

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 977**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 217/22</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/472</b>	(2006.01)	<b>A61P 25/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4725</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>A61P 13/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>A61P 15/00</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.09.2013 PCT/JP2013/074812**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14042238**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.09.2013 E 13837919 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2896613**

54 Título: **Compuesto de sulfonamida**

30 Prioridad:

**14.09.2012 JP 2012203126**  
**14.09.2012 JP 2012203128**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.04.2018**

73 Titular/es:

**MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION**  
**(100.0%)**  
**3-2-10, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi**  
**Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**KATO, TAKU;**  
**SAKAMOTO, TOSHIAKI;**  
**KUBO, AKIRA y**  
**SAWAMOTO, DAISUKE**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 664 977 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****Compuesto de sulfonamida****5 Campo técnico**

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

**10 Técnica anterior**

Los canales de TRP (receptor de potencial transitorio) son canales catiónicos no selectivos que se activan mediante una variedad de estímulos físicos (p.ej., temperatura, osmolaridad o mecánicos) y químicos. Un subconjunto de la superfamilia de canales de TRP es termosensible, cada canal se activa en un intervalo de temperatura discreto, acumulativamente desde el frío nocivo hasta el calor nocivo. TRPM8 pertenece al subgrupo de melastatina de la superfamilia de canales de TRP. TRPM8 es sensible a la temperatura fría y al mentol, y por lo tanto también se lo denomina receptor de frío y mentol 1 (CMR-1). Se sabe que TRPM8 es estimulado por temperaturas frías (8 a 28°C) así como por sustancias químicas tales como mentol e icilina (p.ej., Documento No Relacionado con Patentes 1).

El TRPM8 se localiza principalmente en neuronas nociceptivas primarias (fibras A-δ y C) y también está modulado por segundos mensajeros mediados por inflamación (p.ej., Documentos No Relacionados con Patentes 2 y 3). La ubicación de TRPM8 en ambas fibras A-δ y C puede proporcionar una base para la sensibilidad anormal al frío en condiciones patológicas en las que estas neuronas están alteradas, lo que produce dolor, a menudo de naturaleza ardiente. La inmunotinción de TRPM8 en aferentes primarios se incrementó en ratas con lesión de constricción crónica (CCI), un modelo de dolor neuropático que manifiesta alodinia fría en extremidades posteriores (p.ej., Documento No Relacionado con Patentes 4). La expresión de TRPM8 en aferentes primarios se incrementó en el modelo de alodinia fría inducida por oxaliplatino en ratones (p.ej., Documento No Relacionado con Patentes 5).

La intolerancia al frío y las sensaciones de quemazón paradójica inducidas por sustancias químicas o el enfriamiento térmico son síntomas estrechamente paralelos que se observan en una amplia gama de trastornos clínicos y proporcionan una base sólida para el desarrollo de moduladores de TRPM8 como nuevos agentes antihiperálgicos o antialodínicos. También se sabe que TRPM8 se expresa en el cerebro, el pulmón, la vejiga, el tracto gastrointestinal, los vasos sanguíneos, la próstata y las células inmunitarias, lo que proporciona la posibilidad de modulación terapéutica en una variedad de enfermedades.

Los compuestos de N-benzotiofenilsulfonamida (p.ej., Documento de Patente 1), compuestos de N-benzimidazolilsulfonamida (p.ej., Documento de Patente 2), compuestos de N-fenilsulfonamida y compuestos de N-piridilsulfonamida (p.ej., Documento de Patente 3), etc. se conocen como moduladores de TRPM8. Sin embargo, nunca se ha informado de que un compuesto que tiene una estructura en la que isoquinolilo se une a un grupo sulfonilamino tenga una actividad antagonista de TRPM8.

**Documentos de la técnica anterior****Documentos de patente**

[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 Documentos No Relacionados con Patentes**

[Documento no relacionado con patentes 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, pág. 52-58

[Documento no relacionado con patentes 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, pág. 140-144

[Documento No Relacionado con Patentes 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, pág. 11322-11329

[Documento No Relacionado con Patentes 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, pág. 13680-13690

[Documento No Relacionado con Patentes 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, pág. 93-95

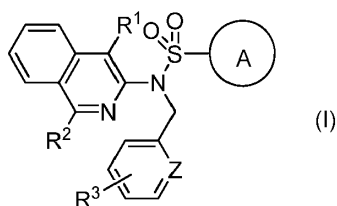
## 5 Compendio de la invención

### Problemas a resolver por la invención

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos de sulfonamida que tienen actividad antagonista de TRPM8 que son útiles como medicamentos.

