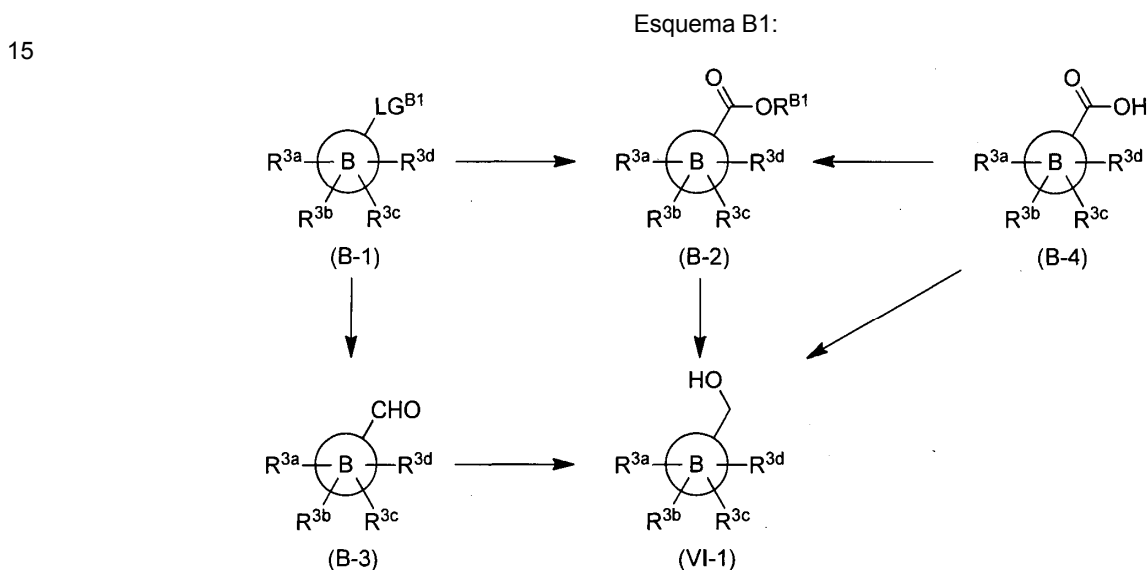
35

El Compuesto (A-9) se puede reducir para proporcionar el Compuesto (A-10). El Compuesto resultante se puede convertir en pirrolopiridina para proporcionar el Compuesto (VIII-1).

5 La reducción del Compuesto (A-9) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo) en presencia de un agente reductor (p. ej., oxiclورو de fósforo). La reacción se puede llevar a cabo a alta temperatura, por ejemplo de 40°C a 100°C.

10 La conversión del Compuesto (A-10) en pirrolopiridina se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano) en presencia de un agente de vinilación (p. ej., bromuro de vinilmagnesio). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura o temperatura ambiente, por ejemplo de -40°C a 20°C.

El Compuesto (VI-1) entre los Compuestos (VI) se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema B1.



(En el Esquema anterior,  $\text{LG}^{\text{B1}}$  es halógeno (concretamente, bromo o yodo),  $\text{R}^{\text{B1}}$  es alquilo, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente).

20 El Compuesto (B-1) se puede someter a alcoxicarbonilación para proporcionar el Compuesto (B-2). El Compuesto resultante se puede reducir para proporcionar el Compuesto (VI-1).

25 El Compuesto (B-1) se puede someter a formilación para proporcionar el Compuesto (B-3). El Compuesto resultante se puede reducir para proporcionar el Compuesto (VI-1).

El Compuesto (B-4) se puede esterificar para proporcionar el Compuesto (B-2). El Compuesto resultante se puede reducir para proporcionar el Compuesto (VI-1).

30 El Compuesto (B-4) se puede reducir también para proporcionar el Compuesto (VI-1).

35 La alcoxicarbonilación del Compuesto (B-1) se puede llevar a cabo en una atmósfera de monóxido de carbono en un disolvente apropiado (p. ej., amida tal como N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida) con o sin un ligando (p. ej., 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno) en presencia del correspondiente alcohol ( $\text{R}^{\text{B1}}\text{OH}$ ), una base (p. ej., aminas tales como trietilamina) y un catalizador de paladio (p. ej., acetato de paladio). La reacción se puede llevar a cabo a alta temperatura, por ejemplo de 60°C a 120°C.

40 La reducción del Compuesto (B-2) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo aromático tal como tolueno, xileno; un éter tal como tetrahidrofurano, éter dietílico; un alcohol tal como metanol, etanol, o una mezcla de los mismos) en presencia de un agente reductor (p. ej., borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura o a temperatura ambiente, por ejemplo de -80°C a 20°C.

45 La formilación del Compuesto (B-1) se puede llevar a cabo tratando el Compuesto (B-1) con butil litio, seguido de N,N-dimetilformamida, en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura o temperatura ambiente, por ejemplo de -80°C a 20°C.

La reducción del Compuesto (B-3) se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la anterior reducción del Compuesto (B-2).

5 La esterificación del Compuesto (B-4) se puede llevar a cabo en presencia de cloruro de tionilo en un disolvente del correspondiente alcohol ( $R^{B1}OH$ ). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura o temperatura ambiente, por ejemplo de  $-20^{\circ}C$  a  $20^{\circ}C$ .

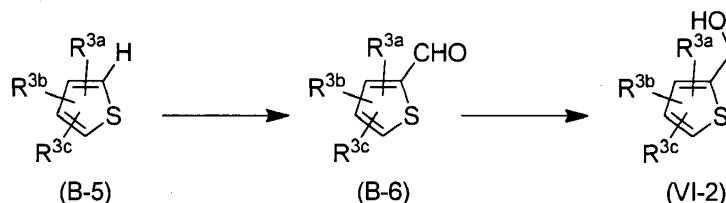
10 Alternativamente, la esterificación del Compuesto (B-4) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., una amida tal como *N,N*-dimetilformamida) en presencia del correspondiente yodoalquilo ( $R^{B1}I$ ) y una base (p. ej., un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio). La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de  $20^{\circ}C$  a  $60^{\circ}C$ .

15 La reducción del Compuesto (B-4) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano) en presencia de un agente reductor (p. ej., un complejo de borano tal como un complejo de borano-tetrahidrofurano o un complejo de borano-sulfuro de dimetilo). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura o temperatura ambiente, por ejemplo de  $-20^{\circ}C$  a  $20^{\circ}C$ .

20 Alternativamente, la reducción del Compuesto (B-4) se puede llevar a cabo tratando el Compuesto (B-4) con un agente de activación (p. ej., *N,N'*-carbodiimidazol), seguido de un agente reductor (p. ej., borohidruro de sodio), en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura, temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de  $-20^{\circ}C$  a  $80^{\circ}C$ .

El Compuesto (VI-2) entre los Compuestos (VI) se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema B2.

25 Esquema B2:



(En el Esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente).

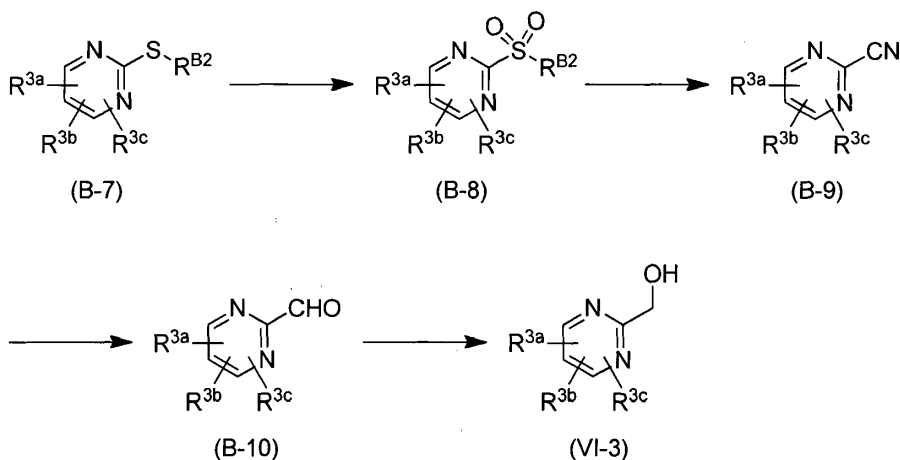
30 El Compuesto (B-5) se puede someter a formilación para proporcionar el Compuesto (B-6). El Compuesto resultante se puede reducir para proporcionar el Compuesto (VI-2).

35 La formilación del Compuesto (B-5) se puede llevar a cabo tratando el Compuesto (B-5) con una base (p. ej., un amiduro de metal alcalino tal como diisopropilamido de litio), seguido de un agente de formilación (p. ej., *N,N*-dimetilformamida), en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura o temperatura ambiente, por ejemplo de  $-80^{\circ}C$  a  $20^{\circ}C$ .

40 La reducción del Compuesto (B-6) se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la anterior reducción del Compuesto (B-2).

El Compuesto (VI-3) entre los Compuestos (VI) se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema B3.

Esquema B3:



(En el Esquema anterior, R<sup>B2</sup> es alquilo, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente).

5 El Compuesto (B-7) se puede oxidar para proporcionar el Compuesto (B-8). El Compuesto resultante se puede someter a cianación para proporcionar el Compuesto (B-9). El Compuesto resultante se puede reducir para proporcionar el Compuesto (B-10). Adicionalmente, el compuesto resultante se puede reducir para proporcionar el Compuesto (VI-3).

10 La oxidación del Compuesto (B-7) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) en presencia de un agente oxidante (p. ej., un ácido peroxicarboxílico tal como ácido metacloroperoxibenzoico). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura, temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 0°C a 50°C.

15 La cianación del Compuesto (B-8) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) en presencia de un agente de cianación (p. ej., cianuro de tetrabutilamonio). La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o alta temperatura, por ejemplo de 20°C a 50°C.

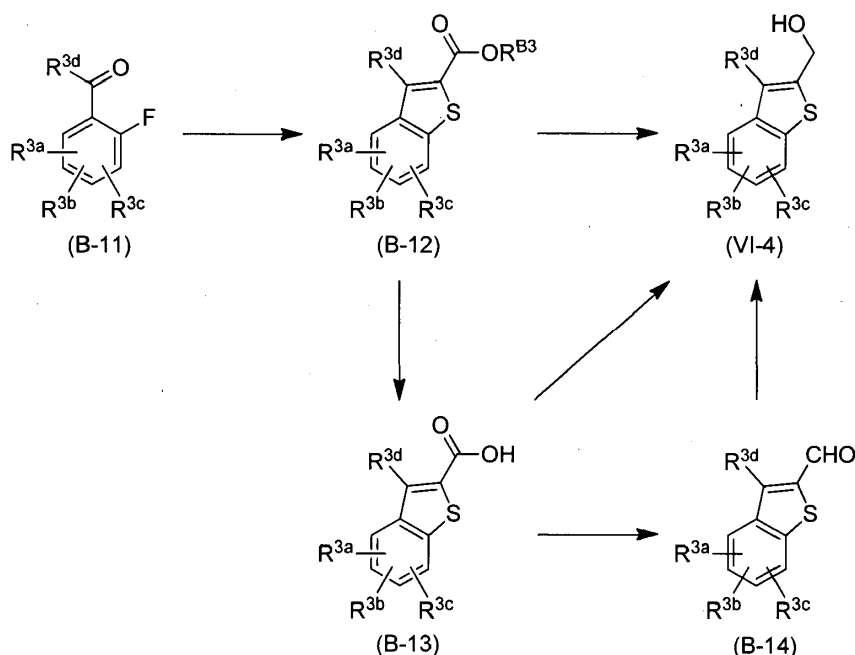
20 La reducción del Compuesto (B-9) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano) en presencia de un agente reductor (p. ej., hidruro de diisobutilaluminio). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura, por ejemplo de -80°C a 0°C.

25 La reducción del Compuesto (B-10) se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la anterior reducción del Compuesto (B-2).

El Compuesto (VI-4) entre los Compuestos (VI) se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema B4.



Esquema B4:



(En el Esquema anterior,  $R^{B3}$  es alquilo, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente).

5 El Compuesto (B-11) se puede convertir en benzotiofeno para proporcionar el Compuesto (B-12). El Compuesto resultante se puede reducir para proporcionar el Compuesto (VI-4).

10 El Compuesto (B-12) se puede hidrolizar para proporcionar el Compuesto (B-13). El grupo carboxilo del compuesto resultante se puede convertir en *N*-metoxi-*N*-metilamida, seguido de reducción para proporcionar el Compuesto (B-14). El Compuesto resultante se puede reducir para proporcionar el Compuesto (VI-4).

El Compuesto (B-13) se puede reducir para proporcionar el Compuesto (VI-4).

15 La conversión del Compuesto (B-11) en benzotiofeno se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., una amida tal como *N,N*-dimetilformamida) en presencia del éster de ácido tioglicólico correspondiente y una base (p. ej., un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio). La reacción se puede llevar a cabo a alta temperatura, por ejemplo de 40°C a 80°C.

20 La reducción del Compuesto (B-12) se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la anterior reducción del Compuesto (B-2).

25 La hidrólisis del Compuesto (B-12) se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la anterior conversión del Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente X es alcocarbonilo y un compuesto intermedio del mismo en el Compuesto (I) en donde el grupo sustituyente X es carboxi y un compuesto intermedio del mismo, respectivamente.

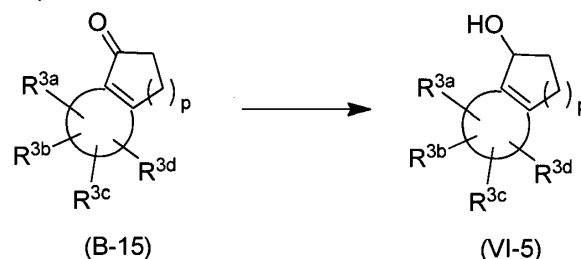
30 La conversión del Compuesto (B-13) en *N*-metoxi-*N*-metilamida se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o dicloroetano) en presencia de una amina (p. ej., *N,O*-dimetilhidroxiamina o hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxiamina) y una base (p. ej., una base orgánica tal como trietilamina). La posterior reducción se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la anterior reducción del Compuesto (B-9).

35 La reducción del Compuesto (B-14) se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la anterior reducción del Compuesto (B-2).

La reducción del Compuesto (B-13) al Compuesto (VI-4) se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la anterior reducción del Compuesto (B-4).

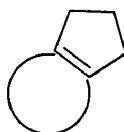
40 El Compuesto (VI-5) entre los Compuestos (VI) se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema B5.

Esquema B5:



(En el Esquema anterior, p es 1 o 2; un grupo:

5



es (a) un hidrocarburo aromático bicíclico que comprende benceno condensado con un hidrocarburo alicíclico monocíclico; o (b) un heterociclo aromático bicíclico que comprende heterociclo aromático monocíclico condensado con un hidrocarburo alicíclico monocíclico; y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente).

10

El Compuesto (B-15) se puede reducir para proporcionar el Compuesto (VI-5).

15

La reducción del Compuesto (B-15) se puede llevar a cabo de acuerdo con el método de la anterior reducción del Compuesto (B-2).

20

Alternativamente, la reducción del Compuesto (B-15) se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano) con o sin un catalizador (p. ej., un compuesto anular de 5 miembros que contiene boro tal como (2S)-1-(1,3,2-dioxaborolan-2-iloxi)-3-metil-1,1-difenilbutan-2-amina) en presencia de un agente reductor (p. ej., un complejo de borano tal como un complejo de borano-tetrahidrofurano o un complejo de borano-sulfuro de dimetilo). La reacción se puede llevar a cabo a baja temperatura o temperatura ambiente, por ejemplo de -40°C a 20°C.

25

La protección del grupo amino se puede llevar a cabo convirtiendo el grupo amino en t-butoxicarbonilo, por ejemplo.

La conversión del grupo amino en t-butoxicarbonilo se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) en presencia de dicarbonato de di-t-butilo y un catalizador (p. ej., N,N-dimetil-4-aminopiridina).

30

La eliminación del grupo protector de t-butilcarbonilo se puede llevar a cabo mediante tratamiento con un ácido (p. ej., cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético) en un disolvente apropiado (p. ej., un éter tal como tetrahidrofurano) o sin disolvente.

35

Alternativamente, la eliminación del grupo protector de t-butilcarbonilo se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., una mezcla disolvente de dimetilsulfóxido y agua) a alta temperatura, por ejemplo de 100°C a 150°C.

La protección de hidroxilo se puede llevar a cabo convirtiendo hidroxilo en metoximetilo, por ejemplo.

40

La conversión de hidroxilo en metoximetilo se puede llevar a cabo en un disolvente apropiado (p. ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano) en presencia de clorometilmetileter y una base (p. ej., una amina tal como N,N-diisopropiletilamina).

45

La eliminación del grupo protector de metoximetilo se puede llevar a cabo mediante tratamiento con un ácido (p. ej., cloruro de hidrógeno) en un disolvente apropiado (p. ej., una mezcla disolvente de alcohol tales como etanol y agua).

Otras sustancias de partida pueden ser asequibles comercialmente, o se pueden preparar fácilmente de acuerdo con un método convencional conocido en la técnica.

50

La presente invención se ilustra mediante los Ejemplos con más detalle a continuación, pero no está limitada por los mismos.

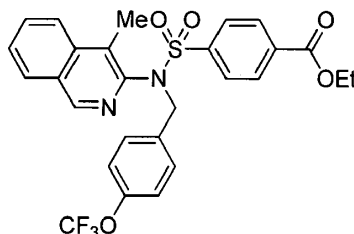
## Ejemplos

En la siguiente sección de Ejemplos y en las tablas, Me significa metilo, Et significa etilo y *n*-Pr significa propilo. Y se puede separar una mezcla racémica mediante HPLC quiral para proporcionar los compuestos ópticamente activos.

5

## Ejemplo 1:

Preparación de 4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)-sulfonil)benzoato de etilo



10

(1) A una solución de 4-metilisoquinolin-3-amina (2,00 g, 12,6 mmoles) en piridina (50,6 ml) se le añadió 4-clorosulfonilbenzoato de etilo (3,30 g, 13,3 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas, y a continuación la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con una solución de ácido clorhídrico de 2 moles/L y agua, y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 1:1), y a continuación se lavó con éter diisopropílico para proporcionar 4-((4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil)benzoato de etilo (4,29 g, 92%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

15

20

APCI-MS  $m/z$ : 371  $[M+H]^+$ .

(2) A una solución del compuesto anterior (800 mg, 2,16 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (21,6 ml) se le añadieron carbonato de potasio (358 mg, 2,59 mmoles) y 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno (427  $\mu$ l, 2,59 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→3:1) para proporcionar 4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (1,12 g, 95%) en forma de un polvo incoloro.

25

30

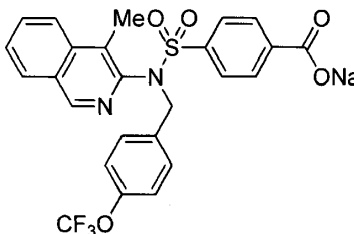
APCI-MS  $m/z$ : 545  $[M+H]^+$ .

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1,37 (3H, t,  $J = 7,3$ Hz), 2,44 (3H, s), 4,39 (2H, q,  $J = 7,3$ Hz), 4,45-5,30 (2H, m), 7,20 (2H, d,  $J = 8,2$ Hz), 7,30 (2H, d,  $J = 8,8$ Hz), 7,74 (1H, t,  $J = 7,3$ Hz), 7,81-7,88 (3H, m), 8,05 (1H, d,  $J = 8,5$ Hz), 8,10-8,18 (3H, m), 9,00 (1H, s).

35

## Ejemplo 2:

Preparación de 4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)-sulfonil)benzoato de sodio



40

Una suspensión de 4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (1,11 g, 2,04 mmoles) preparado en el Ejemplo 1 y una solución acuosa de 2 moles/L de hidróxido de sodio (1,02 ml, 2,04 mmoles) en etanol (20,4 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con éter dietílico y pentano para proporcionar 4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)benzoato de sodio (1,07 g, 94%) en forma de un polvo incoloro. ESI-MS  $m/z$ : 515  $[M-Na]^+$ .

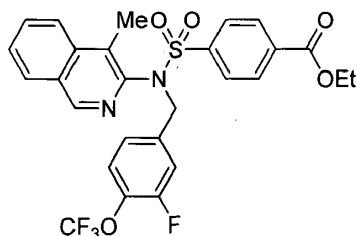
45

RMN  $^1H$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2,46 (3H, s), 4,40-5,20 (2H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 8,0$ Hz), 7,30 (2H, d,  $J = 8,7$ Hz), 7,58 (2H, d,  $J = 8,3$ Hz), 7,72 (1H, t,  $J = 7,1$ Hz), 7,80-7,85 (1H, m), 7,98 (2H, d,  $J = 8,7$ Hz), 8,04 (1H, d,  $J = 8,7$ Hz), 8,11 (1H, d,  $J =$

8,0Hz), 9,01 (1H, s).

Ejemplo 3:

- 5 Preparación de 4-[[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil](4-metilisoquinolin-3-il)-amino]sulfonyl]benzoato de etilo



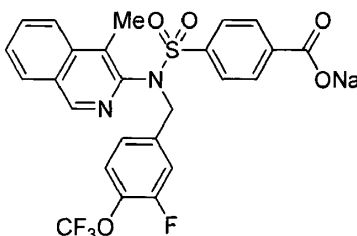
- 10 A una solución de 4-[[[4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (80 mg, 0,22 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1-(1) y [3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metanol (57 mg, 0,27 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 1 en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió trifenilfosfina (85 mg, 0,32 mmoles) a temperatura ambiente. La solución anterior se enfrió a 0°C, y a continuación se añadió a esto azodicarboxilato de diisopropilo (64 µl, 0,32 mmoles). La mezcla se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante la noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1→2:1) para proporcionar 4-[[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (51 mg, 42%) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS m/z: 563 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,36 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,50 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,2Hz), 4,68-5,01 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,33 (1H, dd, J = 10,9, 1,8Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,5, 8,5Hz), 7,75 (1H, m), 7,83-7,88 (3H, m), 8,09 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,13-8,15 (3H, m), 9,01 (1H, s).

Ejemplo 4:

- 25 Preparación de 4-[[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil](4-metilisoquinolin-3-il)-amino]sulfonyl]benzoato de sodio



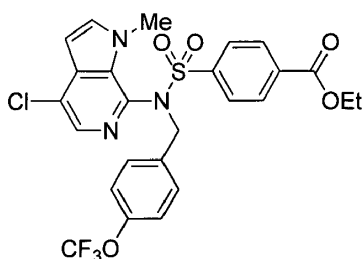
- 30 A una suspensión de 4-[[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (47 mg, 0,084 mmoles) preparado en el Ejemplo 3 en etanol (1 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L (167 µl, 0,167 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añadió agua (2 ml), y a continuación la solución se aciduló con una solución de ácido clorhídrico de 6 moles/L. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua, y a continuación se secó a 60°C a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco (39,7 mg). El sólido se resuspendió en etanol (1 ml), y a continuación se añadió a esto una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L (73 µl, 0,073 mmoles). La mezcla se agitó y se disolvió, y a continuación la solución de reacción se concentró a presión reducida y el sólido precipitado se secó para proporcionar 4-[[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de sodio (42 mg, 89%) en forma de un sólido de color blanco.

ESI-MS m/z: 533[M-Na]<sup>-</sup>.

- 40 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,52 (3H, s), 4,68 (1H, s ancho), 4,96 (1H, s ancho), 7,18 (1H, d, J = 8,7Hz), 7,33 (1H, dd, J = 11,2, 1,9Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,0, 8,0Hz), 7,73 (1H, m), 7,56 (2H, m), 7,84 (1H, m), 7,97 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,0Hz), 9,11 (1H, s).

Ejemplo de Referencia' 5:

- 45 Preparación de etilo 4-((4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl]benzoato de



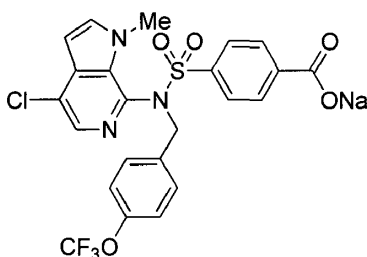
(1) Una mezcla de 4,7-dicloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina (153 mg, 760  $\mu$ moles) obtenida en el Ejemplo de referencia 2 y 4-(trifluorometoxi)bencilamina (1,45 g, 7,60 mmoles) se agitó a 200°C durante 6 horas bajo irradiación de microondas. Después de enfriar, a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico de 1 mol/L, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua, se filtró a través de una columna de diatomita, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→1:1) para proporcionar 4-cloro-1-metil-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-amina (138 mg, 51 %) en forma de una sustancia viscosa de color amarillo. APCI-MS m/z: 356/358[M+H]<sup>+</sup>.

(2) A una solución del compuesto anterior (136 mg, 381  $\mu$ moles) en piridina (1,91 ml) se le añadió 4-clorosulfonylbenzoato de etilo (190 mg, 763  $\mu$ moles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 80°C durante 6 horas. A continuación, se añadió a esto 4-clorosulfonylbenzoato de etilo adicional (379 mg, 1,53 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Después de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico de 1 mol/L, agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→4:1) para proporcionar 4-((4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo (51,1 mg, 24%) en forma de una sustancia viscosa de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 568/570[M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,37 (3H, t, J = 7,3Hz), 3,87 (3H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,59 (1H, d, J = 13,0Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,0Hz), 6,56 (1H, d, J = 3,0Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,66 (2H, d, J = 3,0Hz), 7,85 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,97 (1H, s), 8,16 (2H, d, J = 8,5Hz).

#### Ejemplo de Referencia 6:

Preparación de 4-((4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de sodio

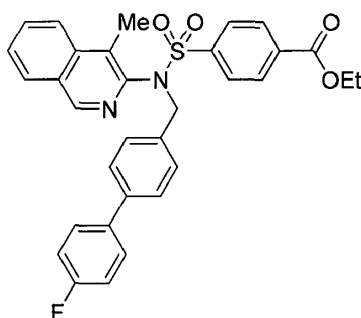


El 4-((4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo (50,7 mg, 89,3  $\mu$ moles) preparado en el Ejemplo de Referencia' 5 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 2 para proporcionar 4-((4-cloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridin-7-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino) sulfonyl)benzoato de sodio (49,4 mg, 98%) en forma de un polvo incoloro. ESI-MS m/z: 538/540[M-Na]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3,90 (3H, s), 4,58 (1H, d, J = 13,2Hz), 4,99 (1H, d, J = 13,2Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,2Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,64 (1H, d, J = 2,9Hz), 7,96-8,00 (3H, m).

#### Ejemplo 7:

Preparación de 4-(((4'-fluorobifenil-4-il)metil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonyl)benzoato de etilo



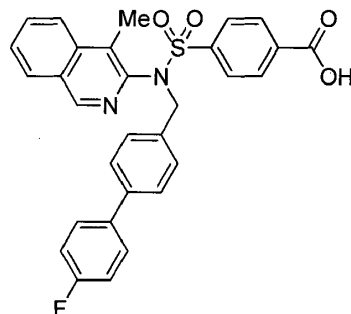
(1) El 4-[[[4-(4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo 1-(1) y 1-bromo-4-(bromometil)benceno se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 1-(2) para proporcionar 4-[[[4-bromobencil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (469 mg, 79%) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z: 539[M+H]<sup>+</sup>.

(2) A una mezcla disolvente del compuesto anterior (110 mg, 0,2 mmoles), ácido 4-fluorofenilbórico (33 mg, 0,22 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (5 mg, 0,004 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (2,0 ml) y agua (1,0 ml) se le añadió carbonato de sodio (33 mg, 0,3 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→3:1) para proporcionar 4-[[[4-(4'-fluorobifenil-4-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (88,0 mg, 78%) en forma de un polvo incoloro.

Ejemplo 8:

Preparación de ácido 4-[[[4-(4'-fluorobifenil-4-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]-sulfonyl]benzoico



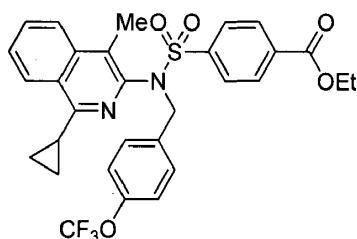
Una suspensión de 4-[[[4-(4'-fluorobifenil-4-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (88,0 mg, 0,16 mmoles) preparado en el Ejemplo 7 y una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L (320 µl, 0,32 mmoles) en metanol (1,6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió una solución de ácido clorhídrico de 2 moles/L (400 µl). La mezcla se extrajo con cloroformo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0→9:1) para proporcionar ácido 4-[[[4-(4'-fluorobifenil-4-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoico (62,1 mg, 74%) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z: 527[M+H]<sup>+</sup>.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,49 (3H, s), 4,50-5,15 (2H, m), 7,19-7,28 (4H, m), 7,50 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,58-7,63 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,80-7,86 (3H, m), 8,03-8,06 (1H, m), 8,11-8,15 (3H, m), 9,01 (1H, s).

Ejemplo 9:

Preparación de 4-[[[4-(1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)-bencil]amino]sulfonyl]benzoato de etilo



(1) La 1-bromo-4-metilisoquinolin-3-amina, 4-clorosulfonilbenzoato de etilo y 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 1-(1) y (2) para proporcionar 4-((1-bromo-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)-bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo en forma de un sólido incoloro.

APCI-MS m/z: 623/625[M+H]<sup>+</sup>.

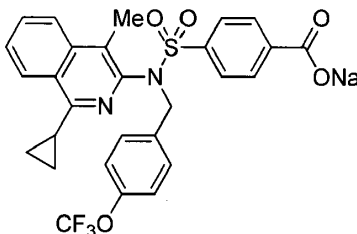
(2) Una mezcla del compuesto anterior (100 mg, 160  $\mu$ moles), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (45,9 mg, 321  $\mu$ moles), acetato de paladio (3,7 mg, 16,0  $\mu$ moles), di(1-adamantil)butilfosfina (9,1 mg, 24,1  $\mu$ moles), carbonato de cesio (105 mg, 321  $\mu$ moles), agua (80  $\mu$ l) y tolueno (802  $\mu$ l) se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 3 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una columna de diatomita, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1 $\rightarrow$ 17:3) para proporcionar 4-((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo (93,0 mg, 99%) en forma de un sólido de color amarillo claro.

APCI-MS m/z: 585[M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,25-0,95 (4H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,3Hz), 2,38 (3H, s), 2,73-2,82 (1H, m), 4,40 (2H, q, J = 7,3Hz), 4,46-5,12 (2H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,69-7,75 (1H, m), 7,77-7,84 (3H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,14 (2H, d, J = 8,5Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,2Hz).

#### Ejemplo 10:

Preparación de 4-((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)-bencil]amino)sulfonyl)benzoato de sodio



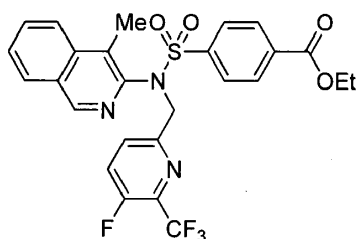
Una mezcla de 4-((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)-bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo (92,0 mg, 157  $\mu$ moles) preparado en el Ejemplo 9, una solución acuosa de 2 moles/L de hidróxido de sodio (79  $\mu$ l, 157  $\mu$ moles) y etanol (1,57 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se lavó con éter dietílico y pentano para proporcionar 4-((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de sodio (86,6 mg, 95%) en forma de un polvo incoloro.

ESI-MS m/z: 555[M-Na]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,45-0,95 (4H, m), 2,41 (3H, s), 2,76-2,83 (1H, m), 4,40-5,10 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,68-7,73 (1H, m), 7,77-7,82 (1H, m), 7,97-8,02 (3H, m), 8,49 (1H, d, J = 8,3Hz).

#### Ejemplo 11:

Preparación de 4-(((5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl)benzoato de etilo



(1) El 4-[[[4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo 1-(1) y 6-(bromometil)-3-fluoro-2-yodopiridina obtenida en el Ejemplo de referencia 3 se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 1-(2) para proporcionar 4-[[[5-fluoro-6-yodopiridin-2-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo en forma de una sustancia viscosa incolora. APCI-MS m/z: 606[M+H]<sup>+</sup>.

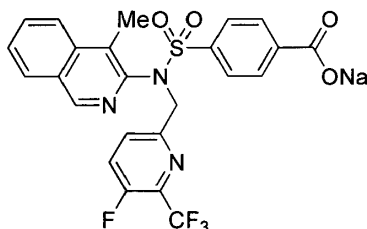
(2) A una mezcla disolvente del compuesto anterior (68 mg, 0,112 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL) y triamida hexametilfosfórica (0,5 mL) se le añadieron 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (104  $\mu$ L, 0,82 mmoles) y yoduro de cobre (I) (156 mg, 0,82 mmoles) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La solución de reacción se agitó a 70°C durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 17:3→3:2) para proporcionar etilo 4-[[[5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de (41 mg, 68%) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z: 548[M+H]<sup>+</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,43 (3H, t, *J* = 7,3Hz), 2,73 (3H, s), 4,44 (2H, q, *J* = 7,3Hz), 5,02 (2H, s), 7,44-7,49 (1H, m), 7,63-7,66 (1H, m), 7,73-7,76 (2H, m), 7,78 (2H, d, *J* = 8,5Hz), 7,93 (1H, d, *J* = 8,3Hz), 8,03 (1H, d, *J* = 8,3Hz), 8,16 (2H, d, *J* = 8,5Hz), 8,82 (1H, s).

#### Ejemplo 12:

Preparación de 4-[[[5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de sodio



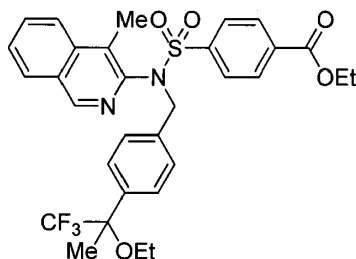
El 4-[[[5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (38 mg, 0,64 mmoles) preparado en el Ejemplo 11 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 2 para proporcionar 4-[[[5-fluoro-6-(trifluorometil)piridin-2-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de sodio (35 mg, 93%) en forma de un polvo incoloro.

ESI-MS m/z: 518[M-Na]<sup>-</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  2,61 (3H, s), 4,85 (1H, s ancho), 5,10 (1H, s ancho), 7,55 (2H, d, *J* = 8,7Hz), 7,70-7,74 (1H, m), 7,77-7,79 (1H, m), 7,83-7,86 (1H, m), 7,92-7,95 (1H, m), 7,96 (2H, d, *J* = 8,3Hz), 8,10 (2H, d, *J* = 8,7Hz), 8,97 (1H, s).

#### Ejemplo 13:

Preparación de 4-[[[4-(1-etoxi-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)encil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo



(1) El 4-[[[4-(1-etoxi-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)encil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo 1-(1) y alcohol 4-



(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)benzílico se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 3 para proporcionar 4-(((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)encil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo en forma de una sustancia viscosa incolora.

APCI-MS m/z: 573 [M+H]<sup>+</sup>.

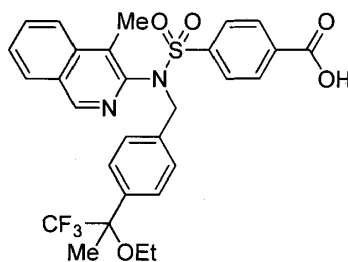
(2) A una solución del compuesto anterior (100 mg, 0,18 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 ml) se le añadió hidruro de sodio (10,5 mg, 0,26 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, y a continuación se añadió a esto yodoetano (42 µl, 0,52 mmoles) a la misma temperatura. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua dos veces, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0→7:3) para proporcionar 4-(((4-(1-etoxi-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)encil][4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl)benzoato de etilo (103 mg, 98%) en forma de un líquido incoloro.

APCI-MS m/z: 601 [M+H]<sup>+</sup>.

RMN H<sup>1</sup> (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,00-1,13 (3H, m), 1,37 (3H, t, *J* = 7,0Hz), 1,66 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,89-3,05 (1H, m), 3,29-3,41 (1H, m), 4,39 (2H, q, *J* = 7,0Hz), 4,48-5,16 (2H, m), 7,22 (2H, d, *J* = 8,5Hz), 7,34 (2H, d, *J* = 8,2Hz), 7,73 (1H, t, *J* = 7,3Hz), 7,82 (1H, d, *J* = 8,5Hz), 7,86 (2H, d, *J* = 8,5Hz), 8,03 (1H, d, *J* = 8,5Hz), 8,12-8,15 (3H, m), 9,11 (1H, s).

#### 20 Ejemplo 14:

Preparación de ácido 4-(((4-(1-etoxi-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)encil][4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl)benzoico



A una mezcla disolvente de 4-(((4-(1-etoxi-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)encil][4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl)benzoato de etilo (102 mg, 0,17 mmoles) preparado en el Ejemplo 13 en etanol (1 mL) y tetrahidrofurano (1 mL) se le añadió una solución acuosa de 2 moles/L de hidróxido de sodio (340 µL, 0,68 mmoles) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió una solución de ácido clorhídrico de 2 moles/L (1 ml). La mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0→10:1) para proporcionar ácido 4-(((4-(1-etoxi-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)encil][4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl)benzoico (82 mg, 85%) en forma de un polvo incoloro.

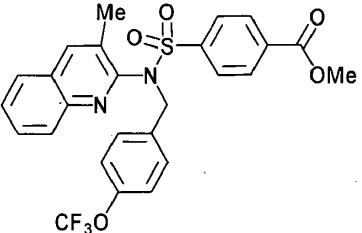
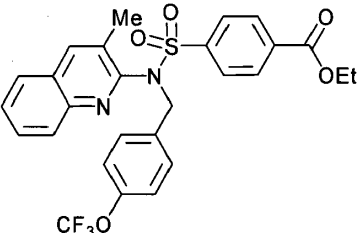
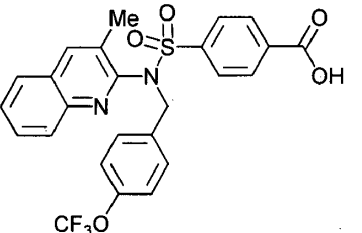
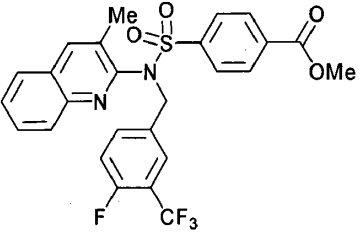
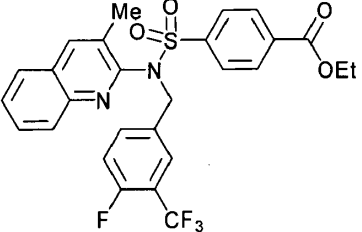
APCI-MS m/z: 573[M+H]<sup>+</sup>.

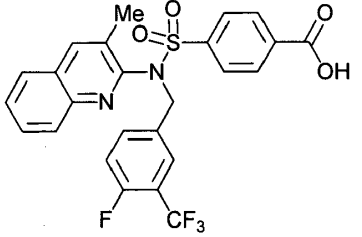
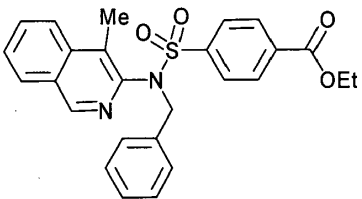
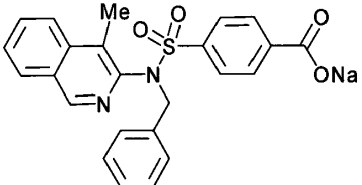
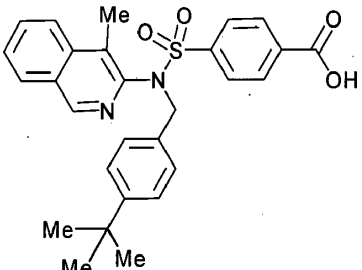
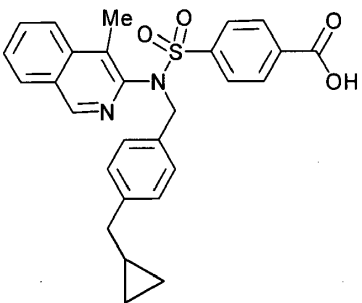
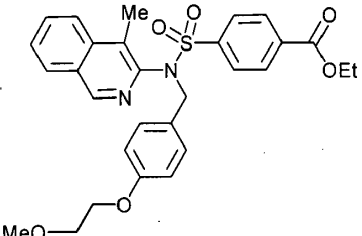
RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,00-1,14 (3H, m), 1,66 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,89-3,05 (1H, m), 3,17-3,51 (1H, m), 4,49-5,28 (2H, m), 7,22 (2H, d, *J* = 8,5Hz), 7,34 (2H, d, *J* = 8,2Hz), 7,73 (1H, t, *J* = 7,3Hz), 7,81-7,85 (3H, m), 8,03 (1H, d, *J* = 8,8Hz), 8,11-8,14 (3H, m), 9,02 (1H, s), 12,71-14,59 (1H, m).

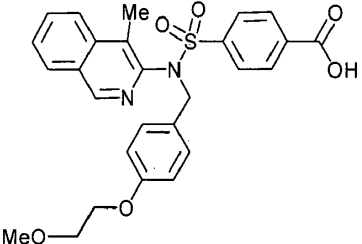
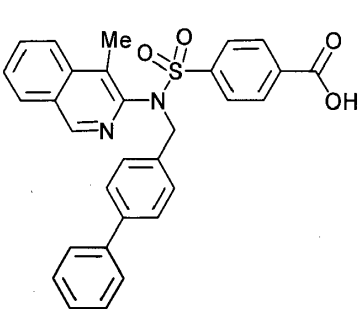
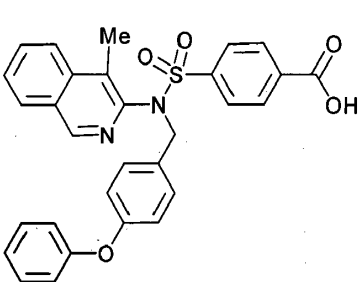
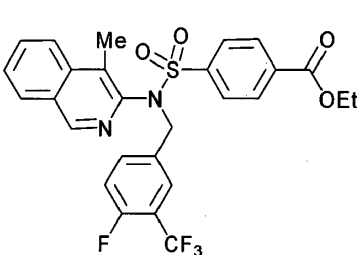
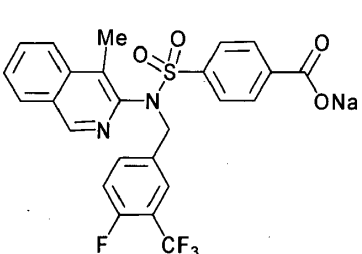
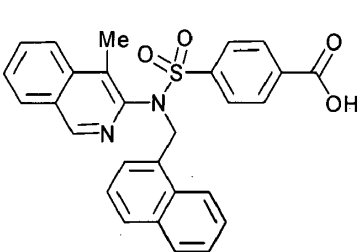
#### 40 Ejemplos 15 a 37

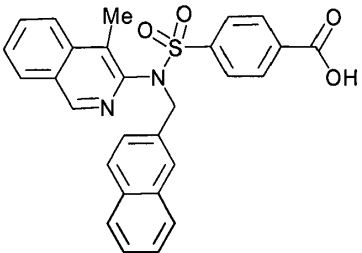
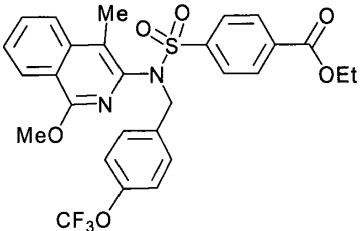
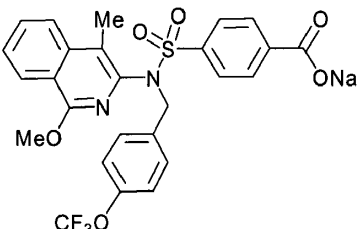
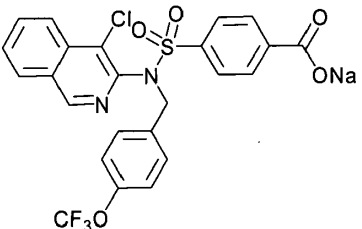
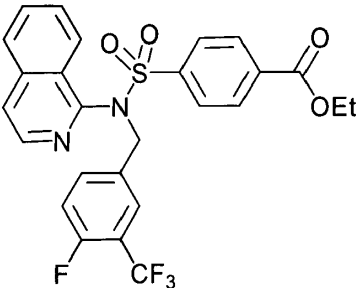
Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 1, 2 y/u 8 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 1. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
15		APCI-MS de sólido m/z: 531[M+H] <sup>+</sup>
16		APCI-MS de sólido m/z: 545[M+H] <sup>+</sup>
17		ESI-MS de sólido m/z: 515[M-H] <sup>+</sup>
18		APCI-MS de polvo m/z: 533[M+H] <sup>+</sup>
19		APCI-MS de polvo m/z: 547[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
20		ESI-MS de polvo m/z: 517[M-H] <sup>-</sup>
21		APCI-MS de polvo m/z: 461[M+H] <sup>+</sup>
22		ESI-MS de polvo m/z: 431[M-Na] <sup>-</sup>
23		APCI-MS de polvo m/z: 489[M+H] <sup>+</sup>
24		APCI-MS de polvo m/z: 487[M+H] <sup>+</sup>
25		APCI-MS de polvo m/z: 535[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
26		APCI-MS de polvo m/z: 507[M+H] <sup>+</sup>
27		APCI-MS de polvo m/z: 509[M+H] <sup>+</sup>
28		APCI-MS de polvo m/z: 525[M+H] <sup>+</sup>
29		APCI-MS de polvo m/z: 547[M+H] <sup>+</sup>
30		ESI-MS de polvo m/z: 517[M-Na] <sup>-</sup>
31		APCI-MS de polvo m/z: 483[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
32		APCI-MS de polvo m/z: 483[M+H] <sup>+</sup>
33		APCI-MS de polvo m/z: 575[M+H] <sup>+</sup>
34		ESI-MS de polvo m/z: 545[M-Na] <sup>-</sup>
35		ESI-MS de polvo m/z: 535/537[M-Na] <sup>-</sup>
36*		APCI-MS de polvo m/z: 533[M+H] <sup>+</sup>

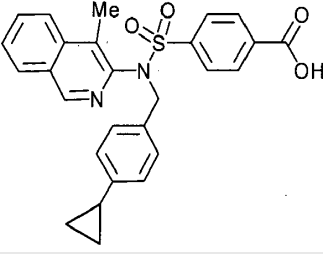
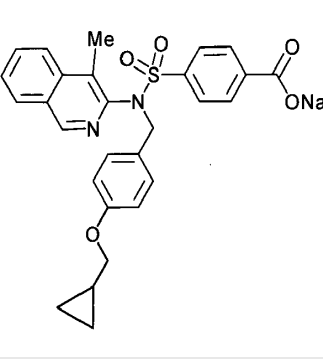
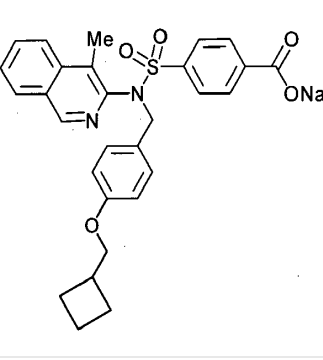
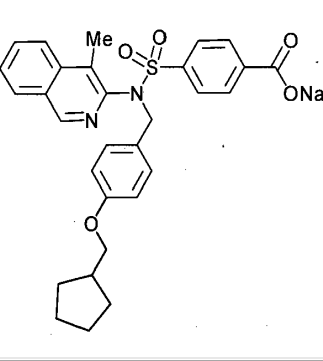
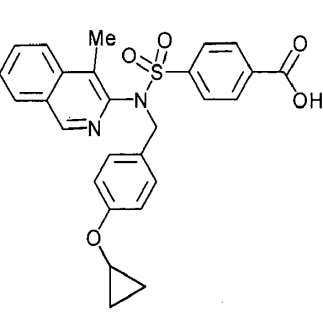
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
37*		ESI-MS de polvo m/z: 503[M-Na] <sup>-</sup>
* Ejemplo de Referencia '		

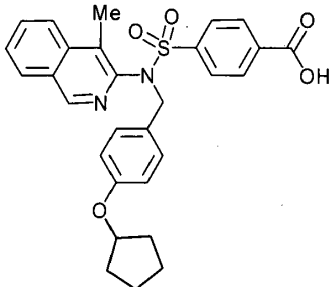
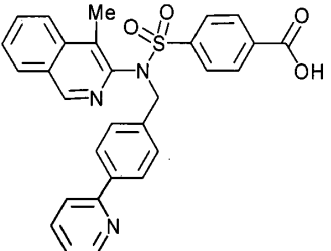
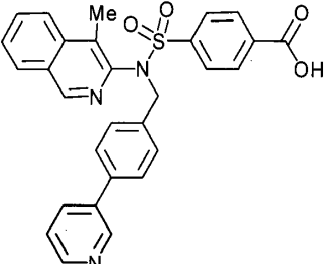
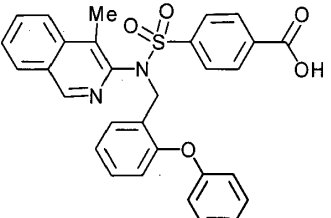
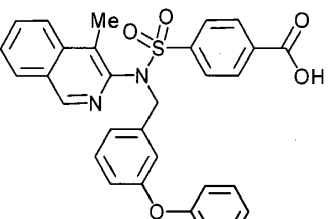
Ejemplos 38 a 87

- 5 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 3, 4 y/u 8 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 2. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

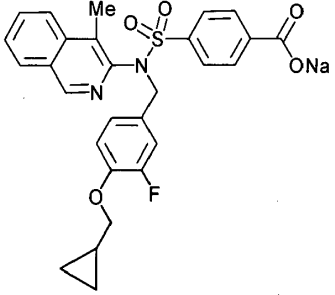
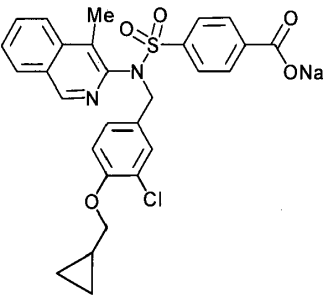
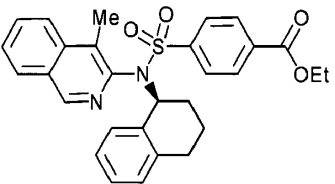
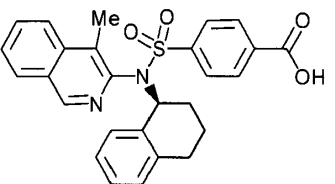
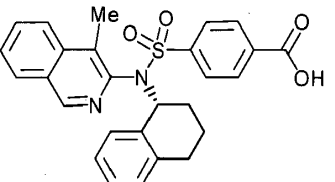
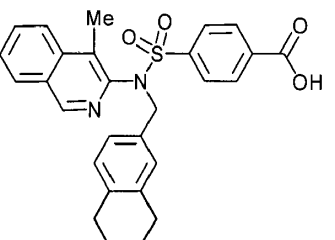
Tabla 2