### Medios para resolver los problemas

15 [1] La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en donde

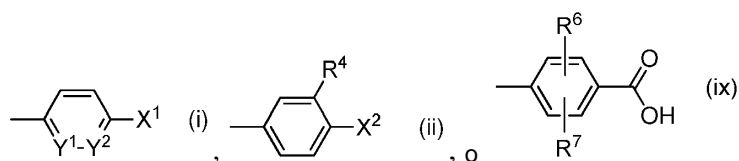
20  $R^1$  es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halógeno, oxo e hidroxilo iguales o diferentes, o cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 y halógeno iguales o diferentes,

25  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 y halógeno iguales o diferentes,  
 $R^3$  es

30 alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7 (en el que el cicloalquilo C3-C7 y el halogenocicloalquilo C3-C7 pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C1-C6 y halogenoalquilo C1-C6), alquil(C1-C6)oxi, halogenoalcoxi C1-C6, fenilo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno (en el que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C6 y halógeno), halógeno, oxo e hidroxilo iguales o diferentes,

40 o es  
 45 alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7 (en el que el cicloalquilo C3-C7 y el halogenocicloalquilo C3-C7 pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C1-C6 y halogenoalquilo C1-C6), alcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C6, fenilo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno (en el que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C1-C6 y halogenoalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halogenocicloalcoxi C3-C7 y halógeno), halógeno e hidroxilo iguales o diferentes,  
 50 Z es CH o N,

El anillo A tiene la siguiente fórmula (i), (ii) o (ix):



$R^4$  es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halógeno, oxo e hidroxilo iguales o diferentes,

$R^6$  es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halógeno, oxo e hidroxilo iguales o diferentes,

cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 y halógeno iguales o diferentes,

alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7 y halógeno iguales o diferentes, alquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7 y halógeno iguales o diferentes,

dialquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C1-C6, cicloalcoxi C3-C7, y halógeno iguales o diferentes,

un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C6 y halógeno iguales o diferentes,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C6 y halógeno iguales o diferentes, o halógeno,

$R^7$  es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halógeno, oxo e hidroxilo iguales o diferentes,

o halógeno,

$X^1$  y  $X^2$  son cada uno independientemente tetrazolilo, triazolionilo, triazolilo opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C6 y halogenoalquilo C1-C6, triazolionilo, oxadiazolonilo, alcanoil(C2-C7)aminometilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos iguales o diferentes o alquil(C1-C6)sulfonilaminometilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos iguales o diferentes, o

$R^4$  y  $X^2$  se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar indazolinonilo o benzisoxazonilo, y

$Y^1$  e  $Y^2$  son ambos CH, o uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es CH, y el otro es N, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Además, los compuestos de la presente invención se refieren al uso para tratamiento o prevención de diversas enfermedades que implican TRPM8 (p.ej., un dolor crónico tal como dolor neuropático), que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) anterior (en lo sucesivo también denominado compuesto (I)) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables a un sujeto.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto (I) anterior o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo, y el uso del compuesto (I) anterior o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de la composición farmacéutica.

#### 45 Efectos de la invención

El compuesto de fórmula (I) muestra un excelente efecto inhibitor sobre el comportamiento inducido por los agonistas de TRPM8 así como una excelente actividad antagónica de TRPM8. Por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) es útil como medicamento para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades que implican TRPM8 (p.ej., un dolor crónico tal como dolor neuropático (preferiblemente, dolor neuropático causado por alodinia fría o neuropatía diabética)).

Además, el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables muestra propiedades preferibles como ingrediente activo de un medicamento (p.ej., excelentes propiedades farmacocinéticas y excelente seguridad).

**Realizaciones para llevar a cabo la invención**

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

- 5 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo saturado 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 un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 carbonos.
- 10 El término "alqueno" se refiere a un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 carbonos que contiene un doble enlace carbono-carbono, e incluye vinilo, propeno, buteno y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, preferiblemente un hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada con 2 a 4 carbonos.
- 15 El término "alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada saturada divalente lineal o ramificada con 1 a 6 carbonos, e incluye metileno, etileno, propileno, trimetileno, butileno, tetrametileno, pentametileno, 1,1,2,2-tetrametiletileno y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, preferiblemente una cadena hidrocarbonada saturada divalente lineal o ramificada con 1 a 4 carbonos.
- 20 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado alicíclico con 3 a 7 carbonos, e incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, preferiblemente un grupo hidrocarbonado saturado alicíclico con 3 a 6 carbonos.
- 25 El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado insaturado alicíclico con 3 a 7 carbonos que contiene un doble enlace carbono-carbono, e incluye ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno o ciclohexeno, preferiblemente un grupo hidrocarbonado insaturado alicíclico con 3 a 6 átomos de carbono.
- El término "halógeno" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.
- 30 El término "alcoxi" se refiere a un grupo en donde un átomo de oxígeno se une al alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 6 carbonos anterior, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi y varios isómeros de cadena ramificada de los mismos, preferiblemente un grupo en el que un átomo de oxígeno se une a una cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono.
- 35 El término "alcanoilo" se refiere a un grupo con 2 a 7 carbonos en donde el alquilo anterior se une a carbonilo, e incluye acetilo, propanoilo, butirilo, pentanoilo y diversos isómeros de cadena ramificada de los mismos, preferiblemente un grupo con 2 a 5 carbonos en donde la cadena hidrocarbonada saturada lineal o ramificada con 1 a 4 carbonos se une al carbonilo.
- 40 Los términos "halogenoalquilo", "halogenoalcoxi" y "halogenocicloalquilo" se refieren al alquilo, alcoxi y cicloalquilo anteriores que están sustituidos con 1 a 7 átomos de halógeno, respectivamente.
- Los términos "fluoroalquilo", "fluoroalcoxi" y "fluorocicloalquilo" se refieren al alquilo, alcoxi y cicloalquilo anteriores que están sustituidos con 1 a 7 átomos de flúor, respectivamente.
- 45 El término "grupo heterocíclico monocíclico aromático" se refiere a un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene átomos de carbono y 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.
- 50 El término "grupo heterocíclico monocíclico no aromático" se refiere a un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, e incluye pirrolidinilo, piperidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotienilo y morfolilo.
- 55 El término "grupo heterocíclico monocíclico no aromático que contiene nitrógeno" se refiere al grupo heterocíclico monocíclico no aromático anterior que contiene al menos un átomo de nitrógeno, e incluye pirrolidilo, piperidinilo y morfolilo.
- 60 Cada definición de cada símbolo en el compuesto de fórmula (I) se explica en detalle de la siguiente manera.
- El número de sustituyentes en el "alquilo opcionalmente sustituido" de R<sup>1</sup> puede ser uno o más (por ejemplo, de 1 a 7), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Como para tales sustituyentes, se pueden mencionar, por