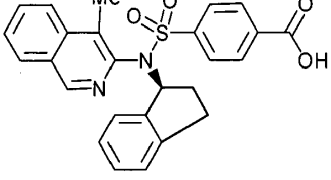
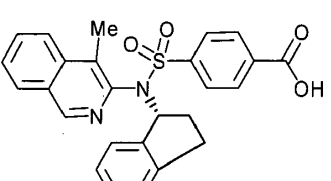
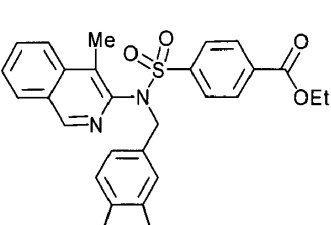
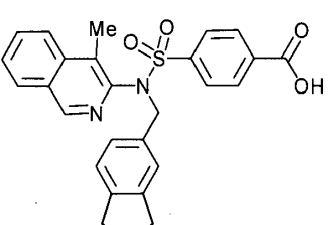
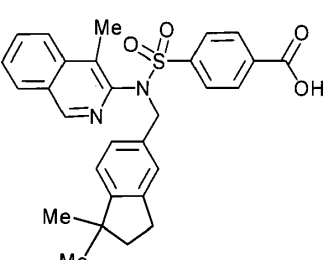
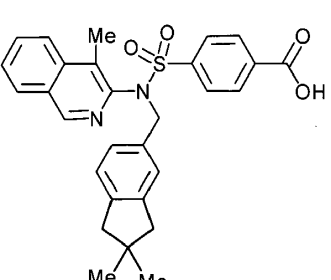
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
38		APCI-MS de polvo m/z: 477[M+H] <sup>+</sup>
39		APCI-MS de polvo m/z: 573[M+H] <sup>+</sup>
40		APCI-MS de sólido m/z: 545[M+H] <sup>+</sup>

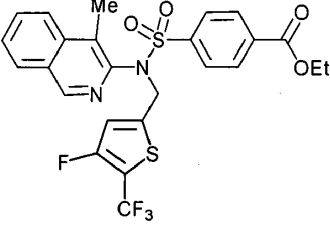
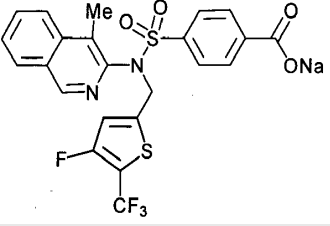
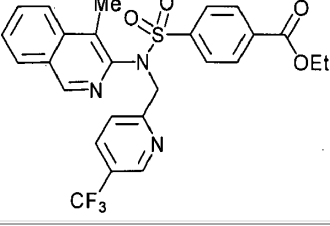
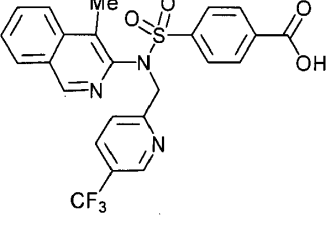
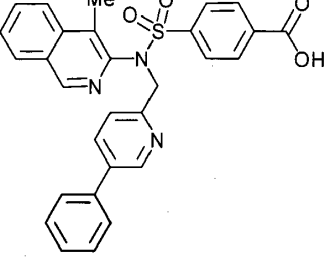
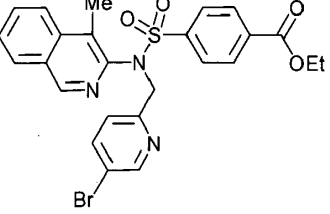
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
41		APCI-MS de polvo m/z: 473[M+H] <sup>+</sup>
42		ESI-MS de polvo m/z: 501[M-Na] <sup>+</sup>
43		ESI-MS de polvo m/z: 515[M-Na] <sup>+</sup>
44		ESI-MS de polvo m/z: 529[M-Na] <sup>+</sup>
45		APCI-MS de polvo m/z: 489[M+H] <sup>+</sup>

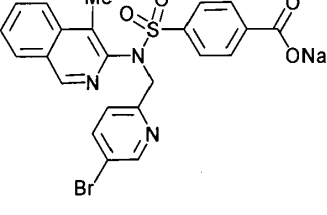
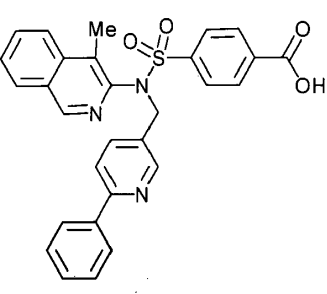
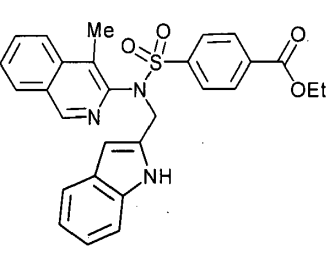
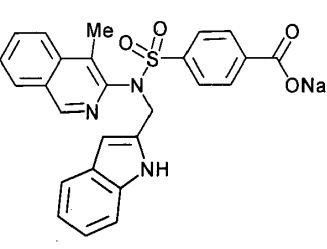
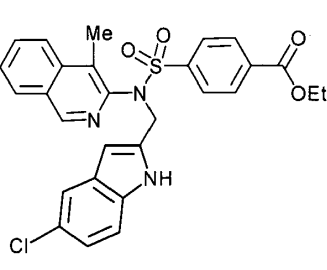
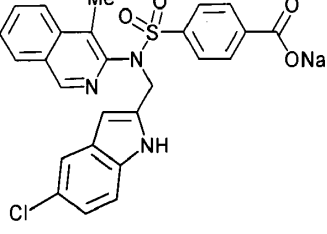
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
46		APCI-MS de polvo m/z: 517[M+H] <sup>+</sup>
47		APCI-MS de polvo m/z: 510[M+H] <sup>+</sup>
48		APCI-MS de sólido m/z: 510[M+H] <sup>+</sup>
49		APCI-MS de polvo m/z: 525[M+H] <sup>+</sup>
50		APCI-MS de polvo m/z: 525[M+H] <sup>+</sup>

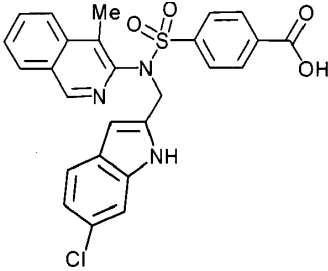
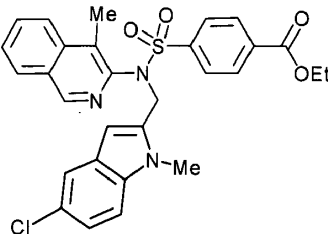
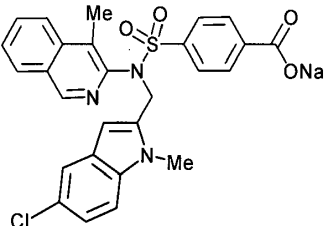
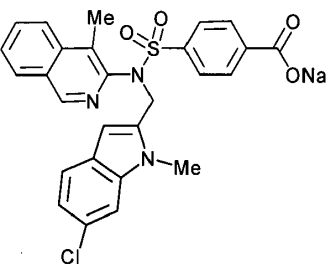
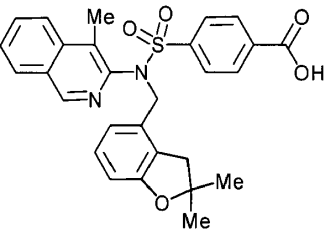


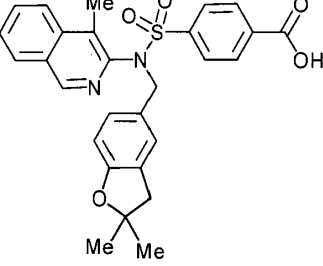
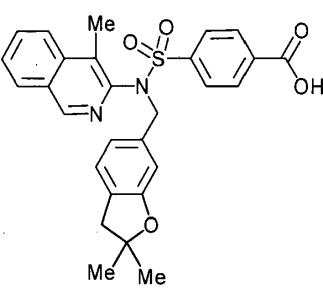
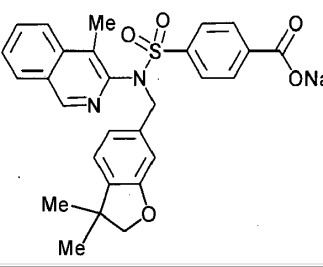
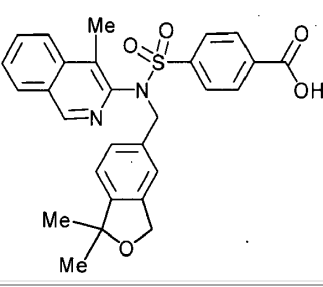
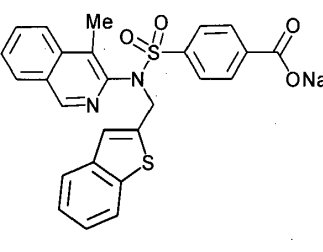
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
51		ESI-MS de polvo m/z: 519[M-Na] <sup>-</sup>
52		ESI-MS de polvo m/z: 535/537[M-Na] <sup>-</sup>
53		APCI-MS de sólido m/z: 501[M+H] <sup>+</sup>
54		APCI-MS de sólido m/z: 473[M+H] <sup>+</sup>
55		APCI-MS de sólido m/z: 473[M+H] <sup>+</sup>
56		APCI-MS de polvo m/z: 487[M+H] <sup>+</sup>

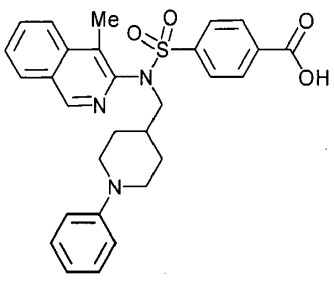
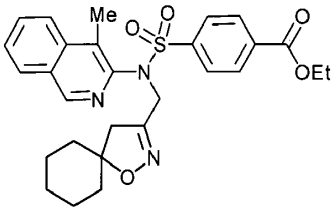
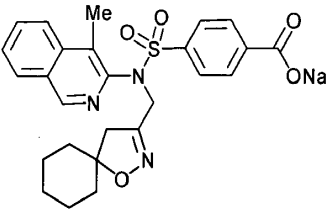
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
57		APCI-MS de sólido m/z: 459[M+H] <sup>+</sup>
58		APCI-MS de sólido m/z: 459[M+H] <sup>+</sup>
59		APCI-MS de sustancia viscosa m/z: 501[M+H] <sup>+</sup>
60		APCI-MS de sólido m/z: 473[M+H] <sup>+</sup>
61		APCI-MS de polvo m/z: 501[M+H] <sup>+</sup>
62		APCI-MS de polvo m/z: 501[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
63		APCI-MS de polvo m/z: 553[M+H] <sup>+</sup>
64		ESI-MS de polvo m/z: 523[M-Na] <sup>-</sup>
65		APCI-MS de polvo m/z: 530[M+H] <sup>+</sup>
66		APCI-MS de polvo m/z: 502[M+H] <sup>+</sup>
67		APCI-MS de polvo m/z: 510[M+H] <sup>+</sup>
68		APCI-MS de sólido m/z: 540/542[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
69		ESI-MS de polvo m/z: 510/512[M-Na] <sup>-</sup>
70		APCI-MS de sólido m/z: 510[M+H] <sup>+</sup>
71		APCI-MS de polvo m/z: 500[M+H] <sup>+</sup>
72		ESI-MS de polvo m/z: 470[M-Na] <sup>-</sup>
73		APCI-MS de polvo m/z: 534/536[M+H] <sup>+</sup>
74		ESI-MS de polvo m/z: 504/506[M-Na] <sup>-</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
75		ESI-MS de polvo m/z: 504/506[M-Na] <sup>-</sup>
76		APCI-MS de polvo m/z: 549/551[M+H] <sup>+</sup>
77		ESI-MS de polvo m/z: 518/520[M-Na] <sup>-</sup>
78		ESI-MS de polvo m/z: 518/520[M-Na] <sup>-</sup>
79		APCI-MS de polvo m/z: 503[M+H] <sup>+</sup>

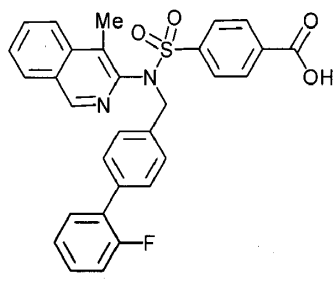
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
80		APCI-MS de polvo m/z: 503[M+H] <sup>+</sup>
81		APCI-MS de polvo m/z: 503[M+H] <sup>+</sup>
82		ESI-MS de polvo m/z: 501[M-Na] <sup>-</sup>
83		APCI-MS de polvo m/z: 503[M+H] <sup>+</sup>
84		ESI-MS de polvo m/z: 487[M-Na] <sup>-</sup>

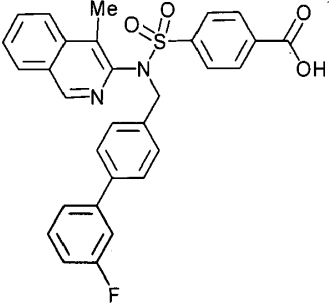
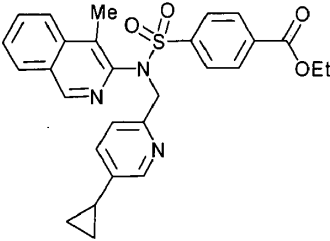
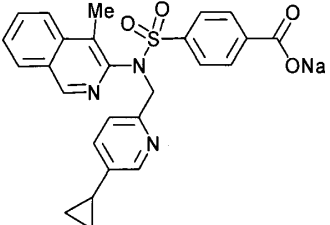
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
85		APCI-MS de sólido m/z: 516[M+H] <sup>+</sup>
86		APCI-MS de polvo m/z: 522[M+H] <sup>+</sup>
87		ESI-MS de polvo m/z: 492[M-Na] <sup>-</sup>

Ejemplos 88 a 91

- 5 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 7, 8 y/o 2 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 3. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

Tabla 3

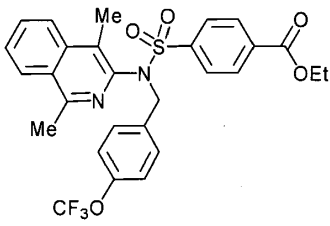
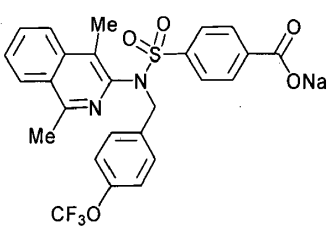
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
88		APCI-MS de sólido m/z: 527[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
89		APCI-MS de sólido m/z: 527[M+H] <sup>+</sup>
90		APCI-MS de polvo m/z: 502[M+H] <sup>+</sup>
91		ESI-MS de polvo m/z: 472[M-Na] <sup>-</sup>

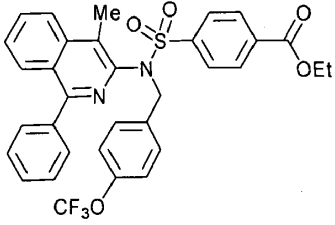
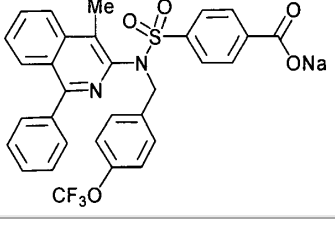
## Ejemplos 92 a 95

- 5 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 9 y/o 10 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 4. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

Tabla 4

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
92		APCI-MS de polvo m/z: 559[M+H] <sup>+</sup>
93		ESI-MS de polvo m/z: 529[M-Na] <sup>-</sup>

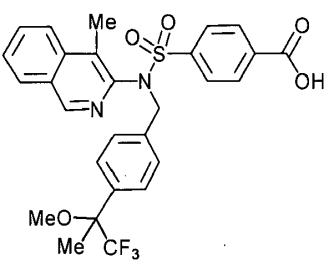


Ejemplo	Estructura	Datos físicos
94		APCI-MS de polvo m/z: 621[M+H] <sup>+</sup>
95		ESI-MS de polvo m/z: 591[M-Na] <sup>-</sup>

## Ejemplo 96

- 5 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a la del Ejemplos 13 y 14 para proporcionar el siguiente compuesto de la Tabla 5. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

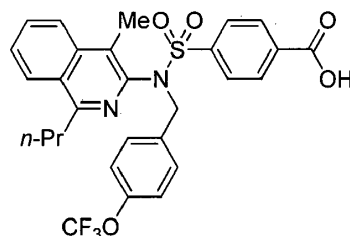
Tabla 5

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
96		APCI-MS de sólido m/z: 559[M+H] <sup>+</sup>

10

## Ejemplo 97:

Preparación de ácido 4-((4-metil-1-propilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)-sulfonil)benzoico



15

20

(1) El 4-((1-bromo-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)-sulfonil)benzoato de etilo (93,5 mg, 0,15 mmoles) preparado en el Ejemplo 9-(1) y ácido 1-propenilbórico se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 7-(2) para proporcionar 4-((4-metil-1-[(1E)-prop-1-en-1-il]isoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (86,9 mg, 99%) en forma de una sustancia viscosa de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 585 [M+H]<sup>+</sup>

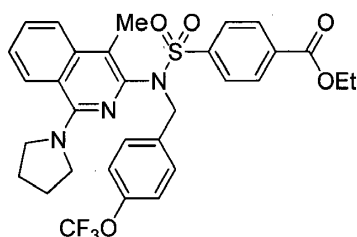
(2) A una solución del compuesto anterior (86,9 mg, 0,149 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió

óxido de platino (3,4 mg, 0,0149 mmoles), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró a través de tierra de diatomeas utilizando acetato de etilo. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un 4-((4-metil-1-propilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo bruto.

5 (3) El producto bruto se trató de una manera similar a la del Ejemplo 14 para proporcionar ácido 4-((4-metil-1-propilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoico (70,3 mg, 84%, rendimientos para dos etapas) en forma de un polvo de color blanco.  
APCI-MS m/z: 559[M+H]<sup>+</sup>

10 Ejemplo 98:

Preparación de 4-((4-metil-1-pirrolidin-1-isoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo

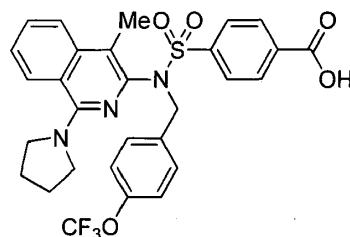


15 Una mezcla de 4-((1-bromo-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (93,5 mg, 0,15 mmoles) preparado en el Ejemplo 9-(1), pirrolidina (0,015 mL, 0,18 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (9,3 mg, 0,015 mmoles), trisdibencilidenacetona dipaladio (6,9 mg, 0,0075 mmoles) y t-butóxido de sodio (20,2 mg, 0,21 mmoles) en tolueno (2 mL) se agitó a 100°C durante 4 horas en atmósfera de argón. La mezcla se  
20 enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se filtró, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 10%→25%) para proporcionar 4-((4-metil-1-pirrolidin-1-isoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (22,4 mg, 24%) en forma de una sustancia viscosa de color  
25 amarillo.

APCI-MS: m/z 614[M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 99:

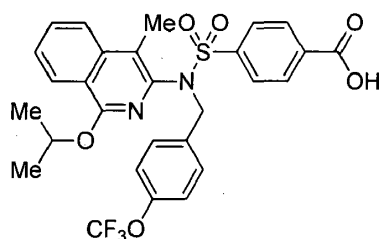
30 Preparación de ácido 4-((4-metil-1-pirrolidin-1-isoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoico



35 El 4-((4-metil-1-pirrolidin-1-isoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (22,4 mg, 0,0365 mmoles) preparado en el Ejemplo 98 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 14 para proporcionar ácido 4-((4-metil-1-pirrolidin-1-isoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoico (20,8 mg, 97%) en forma de un polvo de color amarillo.  
APCI-MS: m/z 586[M+H]<sup>+</sup>

40 Ejemplo 100:

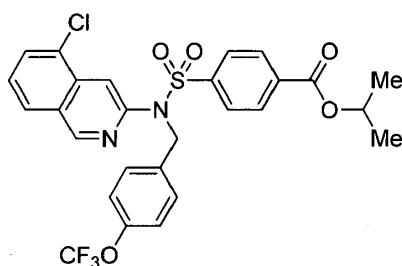
Preparación de ácido 4-((1-isopropoxi-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoico



5 A una suspensión de 4-((1-bromo-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)-bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo (93,5 mg, 0,15 mmoles) preparado en el Ejemplo 9-(1) e hidruro de sodio (60,0 mg, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se le añadió 2-propanol (0,115 mL, 1,5 mmoles) en atmósfera de argón, y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico de 2 moles/L, y a continuación se añadió a esto cloroformo. La mezcla se agitó, y a continuación se separó. La capa orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo = 2%→10%) para proporcionar ácido 4-((1-isopropoxi-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoico (53,1 mg, 58%) en forma de un polvo de color pardo.  
 10 APCI-MS: m/z 575 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 101:

15 Preparación de isopropilo 4-((5-cloroisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)-sulfonyl)benzoato de

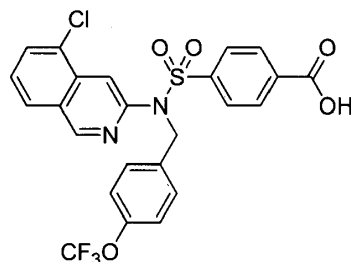


20 (1) La 1-bromo-5-cloroisoquinolin-3-amina (258 mg, 1 mmoles) obtenida en el Ejemplo de referencia 21, 4-clorosulfonylbenzoato de etilo y 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 1-(1) y (2) para proporcionar 4-((1-bromo-5-cloroisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo en forma de un sólido de color pardo.  
 APCI-MS: m/z 643/645/647 [M+H]<sup>+</sup>

25 (2) Una mezcla del compuesto anterior (193 mg, 0,3 mmoles), acetato de paladio (3,4 mg, 0,015 mmoles), trifetilfosfina (15,7 mg, 0,06 mmoles) y carbonato de potasio (82,9 mg, 0,6 mmoles) en 2-propanol (2 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas en atmósfera de argón. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió a esto acetato de etilo. La mezcla se filtró, y la materia insoluble se separó. El producto filtrado se concentró a presión reducida, y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 10%→30%) para proporcionar 4-((5-cloroisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de isopropilo (81,2 mg, 47%) en forma de una sustancia viscosa de color amarillo pálido.  
 30 APCI-MS: m/z 579/581 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 102:

35 Preparación de ácido 4-((5-cloroisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoico



40 El 4-((5-cloroisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de isopropilo (42,2 mg, 0,0729

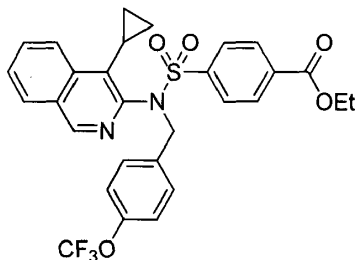
mnoles) preparado en el Ejemplo 101 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 14 para proporcionar ácido 4-(((57-cloroisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)-bencil]amino)sulfonyl)benzoico (35,8 mg, 91%) en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS: m/z 537/539 [M+H]<sup>+</sup>

5

Ejemplo 103:

Preparación de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo



10

Una mezcla de 4-(((4-bromoisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo (65,0 mg, 0,107 mmoles) preparado en el Ejemplo 153, ácido ciclopropilborónico (27,0 mg, 0,321 mmoles), acetato de paladio (2,5 mg, 0,011 mmoles), triciclohexilfosfina (5,9 mg, 0,021 mmoles) y trifosfato de potasio (79,0 mg, 0,375 mmoles) en agua (0,027 mL) y tolueno (0,54 mL) se agitó en atmósfera de argón a 100°C durante 5 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→65:35) para proporcionar 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo (46,7 mg, 78%) en forma de un polvo de color blanco.

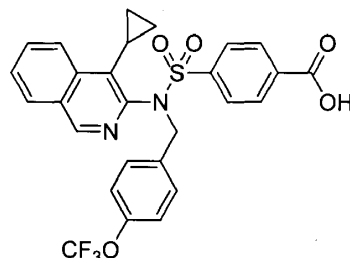
15

20

APCI-MS m/z: 571 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 104:

25 Preparación de ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoico



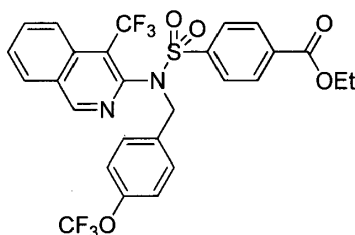
30

El 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo (46,0 mg, 0,081 mmoles) preparado en el Ejemplo 103 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 14 para proporcionar ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoico (41,1 mg, 91%) en forma de un polvo de color blanco. APCI-MS m/z: 543 [M+H]<sup>+</sup>.

35

Ejemplo 105:

Preparación de 4-(((4-(trifluorometoxi)bencil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino)sulfonyl)benzoato de etilo



40

(1) La isoquinolin-3-amina y 4-clorosulfonylbenzoato de etilo se trataron de una manera similar a la del

Ejemplo 1-(1) para proporcionar 4-[(isoquinolin-3-ilamino)sulfonyl]benzoate de etilo en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 357[M+H]<sup>+</sup>.

(2) Una mezcla del compuesto anterior (356,0 mg, 1,00 mmoles) y *N*-yodosuccinimida (337,0 mg, 1,50 mmoles) en ácido acético (5 mL) se agitó en atmósfera de argón a 80°C durante 8 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→3:2) para proporcionar 4-[(4-yodoisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoate de etilo (250,0 mg, 52%) en forma de un polvo de color rojo pálido.

APCI-MS m/z: 483[M+H]<sup>+</sup>.

(3) El compuesto anterior (96,0 mg, 0,20 mmoles) se trató de una manera similar a la del Ejemplo 1-(2) para proporcionar 4-[(4-(trifluorometoxi)encil]amino]-sulfonyl]benzoate de etilo (122,0 mg, 93%) en forma de un polvo de color blanco.

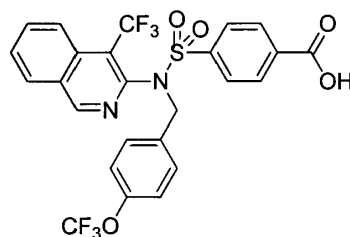
APCI-MS m/z: 657[M+H]<sup>+</sup>.

(4) El compuesto anterior (116,0 mg, 0,18 mmoles) se trató de una manera similar a la del Ejemplo 11-(2) para proporcionar 4-[(4-(trifluorometoxi)encil][4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino]sulfonyl]benzoate de etilo (95,0 mg, 90%) en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 599[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 106:

Preparación de ácido 4-[(4-(trifluorometoxi)encil][4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino]-sulfonyl]benzoico

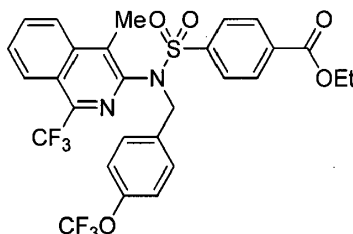


El 4-[(4-(trifluorometoxi)encil][4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino]-sulfonyl]benzoate de etilo (93,0 mg, 0,16 mmoles) preparado en el Ejemplo 105 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 14 para proporcionar ácido 4-[(4-(trifluorometoxi)encil][4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino]sulfonyl]benzoico (77,7 mg, 88%) en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 571[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 107:

Preparación de 4-[(4-metil-1-(trifluorometil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)-encil]amino]sulfonyl]benzoate de etilo



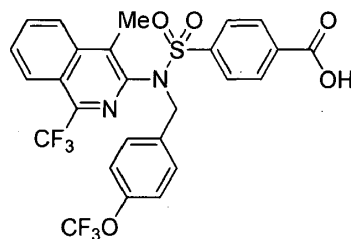
(1) El 4-[(1-bromo-4-metilisoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)encil]amino]-sulfonyl]benzoate de etilo (93,5 mg, 0,15 mmoles) preparado en el Ejemplo 9-(1) se trató de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 3 para proporcionar 4-[(1-yodo-4-metilisoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)encil]amino]sulfonyl]benzoate de etilo (73,7 mg, 73%) en forma de un sólido de color blanco. APCI-MS: m/z 671 [M+H]<sup>+</sup>

(2) El compuesto anterior (73,7 mg, 0,11 mmoles) se trató de una manera similar a la del Ejemplo 11-(2) para proporcionar 4-[(4-metil-1-(trifluorometil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)encil]amino]sulfonyl]benzoate de etilo (52,7 mg, 78%) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS: m/z 613 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 108:

Preparación de ácido 4-({[4-metil-1-(trifluorometil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)bencil]-amino}sulfonyl)benzoico



5

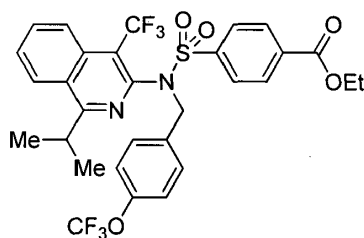
El 4-({[4-metil-1-(trifluorometil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)bencil]-amino}sulfonyl)benzoato de etilo (52,7 mg, 0,086 mmoles) preparado en el Ejemplo 107 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 14 para proporcionar ácido 4-({[4-metil-1-(trifluorometil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonyl)benzoico (47,8 mg, 95%) en forma de un polvo de color blanco.

10

APCI-MS: m/z 585 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 109:

15 Preparación de 4-({[1-isopropil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonyl)benzoato de etilo



20

(1) La 4-yodo-1-isopropilisoquinolin-3-amina obtenida en el Ejemplo de referencia 25, 4-clorosulfonylbenzoato de etilo y 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 1-(1) y (2) para proporcionar 4-({[4-yodo-1-isopropilisoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonyl)benzoato de etilo en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 699 [M+H]<sup>+</sup>.

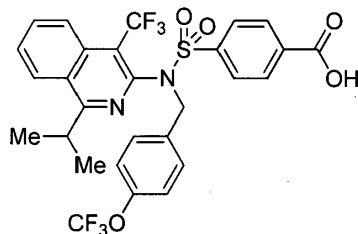
25

(2) El compuesto anterior se trató de una manera similar a la del Ejemplo 11-(2) para proporcionar 4-({[1-isopropil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonyl)benzoato de etilo en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 641 [M+H]<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 110:

Preparación de ácido 4-({[1-isopropil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonyl)benzoico



35

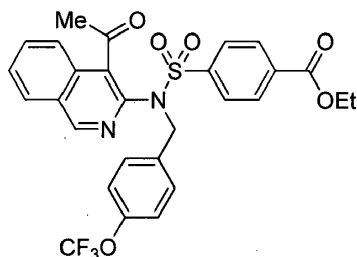
El 4-({[1-isopropil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonyl)benzoato de etilo preparado en el Ejemplo 109 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 14 para proporcionar ácido 4-({[1-isopropil-4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)bencil]amino}sulfonyl)benzoico en forma de un polvo de color blanco.

40

APCI-MS m/z: 613 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 111:

Preparación de 4-((4-acetilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)-sulfonil)benzoato de etilo

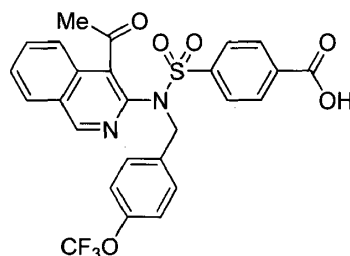


5

Una mezcla de 4-((4-bromoisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)-sulfonil)benzoato de etilo (122,0 mg, 0,20 mmoles) preparado en el Ejemplo 153, tributil(1-etoxivinil)estaño (94,0 mg, 0,26 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (14,0 mg, 0,02 mmoles) en 1,4-dioxano (1 mL) se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 16 horas. Después de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se vertió en una solución acuosa de fluoruro de potasio. La mezcla se agitó durante 6 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración, y a continuación el producto filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua. A continuación, se añadió a esto ácido clorhídrico de 2 moles/L, y la mezcla se agitó durante 3 días. A continuación, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→3:2) para proporcionar 4-((4-acetilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (53,4 mg, 47%) en forma de un polvo de color blanco. APCI-MS m/z: 573[M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 112:

Preparación de ácido 4-((4-acetilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-benzoico



25

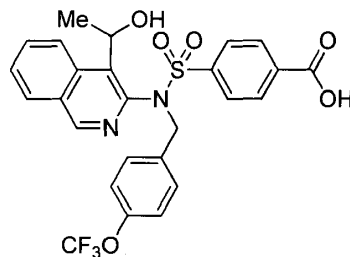
El 4-((4-acetilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-benzoato de etilo (51,0 mg, 0,089 mmoles) preparado en el Ejemplo 111 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 14 para proporcionar ácido 4-((4-acetilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)-bencil]amino)sulfonil)benzoico (36,9 mg, 76%) en forma de un polvo de color blanco.

30

APCI-MS m/z: 545[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 113:

35 Preparación de ácido 4-((4-(1-hidroxietil)isoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)-sulfonil)benzoico

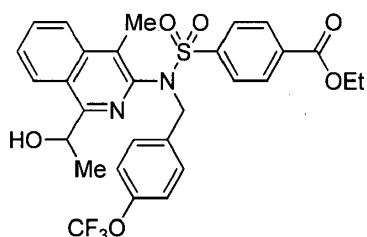


A una solución de ácido 4-((4-acetilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)-sulfonil)benzoico (20,0 mg, 0,036

mnoles) preparado en el Ejemplo 112 en etanol (1 mL) se le añadió borohidruro de sodio (10,0 mg, 0,264 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:0→9:1) para proporcionar ácido 4-([4-(1-hidroxi-etil)isoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoico (17,1 mg, 87%) en forma de un polvo de color blanco. APCI-MS m/z: 547[M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo 114:

Preparación de 4-([1-(1-hidroxi-etil)-4-metilisoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)-encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo



15 (1) Una mezcla de 4-([1-(1-bromo-4-metilisoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)-encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (93,5 mg, 0,15 mmoles) preparado en el Ejemplo 9-(1), tributil(1-etoxivinil)estaño (0,061 mL, 0,18 mmoles) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (5,3 mg, 0,0075 mmoles) en 1,4-dioxano (2 mL) se agitó a 80°C durante 4 horas en atmósfera de argón. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9→3:7) para proporcionar un 4-([1-(1-etoxivinil)-4-metilisoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)encil]amino)-sulfonil)benzoato de etilo bruto (152 mg) en forma de una sustancia viscosa de color amarillo pálido.

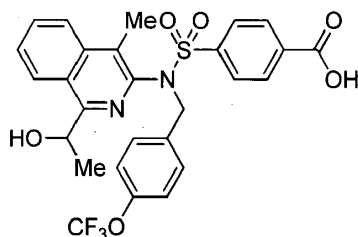
20 (2) A una solución del producto bruto anterior en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió ácido clorhídrico de 6 moles/L (0,5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se diluyó con agua, y a continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un 4-([1-(1-acetil-4-metilisoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)encil]-amino)sulfonil)benzoato de etilo bruto.

25 (3) A una solución del producto bruto anterior en etanol (5 mL) se le añadió borohidruro de sodio (11,3 mg, 0,3 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A continuación, se añadió a esto una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el etanol, y a continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:3→1:1) para proporcionar 4-([1-(1-hidroxi-etil)-4-metilisoquinolin-3-il] [4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (83,0 mg, 94%, rendimientos para tres etapas) en forma de una sustancia viscosa incolora.

35 APCI-MS: m/z 589 [M+H]<sup>+</sup>

#### 40 Ejemplo 115:

Preparación de ácido 4-([1-(1-hidroxi-etil)-4-metilisoquinolin-3-il] [4-(trifluorometoxi)-encil]amino)sulfonil)benzoico



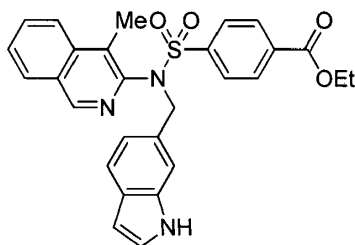
45 El 4-([1-(1-hidroxi-etil)-4-metilisoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)encil]-amino)sulfonil)benzoato de etilo (83,0 mg, 0,141 mmoles) preparado en el Ejemplo 114 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 14 para proporcionar ácido 4-([1-(1-hidroxi-etil)-4-metilisoquinolin-3-il][4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoico (76,0 mg, 96%) en forma de un polvo de color blanco.



APCI-MS: m/z 561 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 116:

5 Preparación de 4-[[[(1H-indol-6-ilmetil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo



10 (1) El 6-(hidroximetil)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (770 mg, 3,1 mmoles) y 4-[[[(4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (887 mg, 2,4 mmoles) obtenido en el Ejemplo 1-(1) se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 3 para proporcionar 6-[[[(4-(etoxicarbonil)fenil] sulfonyl}(4-metilisoquinolin-3-il)amino]metil]-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (789 mg, 55%) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS: m/z 600 [M+H]<sup>+</sup>

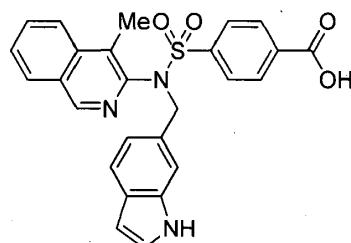
15 (2) A una solución del compuesto anterior (789 mg, 1,32 mmoles) en dimetilsulfóxido (5,2 mL) se le añadió agua (2,6 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a 120°C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a esto agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→2:1) para proporcionar 4-[[[(1H-indol-6-ilmetil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (535 mg, 81%) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS: m/z 500 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 117:

25

Preparación de ácido 4-[[[(1H-indol-6-ilmetil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoico

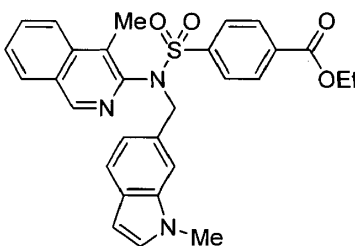


30 El 4-[[[(1H-indol-6-ilmetil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (62 mg, 0,13 mmoles) preparado en el Ejemplo 116 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 8 para proporcionar ácido 4-[[[(1H-indol-6-ilmetil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoico (28 mg, 48%) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS: m/z 472 [M+H]<sup>+</sup>

35 Ejemplo 118:

Preparación de 4-[[[(1-metil-1H-indol-6-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]-sulfonyl]benzoato de etilo



40 (1) El (1-Metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)metanol (245 mg, 1,50 mmoles) obtenido en el Ejemplo de referencia 52 y 4-[[[(4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (427 mg, 1,15 mmoles) obtenido en el

Ejemplo 1-(1) se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 3 para proporcionar 4-[[[(1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (127 mg, 21 %) en forma de un sólido de color blanco .

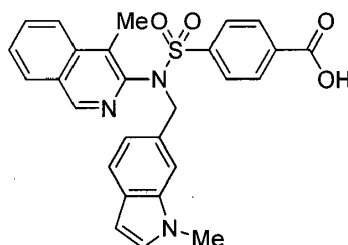
APCI-MS: m/z 516 [M+H]<sup>+</sup>

(2) A una solución del compuesto anterior (125 mg, 0,24 mmoles) en 1,4-dioxano (12 mL) se le añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (61 mg, 0,26 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se agitó durante 3 horas, y a continuación se filtró a través de tierra de diatomeas. La materia insoluble se separó mediante filtración. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→3:1) para proporcionar 4-[[[(1-metil-1H-indol-6-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (87 mg, 70%) en forma de un sólido de color blanco .

APCI-MS: m/z 514 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 119:

Preparación de ácido 4-[[[(1-metil-1H-indol-6-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]-sulfonyl]benzoico

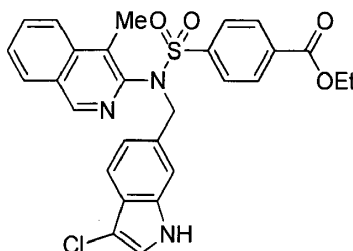


El 4-[[[(1-metil-1H-indol-6-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]-sulfonyl]benzoato de etilo (83 mg, 0,16 mmoles) preparado en el Ejemplo 118 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 8 para proporcionar ácido 4-[[[(1-metil-1H-indol-6-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoico (65 mg, 83%) en forma de un sólido de color blanco .

MS:486 [M+H]<sup>+</sup>, APCI

Ejemplo 120:

Preparación de 4-[[[(3-cloro-1H-indol-6-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]-sulfonyl]benzoato de etilo

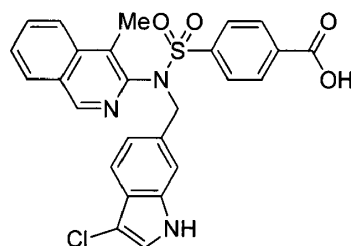


A una solución de 4-[[[(1H-indol-6-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (177 mg, 0,36mmoles) preparado en el Ejemplo 116 en tetrahidrofurano (1,8 mL) se le añadió *N*-clorosuccinimida (57 mg, 0,43 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 17 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1→1:1) para proporcionar 4-[[[(3-cloro-1H-indol-6-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]sulfonyl]benzoato de etilo (124 mg, 65%) en forma de un sólido de color blanco .

APCI-MS: m/z 534/536 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 121:

Preparación de ácido 4-[[[(3-cloro-1H-indol-6-il)metil](4-metilisoquinolin-3-il)amino]-sulfonyl]benzoico

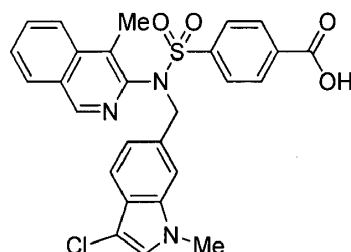


El 4-(((3-cloro-1H-indol-6-il)metil})(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl}benzoato de etilo (32 mg, 0,06 mmoles) preparado en el Ejemplo 120 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 8 para proporcionar ácido 4-(((3-cloro-1H-indol-6-il)metil})(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl}benzoico (8 mg, 28%) en forma de un sólido de color blanco

APCI-MS: m/z 506/508 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 122:

Preparación de ácido 4-(((3-cloro-1-metil-1H-indol-6-il)metil})(4-metilisoquinolin-3-il)-amino)sulfonyl}benzoico



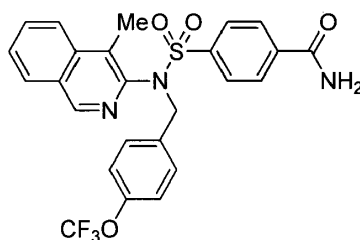
(1) A una solución de 4-(((3-cloro-1H-indol-6-il)metil})(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl}benzoato de etilo (81 mg, 0,15 mmoles) preparado en el Ejemplo 120 en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se le añadió hidruro de sodio (9 mg, 0,22 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió yoduro de metilo (29 µL, 0,46 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→2:1) para proporcionar un 4-(((3-cloro-1-metil-1H-indol-6-il)metil})(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl}benzoato de etilo bruto (53,0 mg) en forma de un polvo incoloro.

(2) El producto bruto se trató de una manera similar a la del Ejemplo 8 para proporcionar ácido 4-(((3-cloro-1-metil-1H-indol-6-il)metil})(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl}benzoico (38 mg, 48%, rendimientos para dos etapas) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS: m/z 520/522 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 123:

Preparación de 4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil] amino) sulfonyl}-benzamida

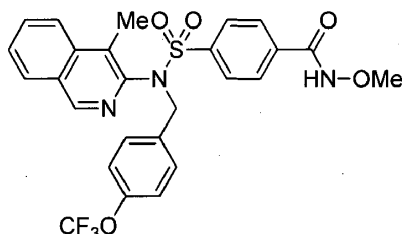


A una solución de 4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)-encil]amino)sulfonyl}benzoato de sodio (100 mg, 0,186 mmoles) preparado en el Ejemplo 2, cloruro de amonio (50 mg, 0,929 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (162 µL, 0,929 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (1,8 mL) se le añadió hexafluorofosfato metanamínio de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (85 mg, 0,223 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua dos veces, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0→91:9) para proporcionar 4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)benzamida (26 mg, 27%) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS: m/z 516 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo 124:

10 Preparación de N-metoxi-4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)-sulfonyl)benzamida

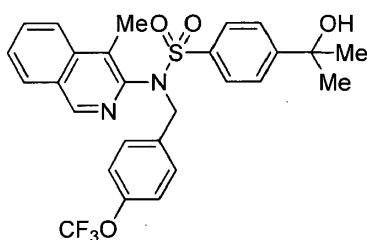


15 A una suspensión de 4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)benzoato de sodio (107,7 mg, 0,200 mmoles) preparado en el Ejemplo 2 en cloroformo (1 mL) se le añadió dicloruro de oxalilo (21 µL, 0,240 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió a esto dicloruro de oxalilo adicional (21 µL, 0,24 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. A continuación, el residuo resultante se suspendió en cloroformo (1 mL), y se añadió gota a gota a una suspensión de hidrocloreuro de O-metilhidroxilamina (50,1 mg, 0,600 mmoles) y trietilamina (139 µL, 1,00 mmoles) en cloroformo (1 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1→0:10) para proporcionar N-metoxi-4-((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-benzamida (88,1 mg, 81%) en forma de un polvo de color blanco. APCI-MS m/z: 546 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 125:

Preparación de 4-(1-hidroxi-1-metiletil)-N-(4-metilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida



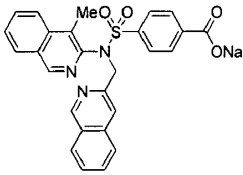
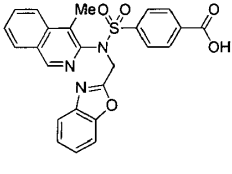
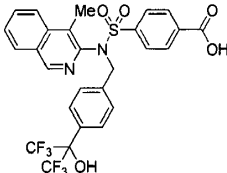
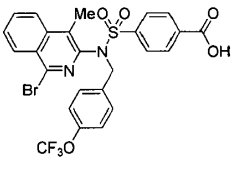
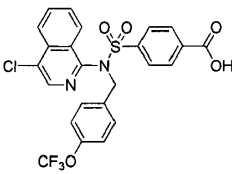
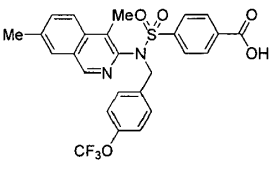
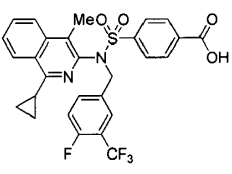
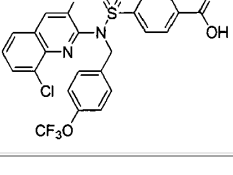
30

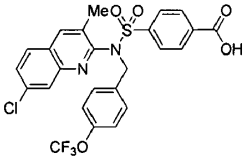
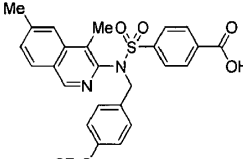
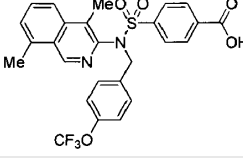
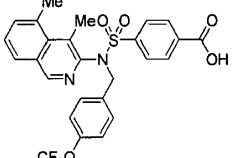
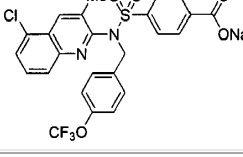
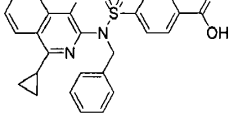
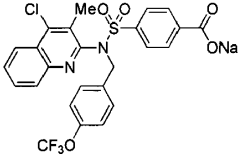
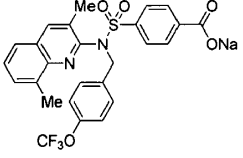
35 A una solución de 4-acetil-N-(4-metilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (98 mg, 0,190 mmoles) preparada en el Ejemplo 152 en éter dietílico (2 mL) se le añadió bromuro de metilmagnesio (solución en tetrahidrofurano, 3 mol/L, 0,229 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20→40:60) para proporcionar (1-hidroxi-1-metiletil)-N-(4-metilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (83 mg, 82%) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS m/z: 531 [M+H]<sup>+</sup>.

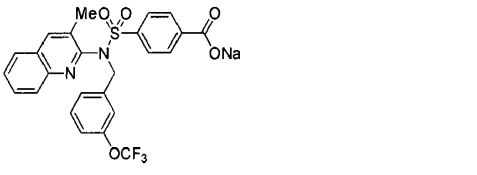
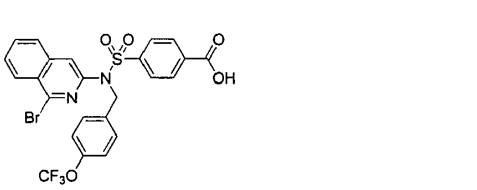
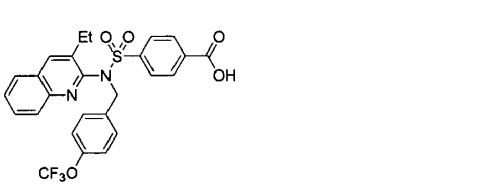
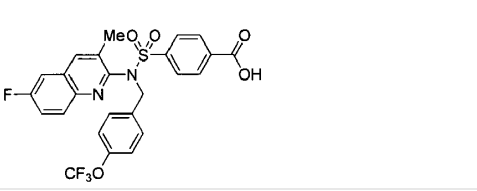
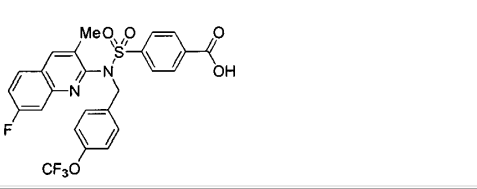
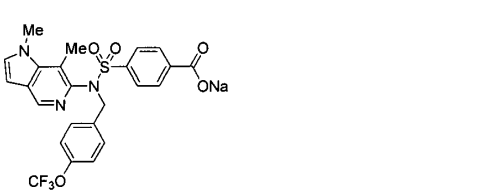
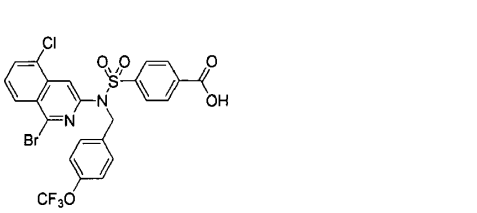
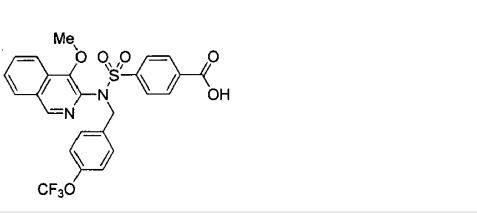
40

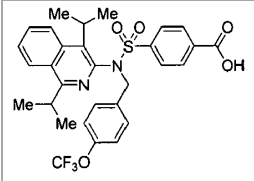
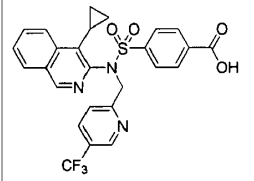
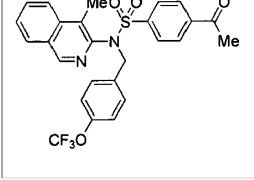
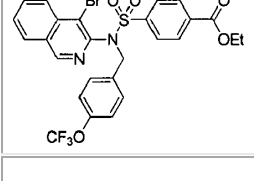
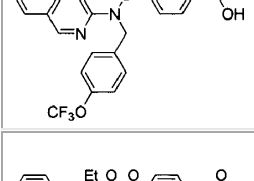
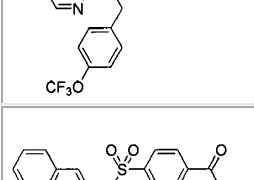
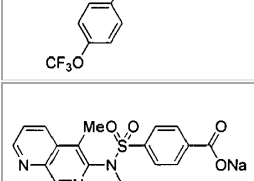
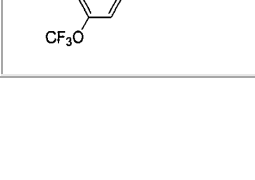
Ejemplos 126 a 158

45 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 1, 2 y/u 8 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 6. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

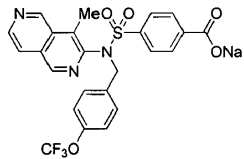
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
126		ESI-MS m/z: 482[M-Na] <sup>-</sup>
127		APCI-MS m/z: 474[M+H] <sup>+</sup>
128		APCI-MS m/z: 599[M+H] <sup>+</sup>
129		APCI-MS m/z: 595/597[M+H] <sup>+</sup>
130 <sup>*</sup>		APCI-MS m/z: 537/539[M+H] <sup>+</sup>
131		APCI-MS m/z: 531 [M+H] <sup>+</sup>
132		APCI-MS m/z: 559[M+H] <sup>+</sup>
133		APCI-MS m/z: 551/553[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
134		APCI-MS m/z: 551/553[M+H] <sup>+</sup>
135		APCI-MS m/z: 531 [M+H] <sup>+</sup>
136		APCI-MS m/z: 531 [M+H] <sup>+</sup>
137		APCI-MS m/z: 531 [M+H] <sup>+</sup>
138		ESI-MS m/z: 549/551 [M-Na] <sup>-</sup>
139		APCI-MS m/z: 473[M+H] <sup>+</sup>
140		ESI-MS m/z: 549/551 [M-Na] <sup>-</sup>
141		ESI-MS m/z: 529[M-Na] <sup>-</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
142		ESI-MS m/z: 515[M-Na] <sup>-</sup>
143		APCI-MS m/z: 581/583[M+H] <sup>+</sup>
144		APCI-MS m/z: 531 [M+H] <sup>+</sup>
145		APCI-MS m/z: 535[M+H] <sup>+</sup>
146		APCI-MS m/z: 535[M+H] <sup>+</sup>
147 <sup>*</sup>		ESI-MS m/z: 518[M-Na] <sup>-</sup>
148		APCI-MS m/z: 615/617/619[M+H] <sup>+</sup>
149		APCI-MS m/z: 533[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
150		APCI-MS m/z: 587[M+H] <sup>+</sup>
151		APCI-MS m/z: 528[M+H] <sup>+</sup>
152		APCI-MS m/z: 515[M+H] <sup>+</sup>
153		APCI-MS m/z: 609/611[M+H] <sup>+</sup>
154		APCI-MS m/z: 581/583[M+H] <sup>+</sup>
155		APCI-MS m/z: 531[M+H] <sup>+</sup>
156		APCI-MS m/z: 503[M+H] <sup>+</sup>
157*		ESI-MS m/z: 516[M-Na] <sup>-</sup>

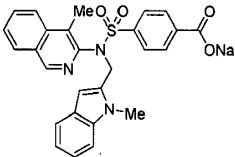
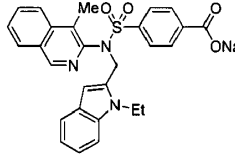
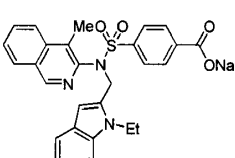
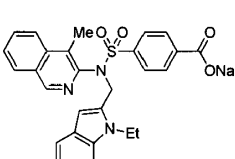
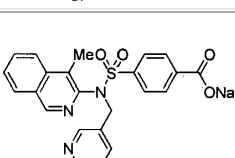


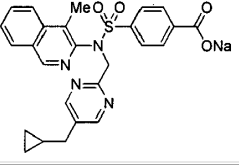
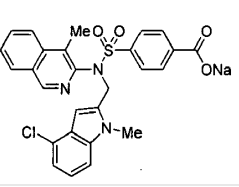
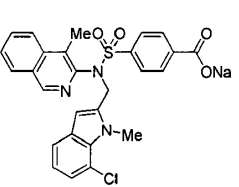
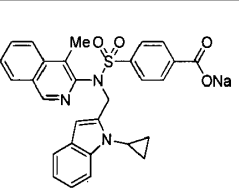
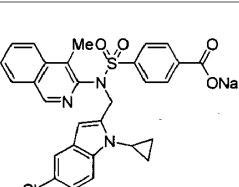
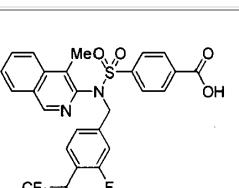
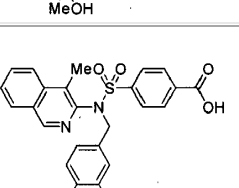
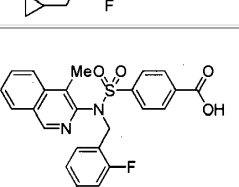
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
158*		ESI-MS m/z: 516[M-Na] <sup>-</sup>
*Ejemplo de Referencia		

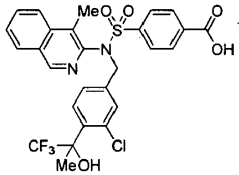
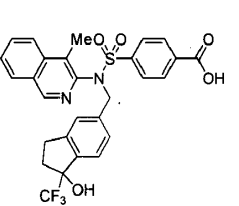
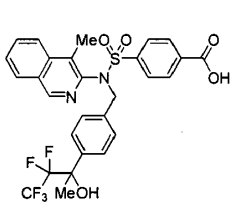
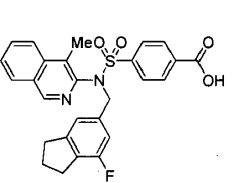
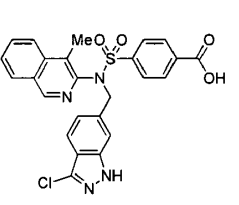
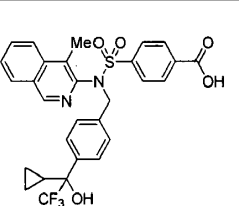
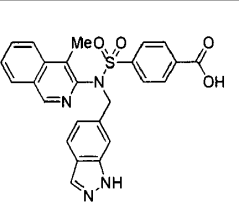
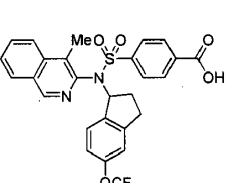
Ejemplos 159 a 210

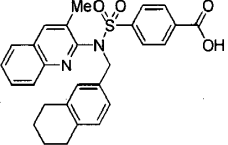
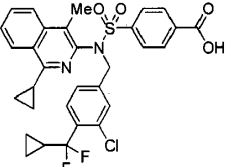
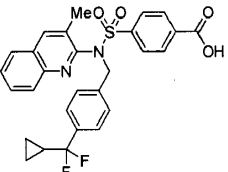
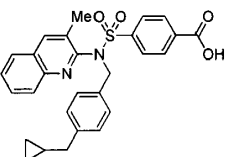
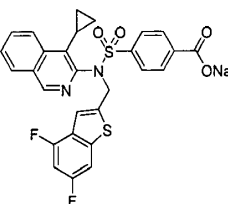
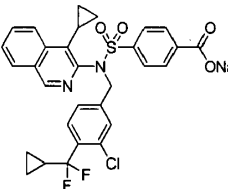
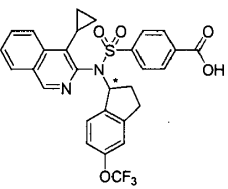
- 5 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 3, 4 y/u 8 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 7. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

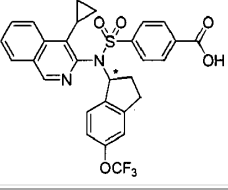
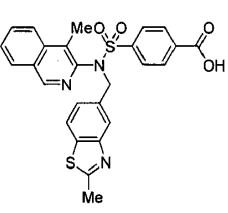
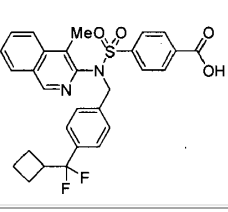
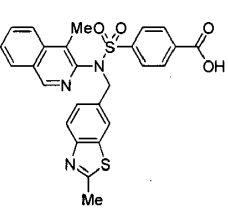
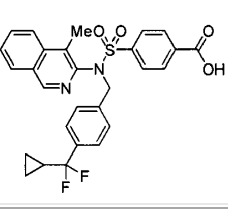
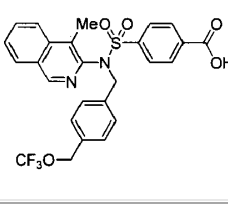
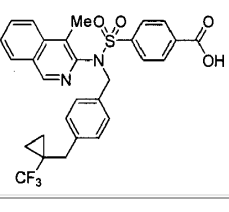
Tabla 7

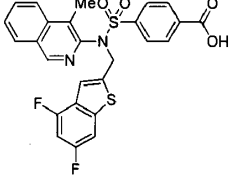
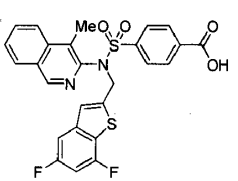
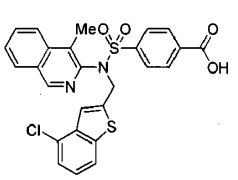
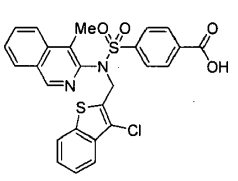
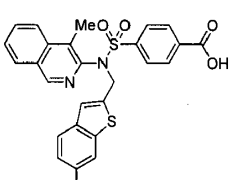
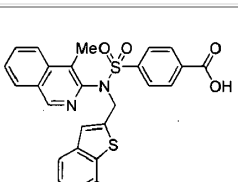
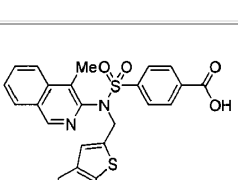
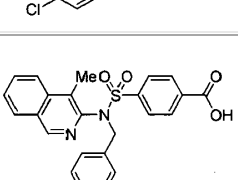
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
159		ESI-MS m/z: 484[M-Na] <sup>-</sup>
160		ESI-MS m/z: 498[M-Na] <sup>-</sup>
161		ESI-MS m/z: 532/534[M-Na] <sup>-</sup>
162		ESI-MS m/z: 532/534[M-Na] <sup>-</sup>
163		ESI-MS m/z: 482[M-Na] <sup>-</sup>

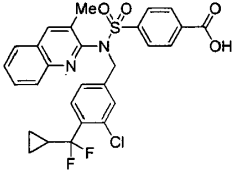
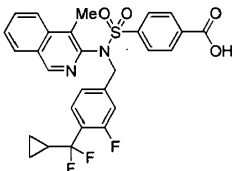
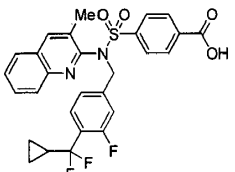
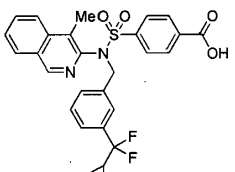
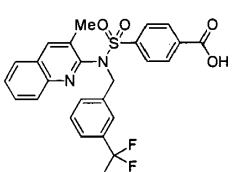
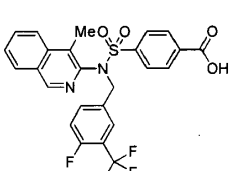
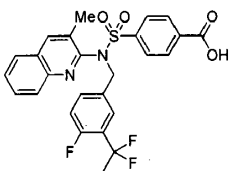
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
164		ESI-MS m/z: 487[M-Na] <sup>-</sup>
165		ESI-MS m/z: 518/520[M-Na] <sup>-</sup>
166		ESI-MS m/z: 518/520[M-Na] <sup>-</sup>
167		ESI-MS m/z: 510[M-Na] <sup>-</sup>
168		ESI-MS m/z: 544/546[M-Na] <sup>-</sup>
169		APCI-MS m/z: 563[M+H] <sup>+</sup>
170		APCI-MS m/z: 505[M+H] <sup>+</sup>
171		APCI-MS m/z: 505[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
172		APCI-MS m/z: 579[M+H] <sup>+</sup>
173		APCI-MS m/z: 557[M+H] <sup>+</sup>
174		APCI-MS m/z: 595[M+H] <sup>+</sup>
175		APCI-MS m/z: 491[M+H] <sup>+</sup>
176		APCI-MS m/z: 507/509[M+H] <sup>+</sup>
177		APCI-MS m/z: 571 [M+H] <sup>+</sup>
178		APCI-MS m/z: 473[M+H] <sup>+</sup>
179		APCI-MS m/z: 543 [M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
180		APCI-MS m/z: 487[M+H] <sup>+</sup>
181		APCI-MS m/z: 597/599[M+H] <sup>+</sup>
182		APCI-MS m/z: 523 [M+H] <sup>+</sup>
183		APCI-MS m/z: 487[M+H] <sup>+</sup>
184		ESI-MS m/z: 549[M-Na] <sup>-</sup>
185		ESI-MS m/z: 581/583[M-Na] <sup>-</sup>
186	 <p data-bbox="320 1823 580 1859">*Enantiómero individual</p>	APCI-MS m/z: 569[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
187	 <p data-bbox="320 517 986 555">*el otro enantiómero opuesto al Ejemplo 186</p>	APCI-MS m/z: 569[M+H] <sup>+</sup>
188		APCI-MS m/z: 504[M+H] <sup>+</sup>
189		APCI-MS m/z: 537[M+H] <sup>+</sup>
190		APCI-MS m/z: 504[M+H] <sup>+</sup>
191		APCI-MS m/z: 523 [M+H] <sup>+</sup>
192		APCI-MS m/z: 531[M+H] <sup>+</sup>
193		APCI-MS m/z: 555[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
194		APCI-MS m/z: 525[M+H] <sup>+</sup>
195		APCI-MS m/z: 525[M+H] <sup>+</sup>
196		APCI-MS m/z: 523/525[M+H] <sup>+</sup>
197		APCI-MS m/z: 523/525 [M+H] <sup>+</sup>
198		APCI-MS m/z: 523/525 [M+H] <sup>+</sup>
199		APCI-MS m/z: 523/525 [M+H] <sup>+</sup>
200		APCI-MS m/z: 523/525 [M+H] <sup>+</sup>
201		APCI-MS m/z: 557/559[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
202		APCI-MS m/z: 557/559[M+H] <sup>+</sup>
203		APCI-MS m/z: 541 [M+H] <sup>+</sup>
204		APCI-MS m/z: 541[M+H] <sup>+</sup>
205		APCI-MS m/z: 523 [M+H] <sup>+</sup>
206		APCI-MS m/z: 523[M+H] <sup>+</sup>
207		APCI-MS m/z: 541 [M+H] <sup>+</sup>
208		APCI-MS m/z: 541 [M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
209		APCI-MS m/z: 537[M+H] <sup>+</sup>
210		ESI-MS m/z: 565[M-Na] <sup>-</sup>

## Ejemplos 211 a 212

- 5 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos de Referencia '5, 6 y/o Ejemplo 8 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 8. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

Tabla 8

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
211*		APCI-MS m/z: 540/542[M+H] <sup>+</sup>
212*		APCI-MS m/z: 543/545[M+H] <sup>+</sup>

\*Ejemplo de Referencia

10

## Ejemplos 213 a 218

- 15 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 8, 9 y/o 10 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 9. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

Tabla 9

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
213		APCI-MS m/z: 594[M+H] <sup>+</sup>



Ejemplo	Estructura	Datos físicos
214		APCI-MS m/z: 545[M+H] <sup>+</sup>
215		APCI-MS m/z: 571[M+H] <sup>+</sup>
216		APCI-MS m/z: 543[M+H] <sup>+</sup>
217		APCI-MS m/z: 543[M+H] <sup>+</sup>
218		APCI-MS m/z: 561[M+H] <sup>+</sup>

## Ejemplos 219 a 224

- 5 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 8, 13 y/o 14 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 10. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

Tabla 10

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
219		APCI-MS m/z: 577[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
220		APCI-MS m/z: 591[M+H] <sup>+</sup>
221		ESI-MS m/z: 611[M-Na] <sup>-</sup>
222		APCI-MS m/z: 593/595 [M+H] <sup>+</sup>
223		APCI-MS m/z: 571 [M+H] <sup>+</sup>
224		APCI-MS m/z: 609[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplos 225 a 227

- 5 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 97 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 11. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

Tabla 11

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
225		APCI-MS m/z: 559[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
226		APCI-MS m/z: 585[M+H] <sup>+</sup>
227		APCI-MS m/z: 545[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplos 228 a 229

- 5 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 100 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 12. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

Tabla 12

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
228		APCI-MS m/z: 561[M+H] <sup>+</sup>
229		APCI-MS m/z: 561[M+H] <sup>+</sup>

10

Ejemplos 230

- 15 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar a la del Ejemplos 101 y 102 para proporcionar el siguiente compuesto de la Tabla 13. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

Tabla 13

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
230		APCI-MS m/z: 551/553[M+H] <sup>+</sup>

20

Ejemplos 231 a 232

Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 103 y 104 para

proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 14. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

5

Tabla 14

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
231		APCI-MS m/z: 585[M+H] <sup>+</sup>
232		APCI-MS m/z: 583[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplos 233 a 235

10 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 105 y 106 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 15. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

Tabla 15

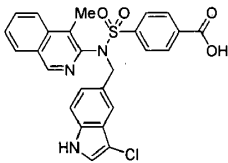
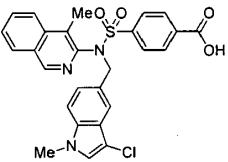
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
233		ESI-MS m/z: 609/611[M-Na] <sup>-</sup>
234		ESI-MS m/z: 577[M-Na] <sup>-</sup>
235		APCI-MS m/z: 595[M-Na+2H] <sup>+</sup>

15

Ejemplos 236 a 237

20 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 120, 121 y/o 122 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 16. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí se pueden llevar a cabo mediante una formación de sal convencional y una eliminación de sales convencional, respectivamente.

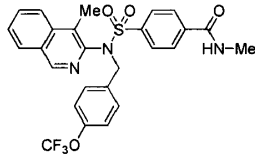
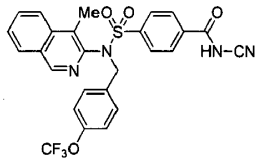
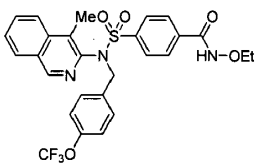
Tabla 16

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
236		APCI-MS m/z: 506/508[M+H] <sup>+</sup>
237		APCI-MS m/z: 520/522[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplos 238 a 240

5 Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 123 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 17.

Tabla 17

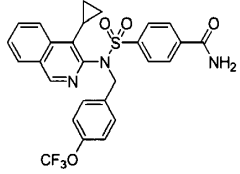
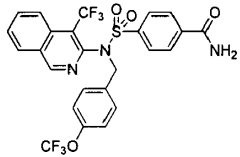
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
238		APCI-MS m/z: 530[M+H] <sup>+</sup>
239		APCI-MS m/z: 541[M+H] <sup>+</sup>
240		APCI-MS m/z: 560[M+H] <sup>+</sup>

10 Ejemplos 241 a 242

Los correspondientes compuestos de partida se trataron de una manera similar a la del Ejemplo 124 para proporcionar los correspondientes compuestos de la Tabla 18.

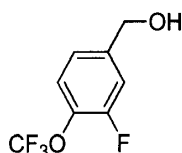
15

Tabla 18

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
241		APCI-MS m/z: 542[M+H] <sup>+</sup>
242		APCI-MS m/z: 570[M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 1:

5 Preparación de [3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metanol



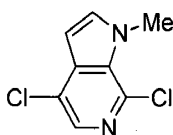
10 (1) A una solución de ácido 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoico (1,00 g, 4,46 mmoles) en etanol (10 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,33 g, 11,2 mmoles) a 0°C. La solución de reacción se templó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó a la misma temperatura durante la noche. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0→9:1) para proporcionar 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzoato de etilo (0,72 g, 64%) en forma de un aceite incoloro y transparente. RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,33 (3H, t, J = 7,1Hz), 4,35 (2H, q, J = 7,1Hz), 7,77-7,73 (1H, m), 7,92-7,90 (1H, m), 8,00 (1H, dd, J = 10,6, 1,9Hz).

15 (2) A una solución del compuesto anterior (698 mg, 2,77 mmoles) en tetrahidrofurano (7 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (79 mg, 2,08 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a 0°C, y a continuación se añadieron a esto éter dietílico y una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L (10 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La solución de reacción se extrajo con éter dietílico dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1→2:1) para proporcionar el compuesto del título, [3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]metanol (0,52 g, 90%) en forma de un aceite incoloro y transparente.

20 RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,53 (2H, d, J = 5,4Hz), 5,44 (1H, t, J = 5,7Hz), 7,26 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 11,5, 1,5Hz), 7,53-7,49 (1H, m).

Ejemplo de referencia 2:

35 Preparación de 4,7-dicloro-1-metil-1H-pirrolo[2,3-c]piridina



(1) A una solución de 2,5-dicloro-3-nitropiridina (5,00 g, 25,9 mmoles) en tetrahidrofurano (164 ml) se le añadió a solución de 1 mol/L bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano (82,9 ml, 82,9 mmoles) a -78°C.

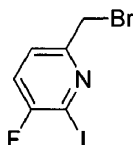
La mezcla se agitó a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1 $\rightarrow$ 7:3), y a continuación se lavó con éter diisopropílico para proporcionar 4,7-dicloro-1H-pirrolol[2,3-c]piridina (1,12 g, 23%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 187/189[M+H]<sup>+</sup>.

(2) A una solución del compuesto anterior (150 mg, 802  $\mu\text{moles}$ ) en dimetilsulfóxido (4,01 ml) se le añadieron carbonato de potasio (228 mg, 1,60 mmoles) y yodometano (100  $\mu\text{l}$ , 1,60 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se filtró a través de una columna de diatomita, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 4,7-dicloro-1-metil-1H-pirrolol[2,3-c]piridina (156 mg, 97%) en forma de un sólido de color amarillo. APCI-MS m/z: 201/203[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 3:

Preparación de 6-(bromometil)-3-fluoro-2-yodopiridina



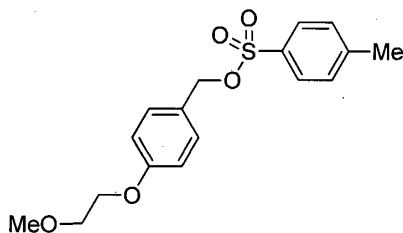
(1) A una solución de 2-bromo-3-fluoro-6-metilpiridina (1000 mg, 5,26 mmoles) en 1,4-dioxano (16 mL) se le añadieron yoduro de sodio (1580 mg, 10,52 mmoles), yoduro de cobre (I) (150 mg, 0,26 mmoles), *N,N*-dimetiletilendiamina (62  $\mu\text{L}$ , 0,58 mmoles) en atmósfera de argón. La solución de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 3-fluoro-2-yodo-6-metilpiridina (1169 mg, 94%) en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 238 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) A una solución del compuesto anterior (100 mg, 0,42 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2 mL) se le añadieron *N*-bromosuccinimida (86 mg, 0,49 mmoles) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (3 mg, 0,015 mmoles), y la mezcla se agitó a  $75^{\circ}\text{C}$  durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3 $\rightarrow$ 9:1) para proporcionar el compuesto del título, 6-(bromometil)-3-fluoro-2-yodopiridina. El Compuesto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 4:

Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 4-(2-metoxietoxi)bencilo



(1) A una solución de ácido 4-(2-metoxietoxi)benzoico (100 mg, 0,51 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se le añadieron carbonato de potasio (282 mg, 2,04 mmoles) y yodometano (79  $\mu\text{L}$ , 1,27 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa

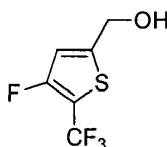
orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (3 mL), y a continuación se añadió a esto borohidruro de litio (53 mg, 2,45 mmoles) a 0°C. La solución de reacción se templó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar [4-(2-metoxietoxi)fenil]metanol (61 mg, 68%) en forma de un aceite incoloro y transparente.

APCI-MS m/z: 200[M+NH4]<sup>+</sup>.

(2) A una solución del compuesto anterior (58 mg, 0,32 mmoles) en diclorometano (1,5 mL) se le añadieron cloruro de *p*-toluenosulfonilo (79 mg, 0,41 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (162 µL, 0,95 mmoles), y *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (8 mg, 0,064 mmoles) a 0°C. La solución de reacción se templó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante 7 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, 4-metilbencenosulfonato de 4-(2-metoxietoxi)bencilo. El Compuesto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo de referencia 5:

Preparación de [4-fluoro-5-(trifluorometil)-2-tienil]metanol



(1) A una solución de *N,N*-diisopropilamina (680 µL, 5,19 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de 1,67 mol/L *n*-butil litio en hexano (3,11 ml, 5,19 mmoles) a -78°C en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La solución de reacción se templó lentamente a 0°C, y se agitó durante 20 minutos, y a continuación se enfrió a -40°C. A continuación, se añadió a esto gota a gota una solución de 3-bromo-2-(trifluorometil)tiófeno (1000 mg, 4,33 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, y la solución de reacción se templó lentamente a -10°C, y a continuación se agitó durante 5 minutos. La solución de reacción se enfrió a -40°C, y a continuación se añadió a esto gota a gota *N,N*-dimetilformamida (1 mL). A continuación, la mezcla se templó lentamente a 0°C, y se agitó durante la noche. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0→9:1) para proporcionar 4-bromo-5-(trifluorometil)tiófeno-2-carbaldehído (527 mg, 47%) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (1H, m), 9,93 (1H, s).

(2) A una solución del compuesto anterior (520 mg, 2,01 mmoles) en etanol (10 mL) se le añadió borohidruro de sodio (152 mg, 4,02 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar [4-bromo-5-(trifluorometil)-2-tienil]metanol (432 mg, 82%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,01 (1H, t, *J* = 6,0Hz), 4,84 (2H, d, *J* = 6,0Hz), 6,96 (1H, s).

(3) A una solución del compuesto anterior (427 mg, 1,64 mmoles) en diclorometano (6 mL) se le añadieron clorometil metil eter (311 µL, 4,09 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1289 µL, 7,38 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 días, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0→9:1) para proporcionar 3-bromo-5-[(metoximetoxi)metil]-2-(trifluorometil)tiófeno (363 mg, 73%) en forma de un aceite incoloro y transparente.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 3,41 (3H, s), 4,70 (2H, s), 4,72 (2H, s), 6,97 (1H, s).

(4) A una solución del compuesto anterior (358 mg, 1,17 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) se le añadió gota a gota una solución de 1,67 mol/L *n*-butil litio en hexano (0,84 ml, 1,41 mmoles) a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 minutos, y a continuación se añadió a esto una solución de *N*-fluorobenceno sulfonimida (553 mg, 1,76 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL). La solución de reacción se templó lentamente a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. A la

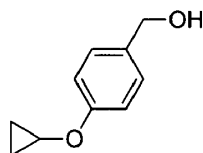


solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0→19:1 ) para proporcionar una mezcla aproximadamente 1:1 de 3-fluoro-5-[(metoximetoxi)metil]-2-(trifluorometil)tiofeno y 2-[(metoximetoxi)metil]-5-(trifluorometil)tiofeno. La mezcla resultante se disolvió en etanol (2 mL), y a continuación se añadió a esto una solución de ácido clorhídrico de 6 moles/L (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante la noche, y a continuación la solución de reacción se alcalinizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1→3:2) para proporcionar el compuesto del título, [4-fluoro-5-(trifluorometil)-2-tienil]metanol (34 mg, 15%) en forma de un aceite incoloro y transparente.

RMN  $H^1$  ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2,01 (1H, t,  $J=6,0$ Hz), 4,81 (2H, d,  $J=6,0$ Hz), 6,76 (1H, s).

Ejemplo de referencia 6:

Preparación de [4-(ciclopropoxi)fenil]metanol

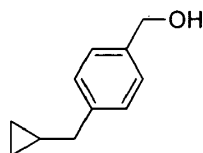


(1) A una solución de 1-bromo-4-(ciclopropoxi)benceno (492 mg, 2,31 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de 2,66 mol/L *n*-butil litio en hexano (0,955 ml, 2,54 mmoles) a  $-78^\circ C$  en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. A continuación, se añadió a esto gota a gota *N,N*-dimetilformamida (0,358 ml, 4,62 mmoles) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante 3,5 horas templando lentamente a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se agitó, y a continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un 4-(ciclopropoxi)benzaldehído bruto en forma de un líquido de color amarillo pálido. El Compuesto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(2) Una solución del producto bruto anterior en metanol (5 ml) se enfrió a  $0^\circ C$ , y a continuación se añadió a esto borohidruro de sodio (175 mg, 4,62 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora. A continuación, se añadió a esto salmuera saturada, y a continuación la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→3:2) para proporcionar el compuesto del título, [4-(ciclopropoxi)fenil]metanol (216 mg, 57%, rendimientos para 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco .  
APCI-MS  $m/z$ : 182[M+NH $_4$ ] $^+$ .

Ejemplo de referencia 7:

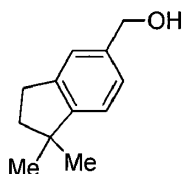
Preparación de [4-(ciclopropilmetil)fenil]metanol



El 1-bromo-4-(ciclopropilmetil)benceno se trató de una manera similar a la de los métodos de los Ejemplos de referencia 6-(1) y (2) para proporcionar el compuesto del título .  
APCI-MS  $m/z$ : 180[M+NH $_4$ ] $^+$ .

Ejemplo de referencia 8:

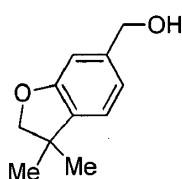
Preparación de (1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metanol



5 El 1,1-dimetilindano-5-carbaldehído preparado en el método del documento WO2006/013048A1 se trató de una manera similar a la del método de Ejemplo de referencia 6-(2) para proporcionar el compuesto del título. APCI-MS m/z: 194[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 9:

10 Preparación de (3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)metanol

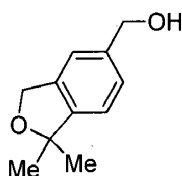


15 A una solución de 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-carboxilato de metilo (44 mg, 0,21 mmoles) preparado en el método del documento US2009/105209 en tetrahidrofurano (1,5 mL) se le añadieron borohidruro de litio (23 mg, 1,07 mmoles) y metanol (43 µL, 1,07 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (38 mg, 100%) en forma de un aceite incoloro y transparente.

20 APCI-MS m/z: 196[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 10:

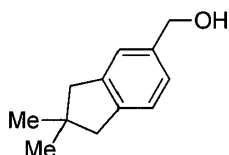
25 Preparación de (1,1-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofuran-5-il)metanol



30 El 5-bromo-1,1-dimetil-1,3-dihidro-2-benzofurano preparado en el método de US2010/197591A1 se trató de una manera similar a la de los métodos de los Ejemplos de referencia 6-(1) y (2) para proporcionar el compuesto del título. APCI-MS m/z: 196[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 11:

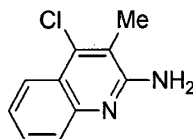
35 Preparación de (2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metanol



40 2,2-Dimetilindano-5-carbaldehído preparado en el método de US4952722 se trató de una manera similar a la del método de Ejemplo de referencia 6-(2) para proporcionar el compuesto del título. APCI-MS m/z: 194[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 12:

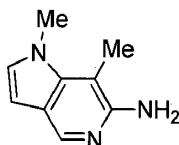
## Preparación de 4-cloro-3-metilquinolin-2-amina



- 5 (1) Una solución de 2,4-dicloro-3-metilquinolina (1,08 g, 5,1 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (12 mg, 0,0025 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (32 mg, 0,01 mmoles) y t-butóxido de sodio (735 mg, 7,6 mmoles) en tolueno (51 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. A la solución se le añadió imina de benzofenona (852  $\mu$ L, 5,1 mmoles), y la mezcla se agitó a 100°C durante 4 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a esto éter dietílico (10 mL). La mezcla se agitó durante 10 minutos. La solución se filtró a través de tierra de diatomeas, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano→hexano:acetato de etilo = 10:1) para proporcionar una 4-cloro-N-(difenilmetileno)-3-metilquinolin-2-amina bruta (910 mg, 50%) en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 (2) El compuesto bruto anterior (910 mg, 2,6 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL), y a continuación se añadió a esto una solución de ácido clorhídrico de 1 mol/L (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió a esto una solución de ácido clorhídrico de 1 mol/L adicional (1 mL), y a continuación la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1→1:1) para proporcionar 4-cloro-3-metilquinolin-2-amina (261 mg, 53%) en forma de un sólido de color blanco .
- 15 APCI-MS m/z: 193/195 [M+H]<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo de referencia 13:

## Preparación de 1,7-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina



- 30 (1) A una solución de 6-cloro-7-yodo-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (600 mg, 2,15 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (8 mL) se le añadió hidruro de sodio al 60% (130 mg, 3,25 mmoles) en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a 0°C, y a continuación se añadió a esto gota a gota sulfato de dimetilo (250  $\mu$ L, 2,64 mmoles). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3→75:25) para proporcionar 6-cloro-7-yodo-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (540 mg, 86%) en forma de un polvo incoloro.
- 35 APCI-MS m/z: 293/295[M+H]<sup>+</sup>.
- 40 (2) A una solución del compuesto anterior (650 mg, 2,22 mmoles) en tetrahidrofurano (13 mL) se le añadió gota a gota una solución de 1,65 mol/L *n*-butil litio en hexano (1,75 mL, 2,89 mmoles) a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y a continuación se añadió a esto gota a gota una solución de yodometano (180  $\mu$ L, 2,89 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se templó lentamente a 10°C, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→65:35) para proporcionar 6-cloro-1,7-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (204 mg, 51%) en forma de un polvo incoloro.
- 45 APCI-MS m/z: 181/183[M+H]<sup>+</sup>.
- 50 (3) Una suspensión del compuesto anterior (200 mg, 1,11 mmoles), imina de benzofenona (560  $\mu$ L, 3,35 mmoles), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (100 mg, 0,11 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (140 mg, 0,22 mmoles) y t-butóxido de sodio (320 mg, 3,33 mmoles) en tolueno (10 mL) se agitó a 110°C durante 15 horas bajo irradiación de microondas. Después de enfriar, a la solución de reacción se le añadió
- 55

agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2→40:60) para proporcionar N-(difenilmetileno)-1,7-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina (244 mg, 68%) en forma de un polvo de color amarillo.

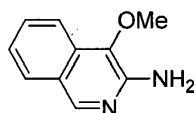
APCI-MS m/z: 326[M+H]<sup>+</sup>.

(4) A una solución del compuesto anterior (240 mg, 0,74 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se le añadió una solución de ácido clorhídrico de 1 mol/L (3,70 mL, 3,70 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se alcalinizó mediante la adición de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y a continuación se añadió a esto cloruro de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo seis veces. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (NH-silica gel, cloroformo:metanol = 100:0→95:5) para proporcionar 1,7-dimetil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-6-amina (106 mg, 90%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 162[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 14:

#### 20 Preparación de 4-metoxiisquinolin-3-amina



(1) A una solución de 4-metoxiisquinolina (130 mg, 0,82 mmoles) en 98% ácido sulfúrico (0,61 mL) se le añadió nitrato de potasio (91 mg, 0,90 mmoles), y la mezcla se calentó a 60°C y se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se añadió a esto hielo. Los polvos se filtraron para disolverlos en acetato de etilo. La solución se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→2:8) para proporcionar 4-metoxi-3-nitroisquinolina (58,3 mg, 35%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

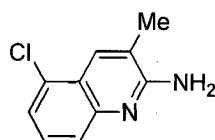
APCI-MS m/z: 205[M+H]<sup>+</sup>.

(2) A una mezcla disolvente del compuesto anterior (67,0 mg, 0,33 mmoles) en ácido acético (3,3 mL) y etanol (3,3 mL) se le añadió hierro reducido (183,0 mg, 3,28 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo en atmósfera de argón durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación, la materia insoluble se separó por filtración. El producto filtrado se lavó con salmuera saturada, y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de concentración a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1→1:3) para proporcionar 4-metoxiisquinolin-3-amina (48,1 mg, 84%) en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 175[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 15:

#### 45 Preparación de 5-cloro-3-metilquinolin-2-amina



(1) Una solución de éster de ácido dietil(1-cianoetil)fosfónico (1,26 g, 8,5 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió a 0°C, y a continuación se añadió a esto t-butoxido de potasio (744 mg, 8,5 mmoles). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A continuación, se añadió a esto 2-cloro-6-nitrobenzaldehído (948 mg, 6,6 mmoles), y a continuación la mezcla se agitó a 60°C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante

5 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano→hexano:acetato de etilo = 3:1) para proporcionar 3-(2-cloro-6-nitrofenil)-2-metilacrilonitrilo (0,98 g, 86%) en forma de un aceite de color amarillo.

APCI-MS m/z: 240/242[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

5 (2) A una solución del compuesto anterior (2,0 g, 9 mmoles) en etanol (180 mL) se le añadió dihidrato de cloruro de estaño (II) (12,2 g, 54 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante 45 minutos. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a esto una solución acuosa saturada de ácido clorhídrico (15 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió lentamente gota a gota a una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La suspensión se filtró a través de tierra de diatomeas, y la solución resultante se extrajo con cloroformo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. A una solución del residuo resultante en etanol (50 mL) se le añadió etóxido de sodio (535 mg, 13,5 mmoles) a temperatura ambiente, y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. A continuación, se añadió a esto etóxido de sodio (357 mg, 9 mmoles), y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1→1:1) para proporcionar 5-cloro-3-metilquinolin-2-amina (457 mg, 26%) en forma de un sólido de color pardo pálido.

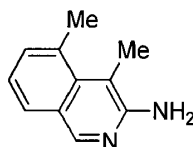
10

15

20 APCI-MS m/z: 193/195[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 16:

25 Preparación de 4,5-dimetilisoquinolin-3-amina



30 (1) Una solución de etóxido de sodio (8,76 mL, 23,5 mmoles, solución en etanol al 21% en peso) en etanol (10 mL) se enfrió a 0°C en atmósfera de argón, y se añadió a esto gota a gota una solución de 3-bromo-2-(cianometil)benzonitrilo (4,33 g, 19,6 mmoles) y yodometano (1,46 mL, 23,5 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) a lo largo de 30 minutos, y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, y a continuación el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico de 2 moles/L, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 10%→40%) para proporcionar 3-bromo-2-(1-cianoetil)benzonitrilo (3,11 g, 67%) en forma de una sustancia viscosa de color amarillo.

35

APCI-MS: m/z 252/254 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

40 (2) El compuesto anterior (3,11 g, 13,2 mmoles), trimetilboroxina (1,85 mL, 13,2 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (306 mg, 0,265 mmoles) y carbonato de potasio (5,49 g, 39,7 mmoles) se agitaron en N,N-dimetilformamida (10 mL) a 120°C durante 6 horas en atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a esto agua, y la mezcla se agitó y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 10%→40%) para proporcionar 2-(1-cianoetil)-3-metilbenzonitrilo (1,99 g, 89%) en forma de un sólido de color pardo.

45

APCI-MS: m/z 188 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

50 (3) Una suspensión del compuesto anterior (1,99 g, 11,7 mmoles) en ácido acético (1 mL) se enfrió a 0°C, y a continuación se añadió a esto bromuro de hidrógeno (5 mL, solución al 25% en ácido acético), y la mezcla se agitó durante 2 horas tamplando a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter diisopropílico, y el sólido generado se filtró. Al sólido resultante se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se agitó y el sólido se filtró y se secó para proporcionar un producto bruto. El producto se suspendió para lavar con éter diisopropílico, y el sólido se filtró, y a continuación se secó para proporcionar 1-bromo-4,5-dimetilisoquinolin-3-amina (843 mg, 29%) en forma de un polvo de color amarillo.

55

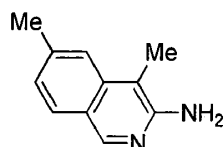
APCI-MS: m/z 251/253 [M+H]<sup>+</sup>

60 (4) A una solución del compuesto anterior (843 mg, 3,36 mmoles) en metanol-tetrahidrofurano (1:1, 10 mL) se le añadieron paladio-carbono al 10% (42,2 mg) y trietilamina (0,561 mL, 4,03 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró a través de

tierra de diatomeas con acetato de etilo, y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 25%→50%) para proporcionar 4,5-dimetilisoquinolin-3-amina (456 mg, 79%) en forma de un polvo de color amarillo.  
APCI-MS: m/z 173 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 17:

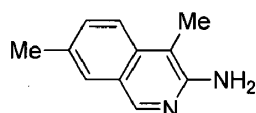
Preparación de 4,6-dimetilisoquinolin-3-amina



El 4-bromo-2-(cianometil)benzonitrilo se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 16-(1) a (4) para proporcionar 4,6-dimetilisoquinolin-3-amina en forma de un sólido de color amarillo claro. APCI-MS: m/z 173 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 18:

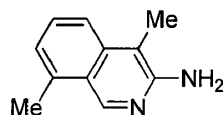
Preparación de 4,6-dimetilisoquinolin-3-amina



El 2-(cianometil)-5-metilbenzonitrilo se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 16-(1), (3) y (4) para proporcionar 4,7-dimetilisoquinolin-3-amina en forma de un polvo de color amarillo. APCI-MS: m/z 173 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 19:

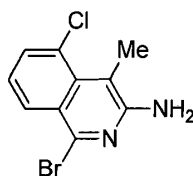
Preparación de 4,8-dimetilisoquinolin-3-amina



El 2-(cianometil)-6-metilbenzonitrilo se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 16-(1), (3) y (4) para proporcionar 4,8-dimetilisoquinolin-3-amina en forma de un polvo de color amarillo. APCI-MS: m/z 173 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 20:

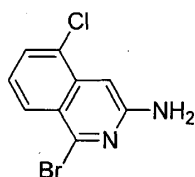
Preparación de 1-bromo-5-cloro-4-metilisoquinolin-3-amina



El 3-cloro-2-(cianometil)benzonitrilo se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 16-(1) y (3) para proporcionar 1-bromo-5-cloro-4-metilisoquinolin-3-amina. APCI-MS: m/z 271/273 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 21:

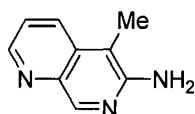
Preparación de 1-bromo-5-cloroisoquinolin-3-amina



El 3-cloro-2-(cianometil)benzonitrilo (883 g, 5 mmoles) se trató de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 16-(3) para proporcionar 1-bromo-5-cloroisoquinolin-3-amina (717 mg, 56%) en forma de un polvo de color amarillo.  
 5 APCI-MS: m/z 257/259 [M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 22:

Preparación de 5-metil-1,7-naftiridin-6-amina



(1) A una solución de 3-(cianometil)piridin-2-carbonitrilo (sintetizado por medio del método de Synthesis 1973, 47, 530 mg, 3,70 mmoles) en tetrahidrofurano (14 mL) se le añadió gota a gota una solución de 1,65 mol/L *n*-butil litio en hexano (2,60 mL, 4,29 mmoles) a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y a continuación se añadió a esto gota a gota yodometano (300 µL, 4,81 mmoles) en tetrahidrofurano (7 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se templó lentamente a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo cuatro veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→50:50) para proporcionar 3-(1-cianoetil)piridin-2-carbonitrilo (514 mg, 88%) en forma de un aceite de color amarillo.

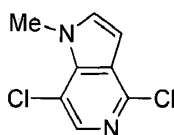
APCI-MS m/z: 175 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

(2) El compuesto anterior se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 16-(3) y (4) para proporcionar 5-metil-1,7-naftiridin-6-amina.

APCI-MS m/z: 160[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 23:

Preparación de 4,7-dicloro-1-metil-1H-pirrolo[3,2-c]piridina



(1) A una solución de oxiclورو de fósforo (6,40 µL, 73,21 mmoles) en cloroformo (61,2 mL) se le añadió 2,5-dicloro-4-nitropiridina 1-óxido (3,06 g, 14,64 mmoles), y la mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La solución de reacción se vertió en hielo, se ajustó mediante una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a pH de 7 a 8, y se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica se combinó, se filtró a través de un Separador de Fases (Varian Inc.), y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar una 2,5-dicloro-4-nitropiridina bruta (2,98 g, cuant). en forma de un aceite de color amarillo.

(2) A una solución de bromuro de vinilmagnesio (54,04 mmoles) en tetrahidrofurano (104 mL) se le añadió una solución del compuesto bruto anterior (2,98 g, 15,44 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) a 0°C a lo largo de 40 minutos, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se filtró a través de un Separador de Fases (Varian Inc.), y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20→50:50) para proporcionar 4,7-dicloro-1H-pirrolo[3,2-c]piridina (0,74 g, 27%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

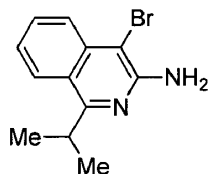
APCI-MS m/z: 187/189[M+H]<sup>+</sup>.

(3) A una solución del compuesto anterior (300 mg, 1,60 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se le añadieron carbonato de potasio (443 mg, 3,21 mmoles) y yodometano (150 µL, 2,41 mmoles), y la mezcla

se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. A continuación, la capa orgánica se combinó, y se lavó con agua dos veces. La capa orgánica se filtró a través de un Separador de Fases (Varian Inc), y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→70:30) para proporcionar 4,7-dicloro-1-metil-1H-pirrol[3,2-c]piridina (240 mg, 75%) en forma de un polvo incoloro.  
APCI-MS m/z: 201/203[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 24:

Preparación de 4-bromo-1-isopropilisoquinolin-3-amina



(1) La 1-bromoisoquinolin-3-amina y éster de pinacol de ácido isopropenilborónico se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 97-(1) y (2) para proporcionar 1-isopropilisoquinolin-3-amina en forma de un polvo de color blanco.

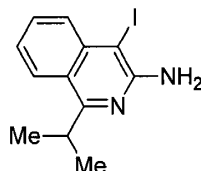
APCI-MS m/z: 187 [M+H]<sup>+</sup>.

(2) Una solución del compuesto anterior (186,0 mg, 1,00 mmoles) y N-bromosuccinimida (214,0 mg, 1,20 mmoles) en metanol se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0→3:1) para proporcionar 4-bromo-1-isopropilisoquinolin-3-amina (155,1 mg, 58%) en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 265/267[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 25:

Preparación de 4-yodo-1-isopropilisoquinolin-3-amina



(1) 1-Bromoisoquinolin-3-amina y éster de pinacol de ácido isopropenilborónico se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 97-(1) y (2) para proporcionar 1-isopropilisoquinolin-3-amina en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 187 [M+H]<sup>+</sup>.

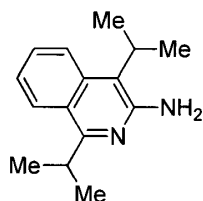
(2) A una solución del compuesto anterior (146,0 mg, 0,784 mmoles) en etanol se le añadieron yodo (219,0 mg, 0,862 mmoles) y sulfato de plata (269,0 mg, 0,862 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, y la materia insoluble se separó por filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0→17:3) para proporcionar 4-yodo-1-isopropilisoquinolin-3-amina (78,7 mg, 32%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 313 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 26:

Preparación de 1,4-diisopropilisoquinolin-3-amina

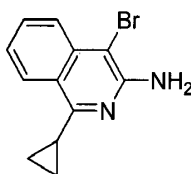




5 La 4-bromo-1-isopropilisoquinolin-3-amina obtenida en el Ejemplo de referencia 24 y éster de pinacol de ácido isopropenilborónico se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos 97-(1) y (2) para proporcionar 1,4-diisopropilisoquinolin-3-amina en forma de un polvo de color blanco.  
APCI-MS m/z: 229 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 27:

10 Preparación de 4-bromo-1-ciclopropilisoquinolin-3-amina



15 (1) La 1-bromisoquinolin-3-amina se trató de una manera similar a la del Ejemplo 9-(2) para proporcionar 1-ciclopropilisoquinolin-3-amina en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 185 [M+H]<sup>+</sup>

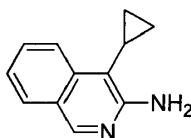
(2) El compuesto anterior se trató de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 24-(2) para proporcionar 4-bromo-1-ciclopropilisoquinolin-3-amina en forma de un polvo de color blanco.

APCI-MS m/z: 263/265 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Ejemplo de referencia 28:

Preparación de 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina



25

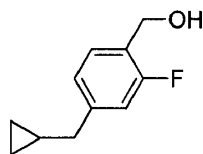
La 4-bromisoquinolin-3-amina se trató de una manera similar a la del Ejemplo 103 para proporcionar 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina en forma de un polvo de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 185 [M+H]<sup>+</sup>.

30

Ejemplo de referencia 29:

Preparación de [4-(ciclopropilmetil)-2-fluorofenil]metanol



35

(1) El 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (424 mg, 1,82 mmoles), alil tributil estaño (0,846 mL, 2,73 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (105 mg, 0,091 mmoles) y fluoruro de cesio (415 mg, 2,73 mmoles) se calentaron a reflujo en 1,4-dioxano (10 mL) durante 7 horas en atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se filtró a través de tierra de diatomeas con acetato de etilo y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2%→10%) para proporcionar 4-alil-2-fluorobenzoato de metilo (333 mg, 94%) en forma de una sustancia viscosa de color amarillo pálido.

40

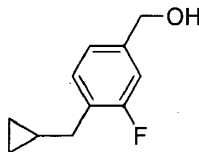
APCI-MS: m/z 195 [M+H]<sup>+</sup>

(2) A una solución del compuesto anterior (333 mg, 1,71 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se le añadió cloroyodometano (1,25 mL, 17,1 mmoles) en atmósfera de argón, y a continuación a esto se le añadió lentamente gota a gota dietilcinc (8,57 mL, 8,57 mmoles, solución en hexano), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y durante 7 horas a 50°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a esto una solución saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con cloroformo tres veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se agitó en la mezcla de tetróxido de osmio microencapsulado (219 mg, 0,0865 mmoles), N-óxido de N-metilmorfolina (260 mg, 2,22 mmoles) y acetona-acetonitrilo-agua (1:1:1, 6 mL) a temperatura ambiente durante 21 horas. La mezcla se filtró y se concentró para proporcionar un producto bruto, y a continuación el producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 2%→15%) para proporcionar 4-(ciclopropilmetil)-2-fluorobenzoato de metilo (155 mg, 44%) en forma de un líquido incoloro.  
APCI-MS: m/z 209 [M+H]<sup>+</sup>

(3) A una solución del compuesto anterior (155 mg, 0,744 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadieron borohidruro de litio (81,1 mg, 3,72 mmoles) y metanol (0,151 mL, 3,72 mmoles) a 0°C en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, se añadió a esto salmuera saturada, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces, seguido de secado sobre sulfato de sodio anhidro y concentración a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 15%→40%) para proporcionar [4-(ciclopropilmetil)-2-fluorofenil]metanol (126 mg, 94%) en forma de un líquido incoloro.  
APCI-MS: m/z 198 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 30:

Preparación de [4-(ciclopropilmetil)-3-fluorofenil]metanol

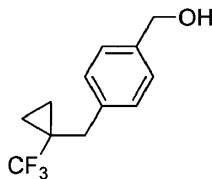


El 4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 29-(1) a (3) para proporcionar [4-(ciclopropilmetil)-3-fluorofenil]metanol en forma de un líquido incoloro.

APCI-MS: m/z 198 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 31:

Preparación de (4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]fenil)metanol



(1) A una solución de 4-bromoyodobenceno (2150 mg, 7,60 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió gota a gota una solución de 1,67 mol/L *n*-butil litio en hexano (4,50 mL, 7,52 mmoles) a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y a continuación se añadió a esto gota a gota una solución de N-metoxi-N-metil-1-(trifluorometil)ciclopropanocarboxamida (sintetizada mediante el método de Organic Process Research and Development 2009, 13, 576, 1000 mg, 5,07 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a -78°C, y a continuación la mezcla se templó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→95:5) para proporcionar (4-bromofenil)[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanona (783 mg, 76%) en forma de un aceite de color pardo pálido.  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36-1,50 (4H, m), 7,61 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,79 (2H, d, J = 8,7Hz).

(2) A una solución del compuesto anterior (780 mg, 3,26 mmoles) en etanol (10 mL) se le añadió 78% monohidrato de hidrazina (1000 μL, 16,1 mmoles). La solución de reacción se calentó a reflujo durante la noche, y se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y

salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar una hidrazona de (4-bromofenil)[1-(trifluorometil)ciclopropil]metanona (784 mg) en forma de un aceite de color pardo pálido. El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 APCI-MS m/z: 307/309[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

(3) A una solución del producto bruto anterior (775 mg) en etilenglicol (8 mL) se le añadió hidróxido de potasio (580 mg, 10,3 mmoles), y la mezcla se calentó agitando a 180°C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter dietílico tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución de ácido clorhídrico de 2 moles/L, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano) para proporcionar 1-bromo-4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]benceno (148 mg, 21%, rendimientos para dos etapas) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN H<sup>1</sup> (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,48-0,53 (2H, m), 0,92-0,97 (2H, m), 2,95 (2H, s), 7,04 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,2Hz).

(4) A una mezcla disolvente del compuesto anterior (145 mg, 0,52 mmoles), acetato de paladio (15 mg, 0,07 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (75 mg, 0,14 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) y metanol (1,1 mL) se le añadió trietilamina (200 µL, 1,43 mmoles). La solución de reacción se agitó en atmósfera de monóxido de carbono 90°C durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2→90:10) para proporcionar 4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]benzoato de metilo (129 mg, 96%) en forma de un aceite incoloro.

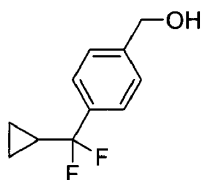
15 APCI-MS m/z: 259[M+H]<sup>+</sup>.

(5) A una solución del compuesto anterior (110 mg, 0,43 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (110 µL, 2,71 mmoles) se le añadió borohidruro de litio (60 mg, 2,75 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un (4-[[1-(trifluorometil)ciclopropil]metil]fenil)metanol bruto (103 mg) en forma de un aceite incoloro. El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 APCI-MS m/z: 248[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo de referencia 32:

Preparación de {4-[ciclopropil(difluoro)metil]fenil}metanol



30 (1) A una mezcla disolvente de (4-bromofenil)(ciclopropil)metanona (sintetizada mediante el método de Pesticide Science 1980, 11, 513, 5,00 g, 22,0 mmoles), acetato de paladio (0,52 g, 2,3 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,50 g, 4,5 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (150 mL) y metanol (40 mL) se le añadió trietilamina (6,7 mL, 48,1 mmoles). La solución de reacción se agitó en atmósfera de monóxido de carbono 90°C durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2→80:20) para proporcionar 4-(ciclopropilcarbonil)benzoato de metilo (4,28 g, 94%) en forma de un polvo incoloro.

35 APCI-MS m/z: 205[M+H]<sup>+</sup>.

(2) El compuesto anterior (1000 mg, 4,90 mmoles) se disolvió en trifluoruro de ácido bis(2-metoxietil)aminosulfúrico (8,0 mL, 43,4 mmoles) en tubos de ensayo elaborados de fluororesina. A continuación, se añadió a esto gota a gota metanol (60 µL, 1,48 mmoles) a 0°C, y a continuación la mezcla se calentó agitando a 80°C durante 8 días. La solución de reacción se enfrió, y a continuación se añadió a esto gota a gota una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo =

40

45

50

55

98:2→90:10) para proporcionar 4-[ciclopropil(difluoro)metil]benzoato de metilo (924 mg, 84%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

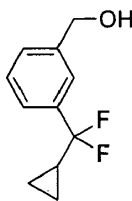
RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,64-0,74 (4H, m), 1,66-1,79 (1H, m), 3,88 (3H, s), 7,72 (2H, d,  $J = 8,8\text{Hz}$ ), 8,07 (2H, d,  $J = 8,8\text{Hz}$ ).

(3) A una solución del compuesto anterior (920 mg, 4,07 mmoles) en tetrahidrofurano (25 mL) se le añadieron borohidruro de litio (340 mg, 15,6 mmoles) y metanol (630  $\mu\text{L}$ , 15,5 mmoles) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua a  $0^\circ\text{C}$ , y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→65:35) para proporcionar {4-[ciclopropil(difluoro)metil]fenil}metanol (905 mg, 98%) en forma de un aceite incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,58-0,71 (4H, m), 1,61-1,75 (1H, m), 4,54 (2H, d,  $J = 5,7\text{Hz}$ ), 5,29 (1H, t,  $J = 5,7\text{Hz}$ ), 7,42 (2H, d,  $J = 8,8\text{Hz}$ ), 7,50 (2H, d,  $J = 8,5\text{Hz}$ ).

Ejemplo de referencia 33:

Preparación de {3-[ciclopropil(difluoro)metil]fenil}metanol

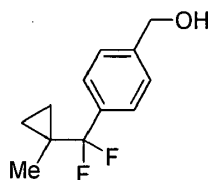


El 3-(ciclopropilcarbonil)benzoato de etilo (sintetizado mediante el método del documento WO2006/067445) se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 32-(2) y (3) para proporcionar {3-[ciclopropil(difluoro)metil]fenil}metanol.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,60-0,72 (4H, m), 1,61-1,75 (1H, m), 4,55 (2H, d,  $J = 5,1\text{Hz}$ ), 5,32 (1H, t,  $J = 5,4\text{Hz}$ ), 7,39-7,45 (3H, m), 7,50 (1H, s).

Ejemplo de referencia 34:

Preparación de {4-[difluoro(1-metilciclopropil)metil]fenil}metanol



(1) A una solución de 4-(ciclopropilcarbonil)benzoato de metilo (500 mg, 2,45 mmoles) en tetrahidrofurano (12 mL) se le añadió gota a gota una solución de hexametildisilazano de litio de 1 mol/L en tetrahidrofurano (3,0 mL, 3,00 mmoles) a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota yodometano (200  $\mu\text{L}$ , 3,21 mmoles) a la misma temperatura, y la solución de reacción se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→97:3) para proporcionar 4-[(1-metilciclopropil)carbonil]benzoato de metilo (45 mg, 8%) en forma de un aceite incoloro.

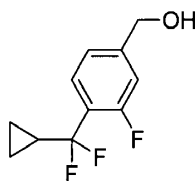
APCI-MS  $m/z$ : 219[M+H] $^+$ .

(2) El 4-[(1-metilciclopropil)carbonil]benzoato de metilo se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 32-(2) y (3) para proporcionar {4-[difluoro(1-metilciclopropil)metil]fenil}metanol.

APCI-MS  $m/z$ : 230[M+NH $_4$ ] $^+$ .

Ejemplo de referencia 35:

Preparación de {4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorofenil}metanol

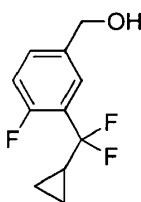


La (4-bromo-2-fluorofenil)ciclopropilcetona se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 32-(1), (2) y (3) para proporcionar {4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorofenil}metanol.

5 RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,60-0,74 (4H, m), 1,69-1,84 (1H, m), 4,55 (2H, d,  $J = 4,2$ Hz), 5,43 (1H, t,  $J = 5,3$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,26 (1H, d,  $J = 6,7$ Hz), 7,51 (1H, t,  $J = 8,0$ Hz).

Ejemplo de referencia 36:

10 Preparación de

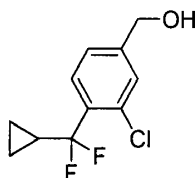


15 La (5-bromo-2-fluorofenil)(ciclopropil)metanona (sintetizada mediante el método de Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2010, 20, 1652) se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 32-(1), (2) y (3) para proporcionar {3-[ciclopropil(difluoro)metil]-4-fluorofenil}metanol.

RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,61-0,74 (4H, m), 1,69-1,84 (1H, m), 4,51 (2H, d,  $J = 4,8$ Hz), 5,35 (1H, t,  $J = 5,6$ Hz), 7,29 (1H, dd,  $J = 11,2, 8,5$ Hz), 7,45-7,52 (2H, m).

20 Ejemplo de referencia 37:

Preparación de {3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]fenil}metanol



25 (1) A una solución de 4-bromo-2-cloro-N-metoxi-N-metilbenzamida (sintetizada mediante el método de Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2003, 13, 3983, 5,90 g, 21,0 mmoles) en tetrahidrofurano (180 mL) se le añadió gota a gota una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio de 0,7 mol/L en tetrahidrofurano (65,0 mL, 45,5 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 4 horas, y a continuación a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→93:7) para proporcionar (4-bromo-2-clorofenil)(ciclopropil)metanona (3,75 g, 68%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

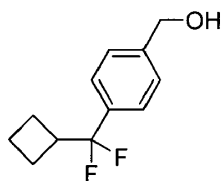
APCI-MS  $m/z$ : 259/261/263[M+H] $^+$ .

(2) (4-Bromo-2-clorofenil)(ciclopropil)metanona se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 32-(1), (2) y (3) para proporcionar {3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]fenil}metanol.

40 RMN  $H^1$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0,62-0,74 (4H, m), 1,84-1,98 (1H, m), 4,54 (2H, d,  $J = 4,5$ Hz), 5,42 (1H, t,  $J = 5,4$ Hz), 7,37 (1H, d,  $J = 8,1$ Hz), 7,50 (1H, s), 7,58 (1H, d,  $J = 7,9$ Hz).

Ejemplo de referencia 38:

45 Preparación de {4-[ciclobutil(difluoro)metil]fenil}metanol

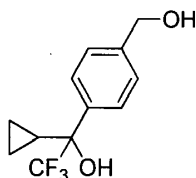


5 A una solución de 4-[ciclobutil(difluoro)metil]benzoato de etilo (sintetizado mediante el método del documento WO2005/032465, 140 mg, 0,55 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (112  $\mu$ L, 2,76 mmoles) se le añadió borohidruro de litio (60 mg, 2,75 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar un {4-[ciclobutil(difluoro)metil]fenil}metanol bruto (111 mg) en forma de un aceite incoloro. El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 APCI-MS m/z: 230[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 39:

15 Preparación de 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-[4-(hidroximetil)fenil]etanol



20 (1) A una solución de (4-bromofenil)(ciclopropil)metanona (587 mg, 2,60 mmoles) en tetrahidrofurano (5,2 mL) se le añadieron tamices moleculares 4A (500 mg), trimetilsililtrifluorometano (772  $\mu$ L, 5,20 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano, 1 mol/L, 3,9 mL, 3,90 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución se filtró a través de tierra de diatomeas, y a continuación se añadió a esto una solución de 1 mol/L de ácido clorhídrico (10 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1→5:1) para proporcionar 1-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-2,2,2-trifluoroetanol (747 mg, 97%) en forma de un aceite incoloro.

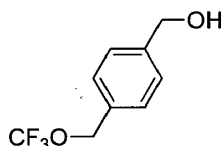
25 APCI-MS m/z: 353/355[M+CH<sub>3</sub>COO]<sup>-</sup>.

30 (2) El compuesto anterior (747 mg, 2,53 mmoles) se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 6-(1) y (2) para proporcionar 1-ciclopropil-2,2,2-trifluoro-1-[4-(hidroximetil)fenil]etanol (112 mg, 18%) en forma de un aceite incoloro.

ESI-MS m/z: 353/355[M-H]<sup>-</sup>.

35 Ejemplo de referencia 40:

Preparación de {4-[(trifluorometoxi)metil]fenil}metanol



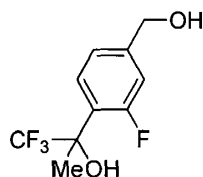
40 (1) A una solución de ácido 4-[(trifluorometoxi)metil]benzoico (500 mg, 2,27 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL) se le añadieron yodometano (300  $\mu$ L, 4,82 mmoles) y carbonato de potasio (1000 mg, 7,24 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 99:1→80:20) para proporcionar 4-[(trifluorometoxi)metil]benzoato de metilo (453 mg, 85%) en forma de un aceite de color pardo pálido.

45 APCI-MS m/z: 235[M+H]<sup>+</sup>.

(2) A una solución del compuesto anterior (450 mg, 1,92 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (130  $\mu$ L, 3,20 mmoles) se le añadió borohidruro de litio (70 mg, 3,20 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 85:15) para proporcionar 4-[(trifluorometoxi)metil]fenil}metanol (239 mg, 60%) en forma de un sólido incoloro.  
APCI-MS m/z: 224[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 41:

Preparación de 1,1,1-trifluoro-2-[2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]propan-2-ol



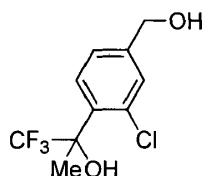
(1) A una mezcla disolvente de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (1,00 g, 4,5 mmoles), acetato de paladio (0,12 g, 0,54 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,50 g, 0,90 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (22 mL) y metanol (7 mL) se le añadió trietilamina (1,3 mL, 9,2 mmoles). La solución de reacción se agitó en atmósfera de monóxido de carbono 90°C durante la noche. La solución se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación la solución de reacción se filtró a través de tierra de diatomeas y sílica gel, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→60:40) para proporcionar 4-acetil-3-fluorobenzoato de metilo (0,83 g, 93%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.  
APCI-MS m/z: 194[M+H]<sup>+</sup>.

(2) A una solución del compuesto anterior (825 mg, 4,21 mmoles) en tetrahidrofurano (8,4 mL) se le añadieron trimetilsililtrifluorometano (1240  $\mu$ L, 8,41 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano, 1 mol/L, 6,3 mL, 6,31 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución se le añadió una solución de ácido clorhídrico de 1 mol/L, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se filtró a través de un Separador de Fases (Varian Inc.), y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→60:40) para proporcionar 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-1-metiletil)benzoato de metilo (650 mg, 58%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.  
ESI-MS m/z: 324[M-H]<sup>-</sup>.

(3) A una solución del compuesto anterior (648 mg, 2,43 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL) se le añadió hidruro de litio y aluminio (110 mg, 2,92 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, y a continuación a la solución de reacción se le añadieron agua y una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N a 0°C, y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El producto filtrado se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se filtró a través de un Separador de Fases (Varian Inc.), y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 80:20→40:60) para proporcionar 1,1,1-trifluoro-2-[2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil]propan-2-ol (494 mg, 85%) en forma de un polvo incoloro.  
APCI-MS m/z: 256[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 42:

Preparación de 2-[2-cloro-4-(hidroximetil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol



(1) A una solución de ácido 4-acetil-3-clorobenzoico (sintetizado mediante el método de Tetrahedron 1988, 44, 1631, 700 mg, 3,52 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se le añadieron carbonato de potasio (974 mg, 7,05 mmoles) y yodometano (658  $\mu$ L, 10,57 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se filtró a través de un Separador de Fases (Varian Inc.), y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→75:25) para proporcionar 4-acetil-3-clorobenzoato de metilo (707 mg, 94%) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

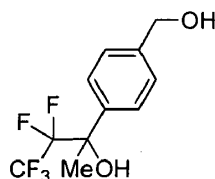
APCI-MS m/z: 213/215[M+H]<sup>+</sup>.

(2) El 4-acetil-3-clorobenzoato de metilo se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 41-(2) y (3) para proporcionar 2-[2-cloro-4-(hidroximetil)fenil]-1,1,1-trifluoropropan-2-ol.

APCI-MS m/z: 272/274[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 43:

Preparación de 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-[4-(hidroximetil)fenil]butan-2-ol



(1) A una solución de 4-acetilbenzoato de metilo (700 mg, 3,85 mmoles) en tetrahidrofurano (7,7 mL) se le añadieron (pentafluoroetil)trimetilsilano (1370 mg, 6,93 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución en tetrahidrofurano, 1 mol/L, 5,7 μL, 5,78 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la solución se le añadió una solución de ácido clorhídrico de 1 mol/L, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se filtró a través de un Separador de Fases (Varian Inc.), y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→70:30) para proporcionar 4-(2,2,3,3,3-pentafluoro-1-hidroxil-1-metilpropil)benzoato de metilo (765 mg, 67%) en forma de una sustancia viscosa de color amarillo pálido.

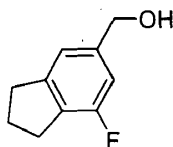
APCI-MS m/z: 316[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

(2) A una solución del compuesto anterior (760 mg, 2,55 mmoles) en tetrahidrofurano (13 mL) se le añadieron borohidruro de litio (278 mg, 12,7 mmoles) y metanol (6516 μL, 12,7 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua a 0°C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se filtró a través de un Separador de Fases (Varian Inc.), y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0→60:40) para proporcionar 3,3,4,4,4-pentafluoro-2-[4-(hidroximetil)fenil]butan-2-ol (580 mg, 84%) en forma de un polvo incoloro.

APCI-MS m/z: 288[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 44:

Preparación de (7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metanol



(1) A una solución de 6-bromo-4-fluoroindan-1-ona (57 mg, 0,26 mmoles) en ácido trifluoroacético (1,1 mL) se le añadió trietilsilano (103 μL, 0,65 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se vertió en hielo agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la capa orgánica se filtró a través de un Separador de Fases (Varian Inc.), y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0) para proporcionar un 6-bromo-4-fluoroindano bruto (61 mg) en forma de un aceite de color amarillo. El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

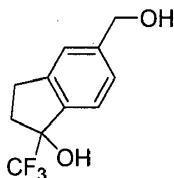
(2) El producto bruto anterior se trató de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 41-(1) para proporcionar un 7-fluoroindano-5-carboxilato de metilo bruto. El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



(3) El producto bruto anterior se trató de una manera similar a la del Ejemplo de referencia 43-(2) para proporcionar un (7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metanol bruto. El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Ejemplo de referencia 45:

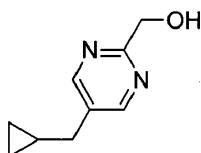
Preparación de 5-(hidroximetil)-1-(trifluorometil)indan-1-ol



10 La 5-bromoindan-1-ona se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 41-(1), (2) y (3) para proporcionar 5-(hidroximetil)-1-(trifluorometil)indan-1-ol.  
APCI-MS m/z: 250[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo de referencia 46:

Preparación de [5-(ciclopropilmetil)pirimidin-2-il]metanol



20 (1) A una solución de 2-(metiltio)piridin-5-carbaldehído (2000 mg, 12,97 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio de 0,5 moles/L en tetrahidrofurano (28,6 mL) a -40°C en atmósfera de argón. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos, y a continuación se templó lentamente a 0°C y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30→30:70) para proporcionar ciclopropil[2-(metiltio)pirimidin-5-il]metanol (822 mg, 32%) en forma de un aceite incoloro.

25 APCI-MS m/z: 197[M+H]<sup>+</sup>  
(2) A una solución del compuesto anterior (815 mg, 4,15 mmoles) en cloroformo (12 mL) se le añadió trietilsilano (1,99 mL, 12,46 mmoles) a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1,54 mL, 20,15 mmoles) enfriando con hielo, y a continuación la mezcla se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 días. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→75:25) para proporcionar 5-(ciclopropilmetil)-2-(metiltio)pirimidina (229 mg, 31 %) en forma de un aceite incoloro.

30 APCI-MS m/z: 181 [M+H]<sup>+</sup>  
(3) A una solución del compuesto anterior (225 mg, 1,25 mmoles) en diclorometano (5 mL) se le añadió gota a gota una solución de ácido metacloroperóxibenzoico (624 mg, 2,50 mmoles) en diclorometano (5 mL) a 0°C. La solución de reacción se templó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora y 30 minutos, y a continuación se añadió a esto una solución acuosa de tiosulfato de sodio, y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 70:30→35:65) para proporcionar 5-(ciclopropilmetil)-2-(metilsulfonil)pirimidina (173 mg, 65%) en forma de un aceite incoloro.

35 APCI-MS m/z: 213[M+H]<sup>+</sup>  
(4) A una solución del compuesto anterior (169 mg, 0,796 mmoles) en diclorometano (4 mL) se le añadió cianuro de tetrabutilamonio (235 mg, 0,876 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la

misma temperatura durante la noche. A la solución de reacción se le añadió cianuro de tetrabutilamonio (85 mg), y la mezcla se agitó durante 3 horas adicionales, y a continuación se añadió a esto una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5→80:20) para proporcionar un 5-(ciclopropilmetil)pirimidin-2-carbonitrilo bruto (130 mg) en forma de un aceite incoloro. El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

APCI-MS m/z: 160[M+H]<sup>+</sup>

(5) A una solución del producto bruto (125 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió una solución de 1,0 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (0,82 mL) a -78°C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, y a continuación a la solución de reacción se le añadió metanol, y la mezcla se templó lentamente a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió una solución de ácido clorhídrico de 6,0 mol/L, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se añadió a esto una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 65:35→35:65) para proporcionar un 5-(ciclopropilmetil)pirimidin-2-carbaldehído bruto (94 mg) en forma de un aceite incoloro. El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

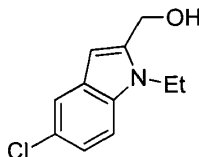
APCI-MS m/z: 163[M+H]<sup>+</sup>

(6) A una mezcla disolvente del producto bruto anterior (88 mg) en etanol (1 mL) y tetrahidrofurano (1 mL) se le añadió borohidruro de sodio (24 mg, 0,643 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y a continuación a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50→0:100) para proporcionar [5-(ciclopropilmetil)pirimidin-2-il]metanol (24 mg) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 165[M+H]<sup>+</sup>

Ejemplo de referencia 47:

Preparación de (5-cloro-1-etil-1H-indol-2-il)metanol



(1) Una mezcla de 5-cloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo (500 mg, 2,17 mmoles), carbonato de potasio (450 mg, 3,25 mmoles), yodoetano (260 µL, 3,25 mmoles) y *N,N*-dimetilformamida (10,8 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua tres veces, y la capa orgánica se filtró a través de tierra de diatomeas, seguido de gel de sílice, y a continuación el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 5-cloro-1-etil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (566 mg, 100%) en forma de un aceite.

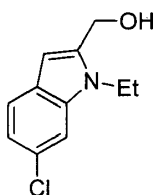
APCI-MS m/z: 252/254[M+H]<sup>+</sup>.

(2) A una solución del compuesto anterior (561 mg, 2,23 mmoles) en éter dietílico (11,1 mL) se le añadió hidruro de litio y aluminio (127 mg, 3,34 mmoles) en porciones divididas a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron sucesivamente agua (127 µL), una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (127 µL) y agua (381 µL), y a continuación la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→3:2) para proporcionar el compuesto del título (5-cloro-1-etil-1H-indol-2-il)metanol (429 mg, 92%) en forma de polvo.

APCI-MS m/z: 210/212[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 48:

Preparación de (6-cloro-1-etil-1H-indol-2-il)metanol

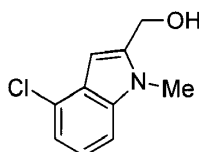


El 6-cloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 47-(1) y (2) para proporcionar el compuesto del título (6-cloro-1-etil-1H-indol-2-il)metanol. APCI-MS m/z: 210/212[M+H]<sup>+</sup>.

5

Ejemplo de referencia 49:

Preparación de (4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metanol



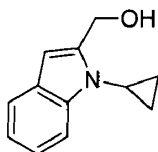
10

El ácido 4-cloro-1H-indol-2-carboxílico y yodometano se trataron de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 47-(1) y (2) para proporcionar el compuesto del título (4-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)metanol. APCI-MS m/z: 196/198[M+H]<sup>+</sup>.

15

Ejemplo de referencia 50:

Preparación de (1-ciclopropil-1H-indol-2-il)metanol



20

(1) Una mezcla de 1H-indol-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 5,71 mmoles), ácido ciclopropilborónico (981 mg, 11,4 mmoles), acetato de cobre (II) (1,04 g, 5,71 mmoles), 2,2-bipiridilo (892 mg, 5,71 mmoles), carbonato de sodio (1,21 g, 11,4 mmoles) y 1,2-dicloroetano (15,0 mL) se agitó a 70°C durante 19 horas. A continuación, se añadieron a esto ácido ciclopropilborónico (981 mg, 11,4 mmoles) y carbonato de sodio (1,21 g, 11,4 mmoles), y la mezcla se agitó a 70°C durante 8 horas, y a continuación se añadieron a esto ácido ciclopropilborónico (981 mg, 11,4 mmoles), carbonato de sodio (1,21 g, 11,4 mmoles), acetato de cobre (II) (1,04 g, 5,71 mmoles) y 2,2-bipiridilo (892 mg, 5,71 mmoles), y la mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla se dejó reposar para que se enfriara, y a continuación a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, y el producto filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y a continuación el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1→17:3) para proporcionar 1-ciclopropil-1H-indol-2-carboxilato de etilo (882 mg, 72%) en forma de polvo.

25

30

35

APCI-MS m/z: 216[M+H]<sup>+</sup>.

(2) A una solución del compuesto anterior (865 mg, 4,02 mmoles) en tolueno (20,1 mL) se le añadió una solución de 1,01 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (9,94 mL, 10,0 mmoles) a -78°C, y la mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol, y la mezcla se aciduló mediante la adición de ácido clorhídrico de 1 mol/L, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, y a continuación el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1→7:3) para proporcionar (1-ciclopropil-1H-indol-2-il)metanol (708 mg, 94%) en forma de polvo.

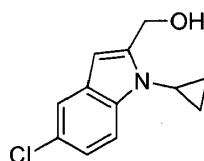
40

45

APCI-MS m/z: 188[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 51:

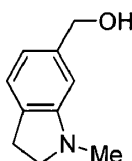
Preparación de (5-cloro-1-ciclopropil-1H-indol-2-il)metanol



5 El 5-cloro-1H-indol-2-carboxilato de etilo se trató de una manera similar a la de los Ejemplos de referencia 50-(1) y (2) para proporcionar el compuesto del título (5-cloro-1-ciclopropil-1H-indol-2-il)metanol.  
APCI-MS m/z: 222/224[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 52:

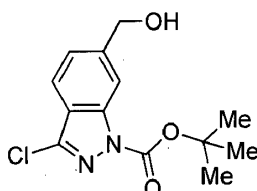
10 Preparación de (1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)metanol



15 A una solución de ácido 1-metilindolin-6-carboxílico (321 mg, 1,80 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL) se le añadió N,N'-carbodiimidazol (309 mg, 1,89 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 50°C durante 15 minutos, y a continuación se enfrió a 0°C. A continuación, se añadieron a esto agua (1 mL) e hidrobórato de sodio (204 mg, 5,40 mmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación se añadió a esto agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 5:1→1:1) para proporcionar (1-metil-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)metanol (245 mg, 83%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.  
APCI-MS m/z: 164[M+H]<sup>+</sup>.

25 Ejemplo de referencia 53:

Preparación de 3-cloro-6-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo

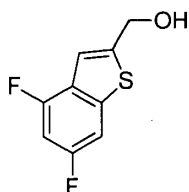


30 (1) Una solución de 3-cloro-1H-indazol-6-carboxilato de metilo (891 mg, 4,2 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) se enfrió a -78°C, y a continuación se añadió a esto gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución en tetrahidrofurano, 1 mol/L, 12,7 mL, 12,6 mmoles) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice hexano→hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar (3-cloro-1H-indazol-6-il)metanol (344 mg, 45%) en forma de un sólido de color amarillo.  
APCI-MS m/z: 183/185[M+H]<sup>+</sup>.

35 (2) A una solución del compuesto anterior (270 mg, 1,50 mmoles) en diclorometano (15 mL) se le añadió dicarbonato de di-t-butilo (323 mg, 1,50 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A la solución de reacción se le añadió N,N-dimetil-4-aminopiridina (5 mg, cantidades catalíticas), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano→hexano:acetato de etilo = 2:1) para proporcionar 3-cloro-6-(hidroximetil)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (356 mg, 85%) en forma de un aceite de color amarillo pálido.  
APCI-MS m/z: 283/285[M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 54:

## Preparación de (4,6-difluoro-1-benzotien-2-il)metanol

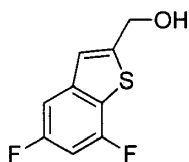


5  
 10  
 15  
 (1) A una suspensión de 2,4,6-trifluorobenzaldehído (5,00 g, 31,2 mmoles) y carbonato de potasio (5,61 g, 40,6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (63 mL) se le añadió tioglicolato de etilo (3,40 g, 28,3 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se calentó agitando a 60°C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 97:3→93:7) para proporcionar 4,6-difluoro-1-benzotiofeno-2-carboxilato de etilo (1,95 g, 29%) en forma de un sólido de color amarillo claro. APCI-MS  $m/z$ : 243[M+H]<sup>+</sup>.

20  
 25  
 (2) A una solución del compuesto anterior (1000 mg, 4,13 mmoles) en éter dietílico (21 mL) se le añadió hidruro de litio y aluminio (235 mg, 6,19 mmoles) en porciones divididas a 0°C en atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la solución de reacción se le añadieron agua (0,24 mL) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15% (0,24 mL) enfriando con hielo, y a continuación se añadió a esto agua adicional (0,72 mL), y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente. La materia insoluble se separó mediante filtración, se lavó con éter dietílico, y a continuación el producto filtrado se combinó con el lavado, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano-éter diisopropílico para proporcionar (4,6-difluoro-1-benzotien-2-il)metanol (731 mg, 88%) en forma de un polvo incoloro. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,74 (2H, d, *J* = 5,7Hz), 5,75 (1H, t, *J* = 5,9Hz), 7,26 (1H, dt, *J* = 10,1, 2,1Hz), 7,30 (1H, s), 7,77 (1H, dd, *J* = 8,8, 2,1Hz).

Ejemplo de referencia 55:

## 30 Preparación de (5,7-difluoro-1-benzotien-2-il)metanol



35  
 40  
 (1) A una solución de ácido 5,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (sintetizado mediante el método del documento WO2003/055878, 1,95 g, 9,10 mmoles), hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxiamina (977 mg, 10,0 mmoles), hidrocloreto de 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,92 g, 10,0 mmoles) y *N*-hidroxibenzotriazol (1,35 g, 10,0 mmoles) en diclorometano (20 mL) se le añadió trietilamina (1,90 mL, 13,7 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió una solución de ácido clorhídrico al 10%, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar una 5,7-difluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-1-benzotiofeno-2-carboxamida bruta (2,48 g) en forma de un sólido incoloro. El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. APCI-MS  $m/z$ : 258[M+H]<sup>+</sup>.

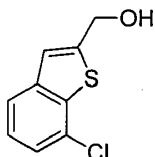
45  
 50  
 (2) A una solución del producto bruto (2,45 g) en tetrahidrofurano (40 mL) se le añadió gota a gota una solución de 1 mol/L de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (14,3 mL, 14,3 mmoles) a -70°C en atmósfera de argón. La solución de reacción se templó lentamente a -40°C, y a continuación a la solución de reacción se le añadió una solución de ácido clorhídrico al 10% (50 mL), y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida para proporcionar 5,7-difluoro-1-benzotiofeno-2-carbaldehído (1,67 g, 92%, rendimientos para dos etapas) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS  $m/z$ : 213[M+H+MeOH-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

(3) A una solución del compuesto anterior (1000 mg, 5,05 mmoles) en metanol (25 mL) se le añadió borohidruro de sodio (383 mg, 10,1 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40

minutos, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10→70:30) para proporcionar (5,7-difluoro-1-benzotien-2-il)metanol (933 mg, 92%) en forma de un sólido incoloro. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4,77 (2H, dd,  $J = 5,7, 0,9\text{Hz}$ ), 5,84 (1H, t,  $J = 5,7\text{Hz}$ ), 7,28 (1H, dt,  $J = 9,9, 2,3\text{Hz}$ ), 7,35 (1H, d,  $J = 3,6\text{Hz}$ ), 7,54 (1H, dd,  $J = 9,4, 2,1\text{Hz}$ ).

Ejemplo de referencia 56:

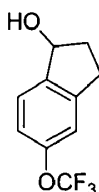
Preparación de (7-cloro-1-benzotien-2-il)metanol



A una solución de ácido 7-cloro-1-benzotiofeno-2-carboxílico (sintetizado mediante el método de Journal of Chemical Society Perkin Trans. 1, 1984, 385, 1,00 g, 4,70 mmoles) en tetrahidrofurano (17 mL) se le añadió una solución de 0,95 mol/L de un complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (9,90 mL, 9,41 mmoles) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación a la solución de reacción se le añadió agua, y la mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente. Al residuo resultante se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo resultante se lavó con hexano-éter diisopropílico para proporcionar (7-cloro-1-benzotien-2-il)metanol (842 mg, 90%) en forma de un polvo incoloro. APCI-MS  $m/z$ : 216/218[M+NH $_4$ ] $^+$ .

Ejemplo de referencia 57:

Preparación de 5-(trifluorometoxi)indan-1-ol



La (2S)-1-(1,3,2-dioxaborolan-2-iloxi)-3-metil-1,1-difenilbutan-2-amina (33 mg, 0,1 mmoles) obtenida de una manera similar a la del método de European Journal of Organic Chemistry, 1999, pág. 1775 (Eur. J. Org. Chem. 1999, 1775) se suspendió en tetrahidrofurano (5 mL), y a continuación se añadió a esto complejo de borano-sulfuro de dimetilo (10 mol/L, 0,1 mL, 1 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, y a continuación se añadió a esto en porciones divididas 5-trifluorometoxiindan-1-ona (0,217 g, 1 mmoles) obtenida de una manera similar a la del método del documento US6.159.996 a lo largo de 1 hora, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió a 5°C, y a continuación se añadió a esto metanol (2 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y a continuación la solución de reacción se concentró, y después se añadió a esto cloroformo. La solución de cloroformo se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y se extrajo con cloroformo tres veces, y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. El producto resultante se secó sobre sulfato de magnesio, y a continuación se concentró. Al residuo resultante se le añadieron éter dietílico y hexano, y el sólido de color blanco generado se separó mediante filtración. El producto filtrado se concentró para proporcionar un 5-(trifluorometoxi)indan-1-ol bruto (62,5 mg). El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Experimento farmacológico

1. Análisis de inhibición de TRPM8

Compuesto de ensayo:

Los compuestos de los Ejemplos se utilizaron para el análisis de inhibición de TRPM8.

## Método:

5 La actividad funcional de los compuestos se determinó midiendo los cambios en la concentración de calcio intracelular utilizando un colorante fluorescente sensible a  $\text{Ca}^{2+}$ . Los cambios en la señal de fluorescencia se verificaron mediante la tecnología de obtención de imágenes celulares de Hamamatsu Photonics's Functional Drug Screening System (FDSS). Los aumentos de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular se detectaron fácilmente después de la activación con mentol.

10 Se cultivaron en matraces células HEK293 que expresaban de forma estable TRPM8 humano. El día del análisis, se retiró el medio de cultivo, y las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se cosecharon con PBS que contenía ácido etilendiaminotetraacético 2 mM, sal disódica (EDTA, 2Na). A continuación las células se incubaron con tampón de análisis que contenía Fura-2AM 3  $\mu\text{M}$  y Pluronic F-127 al 0,01% durante 60 min. Con posterioridad, se suspendieron de 20.000 a 50.000 células por pocillo con compuesto de ensayo (a diversas concentraciones) en cada pocillo durante 20 min a 37 °C. Se midieron los cambios en el  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular evocado por mentol 100  $\mu\text{M}$  durante 2 min utilizando FDSS. Los valores de  $\text{CI}_{50}$  se determinaron a partir de los estudios de respuesta a la concentración de cuatro puntos. Las curvas se generaron utilizando el promedio de los pocillos por cuadruplicado para cada dato específico.

## Resultados:

20 La siguiente Tabla 19 muestra un valor de  $\text{CI}_{50}$  de cada compuesto de ensayo.

Tabla 19

Compuesto de ensayo (Ejemplo Núm).	Ensayo de bloqueo de TRPM8 ( $\text{CI}_{50}$ nM)
2	2,7
4	3,6
6*	22
8	26
10	1,9
12	43
14	4,7
17	5,0
20	12
22	93
23	1,8
24	4,6
27	26
28	16
30	4,9
31	65
32	8,6
34	2,5
35	3,1
41	12
42	30
43	37
44	91
45	35
46	17

## ES 2 588 752 T3

Compuesto de ensayo (Ejemplo Núm).	Ensayo de bloqueo de TRPM8 (CI <sub>50</sub> nM)
51	26
52	20
56	4,7
60	8,1
61	1,3
62	8,3
64	11
66	38
67	67
70	95
77	44
80	18
81	58
82	5,3
83	10
84	3,1
85	79
88	10
89	15
93	7,6
95	91
96	4,7
97	11
99	29
100	21
102	115
104	0,9
106	2,0
108	21
110	7,4
112	14
113	25
115	97
117	54
119	92
121	15
122	57
123	21
124	13



ES 2 588 752 T3

Compuesto de ensayo (Ejemplo Núm).	Ensayo de bloqueo de TRPM8 (CI <sub>50</sub> nM)
125	62
126	52
127	195
128	40
129	15
130*	94
131	109
132	3,8
133	4,3
134	695
135	136
136	31
137	3,1
138	11
139	12
140	81
141	16
142	17
143	131
144	54
145	91
146	70
147*	870
148	287
149	3,9
150	48
151	2,2
152	95
154	2,3
155	6,2
156	23
157*	339
158*	301
159	32
160	38
161	105
162	71
163	166
164	563

ES 2 588 752 T3

Compuesto de ensayo (Ejemplo Núm).	Ensayo de bloqueo de TRPM8 (CI <sub>50</sub> nM)
165	21
166	12
167	83
168	133
169	55
170	2,9
171	7,1
172	15
173	78
174	35
175	4,4
176	21
177	30
178	601
179	2,1
180	6,9
181	1,0
182	4,0
183	7,7
184	1,1
185	1,2
186	4,3
187	128
188	155
189	1,7
190	148
191	4,6
192	8,8
193	3,9
194	1,3
195	6,0
196	2,2
197	4,6
198	11
199	3,9
200	5,4
201	0,6
202	1,4
203	1,5

ES 2 588 752 T3

Compuesto de ensayo (Ejemplo Núm).	Ensayo de bloqueo de TRPM8 (CI <sub>50</sub> nM)
204	3,1
205	31
206	21
207	11
208	9,6
209	1,0
210	0,8
211*	987
212*	75
213	116
214	8,1
215	8,2
216	66
217	239
218	21
219	2,6
220	5,0
221	1,7
222	1,6
223	3,5
224	5,9
225	2,8
226	9,2
227	5,6
228	7,2
229	44
230	44
231	6,9
232	10
233	0,9
234	5,0
235	1,6
236	522
237	12
238	103
239	14
240	18
241	8,5
242	10

Compuesto de ensayo (Ejemplo Núm).	Ensayo de bloqueo de TRPM8 (CI <sub>50</sub> nM)
* Ejemplo de Referencia'	

2. Análisis de antagonismo de TRPM8 in vivo en ratas

Compuesto de ensayo:

5

Los compuestos de los Ejemplos se utilizaron en análisis de antagonismo de TRPM8 en ratas.

Método:

10 La actividad antagónica de los compuestos se evaluó en el modelo de sacudidas de "perro mojado" (WDS) en ratas. Las ratas manifestaron comportamiento de sacudida en respuesta al mentol, un agonista de TRPM8. El pretratamiento de las ratas con un antagonista de TRPM8 antes de la administración de mentol inhibe el comportamiento de sacudida observado.

15 Para evaluar la capacidad de un antagonista de TRPM8 para prevenir el comportamiento de sacudida inducido por mentol en ratas macho Sprague Dawley (SD), los compuestos de ensayo (3 mg/kg, po, en metilcelulosa al 0,5%; N = 3-4/grupo) se administraron 1 hora antes de la sensibilización con mentol (50 mg/kg, ip, en de Macrogol 15-Hidroxiestearato al 10%/solución salina). Las WDS espontáneas se contaron durante 5 min después de la administración del mentol. La inhibición del comportamiento de WDS espontánea con respecto al pretratamiento con vehículo se expresa como porcentaje de inhibición, calculado de la siguiente manera: % Inhibición = [1-(recuento de WDS con tratamiento/recuento de WDS con vehículo)] x100.

20

Resultados:

25 La siguiente Tabla 20 muestra el porcentaje de inhibición a 3 mg/kg de cada compuesto de ensayo.

Tabla 20

Compuesto de ensayo (Ejemplo Núm).	Análisis de antagonismo de TRPM8 (% de Inhibición @ 3mg/kg)
10	74,8%
106	92,7%
149	98,8%
184	67,0%
185	93,8%
186	83,5%
210	83,3%
227	72,5%

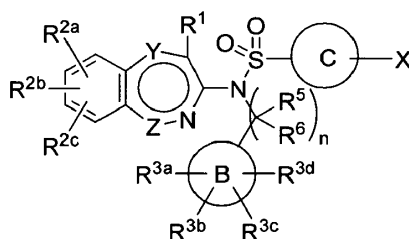
**Aplicabilidad industrial**

30

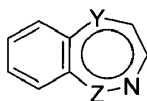
El compuesto (I) de la presente invención es útil para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades que afectan a TRPM8 (p. ej., dolor crónico tal como dolor neuropático (preferiblemente, dolor neuropático causado por alodinia por frío o neuropatía diabética)).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto del siguiente general formula:



en donde



es heterociclo aromático bicíclico que consiste en piridina condensada con benceno, uno de Y y Z es CR<sup>2d</sup>, y el otro es un enlace químico

el Anillo B es (a) hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 11 carbonos como átomos anulares; (b) hidrocarburo alicíclico monocíclico o bicíclico con 3 a 12 carbonos como átomos anulares; (c) heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno; o (d) heterociclo no aromático monocíclico o bicíclico de 4 a 12 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno,

el Anillo C es (a) benceno; o (b) heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno,

R<sup>1</sup> es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno e hidroxilo; (e) fenilo que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (f) halógeno; o (g) nitrilo,

R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>2c</sup> y R<sup>2d</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> y halógeno; (e) fenilo que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (f) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (g) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (h) halógeno; o (i) nitrilo,

R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en los que el cicloalquilo y el halogenocicloalquilo pueden estar cada uno sustituidos opcionalmente de manera independiente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (en los que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar cada uno sustituidos opcionalmente de manera independiente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno), halógeno, oxo e hidroxilo; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno e hidroxilo; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en los que el cicloalquilo y el halogenocicloalquilo pueden

estar cada uno sustituidos opcionalmente de manera independiente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros (en los que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar cada uno sustituidos opcionalmente de manera independiente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno), halógeno e hidroxilo; (e) cicloalcoxi C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno e hidroxilo; (f) fenilo que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (g) grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (h) grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (i) fenoxi que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halógeno; (j) halógeno; o (k) hidroxilo, o

dos grupos sustituyentes seleccionados entre R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> se combinan entre sí para formar oxo, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (c) halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (d) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o (e) halogenocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el átomo de carbono adyacente para formar un hidrocarburo alicíclico monocíclico de 3 a 7 miembros, n es 0, 1 o 2,

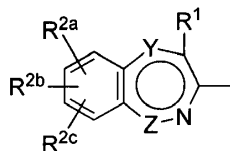
X es (a) carboxi; (b) alcoxi(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)carbonilo; (c) hidroxilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; (d) aminocarbonilo en donde un átomo de nitrógeno puede estar sustituido opcionalmente con un grupo seleccionado entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y nitrilo; o (e) alcanilo C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 3 halógenos; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el Anillo C es benceno, y X es carboxi y se une al anillo C en la posición 4 al radical aminosulfonilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

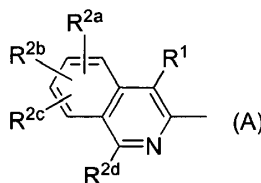
3. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el Anillo B es (a) hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 11 carbonos como átomos anulares; o (b) heterociclo aromático monocíclico o bicíclico de 5 a 11 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, y n es 0 o 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de la reivindicación 2, en donde el Anillo B es (a) hidrocarburo aromático monocíclico con 6 a 11 carbonos como átomos anulares; o (b) heterociclo aromático monocíclico de 5 a 11 miembros que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, y n es 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 3 o 4, en donde una estructura parcial:

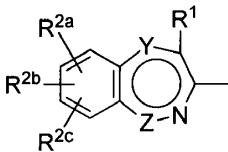


es un grupo de la siguiente fórmula (A):

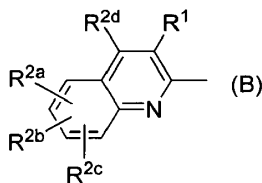


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de cualquier reivindicación 4 o 5, en donde una estructura parcial:



5 es un grupo de la siguiente fórmula (B):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 10 7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde R<sup>1</sup> es (a) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; (b) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; (c) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o (d) halógeno, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup> y R<sup>2c</sup> son hidrógeno, R<sup>2d</sup> es (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; o (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; o (e) halógeno, R<sup>3c</sup> y R<sup>3d</sup> son hidrógeno, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno, n es 1. o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 30 8. El compuesto de la reivindicación 7, en donde el Anillo B es benceno o piridina, R<sup>1</sup> es metilo, trifluorometilo, isopropilo, ciclopropilo, o metoxi, R<sup>3a</sup> y R<sup>3b</sup> son cada uno independientemente (a) hidrógeno; (b) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> (en donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, y halógeno; (c) cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; (d) alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que puede estar sustituido opcionalmente con 1 a 7 halógenos; o (e) halógeno, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 9. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en

- 40 ácido 4-(((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((4-(1-etoxi-2,2,2-trifluoro-1-metiletil)bencil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((3-metilquinolin-2-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)(3-metilquinolin-2-il)amino)sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((4-t-butilbencil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil)benzoico;  
 45 ácido 4-(((4-(ciclopropilmetil)bencil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((4-metilisoquinolin-3-il)(2-naftilmetil)amino)sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((1-metoxi-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((4-cloroisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)benzoico;  
 50 ácido 4-(((4-metilisoquinolin-3-il)(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ilmetil)amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((2,3-dihidro-1H-inden-5-ilmetil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((1,1-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((2,2-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)metil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil)benzoico;  
 ácido 4-(((3,3-dimetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-il)metil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil)benzoico;

ácido 4-(((1-benzotiofen-2-il)metil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((1,4-dimetilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil}benzoico; y  
 ácido 4-(((4-metilisoquinolin-3-il)[4-(2,2,2-trifluoro-1-metoxi-1-metiletil)bencil]amino)-sulfonil}benzoico; o una  
 de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

10. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en

10 ácido 4-(((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((1-metoxi-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((1-isopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-benzoico;  
 ácido 4-(((3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]bencil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil) benzoico;  
 15 ácido 4-(((3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]bencil)(1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil)(4-metilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-(trifluorometoxi)bencil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino) sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil]amino)sulfonil}-benzoico;  
 20 ácido 4-(((3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]bencil)(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil)(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[5-(trifluorometoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]amino)-sulfonil}benzoico;  
 ácido 4-(((3-cloro-4-[ciclopropil(difluoro)metil]bencil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]-amino)sulfonil}benzoico;  
 y  
 25 ácido 4-(((4-[ciclopropil(difluoro)metil]-3-fluorobencil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]-amino)sulfonil}benzoico; o  
 una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 11. Una composición farmacéutica, que comprende como ingrediente activo el compuesto de uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. El compuesto de uno cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como medicamento.

35 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la composición farmacéutica es para su uso en la prevención el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionadas entre dolor crónico, cefalalgia, enfermedad urológica, carcinoma, enfermedad respiratoria, enfermedad gastrointestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad neurológica, y dermatosis.

40 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la composición farmacéutica es para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionadas entre dolor crónico y enfermedad urológica.

45 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en donde la composición farmacéutica es para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionadas entre dolor neuropático, dolor nociceptivo, y dolor mixto.

50 16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizado porque el medicamento es para la prevención o el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionadas entre dolor crónico, cefalalgia, enfermedad urológica, carcinoma, enfermedad respiratoria, enfermedad gastrointestinal, enfermedad psiquiátrica, enfermedad neurológica, y dermatosis.