ejemplo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno, oxo e hidroxilo.

5 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.

$R^1$  es preferiblemente alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos (particularmente, uno o varios átomos de flúor), o cicloalquilo C3-C7, y específicamente, son preferibles metilo, trifluorometilo o ciclopropilo.

10 El número de sustituyentes en el "cicloalquilo opcionalmente sustituido" de  $R^2$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 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.

15  $R^2$  es preferiblemente hidrógeno o cicloalquilo C3-C7, y específicamente, son preferibles hidrógeno o ciclopropilo.

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

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

35  $R^3$  es preferiblemente (a) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C7 (en el que el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados entre alquilo C1-C6 y halogenoalquilo C1-C6), alcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C6 y halógeno; o (b) alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 grupos seleccionados entre cicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C6 y halógeno, particularmente, son preferibles alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos (particularmente, uno o varios átomos de flúor) o alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 halógenos (particularmente, uno o varios átomos de flúor), y específicamente, es preferible trifluorometilo o trifluorometoxi.

40 El número de sustituyentes en el "alquilo opcionalmente sustituido" de  $R^4$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 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.

45  $R^4$  es preferiblemente alquilo C1-C6, y específicamente, es preferible metilo.

50 El número de sustituyentes en el "alquilo opcionalmente sustituido" de  $R^6$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 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.

55 El número de sustituyentes en el "cicloalquilo opcionalmente sustituido" de  $R^6$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 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  $R^6$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 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.

60 El número de sustituyentes en el "alquilamino opcionalmente sustituido" de  $R^6$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 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 "dialquilamino opcionalmente sustituido" de  $R^6$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 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.

5 El número de sustituyentes en el "grupo heterocíclico monocíclico no aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido" de  $R^6$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 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, alcoxilo, halogenoalcoxilo y halógeno.

10 El número de sustituyentes en el "fenilo opcionalmente sustituido" de  $R^6$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 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, alcoxilo, halogenoalcoxilo y halógeno.

15  $R^6$  es preferiblemente (a) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C1-C6 y halógeno (particularmente, uno o varios átomos de flúor); (b) cicloalquilo C3-C7; (c) alcoxi C1-C6; (d) alquil(C1-C6)amino; (e) dialquil(C2-C12)amino; (f) un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno monocíclico; (g) fenilo; o (h) halógeno, y específicamente, son preferibles metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, metoximetilo, ciclopropilo, metoxi, metilamino, dimetilamino, pirrolidilo, piperidilo, morfolilo, fenilo, flúor, cloro o bromo. Más preferiblemente,  $R^6$  es (a) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C1-C6 y halógeno (particularmente, uno o varios átomos de flúor); (b) cicloalquilo C3-C7; (c) alcoxi C1-C6; (d) alquil(C1-C6)amino; (e) dialquil(C2-C12)amino; (f) un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno monocíclico; o (g) fenilo, y específicamente, son preferibles metilo, etilo, propilo, isopropilo, trifluorometilo, metoximetilo, ciclopropilo, metoxi, metilamino, dimetilamino, pirrolidilo, piperidilo, morfolilo o fenilo. Particularmente preferiblemente,  $R^6$  es (a) alquilo C1-C6; (b) cicloalquilo C3-C7; (c) alquil(C1-C6)amino; (d) dialquil(C2-C12)amino; o (e) un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno monocíclico es preferible, y específicamente, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, metilamino, dimetilamino, pirrolidilo, piperidilo o morfolilo.

20 El número de sustituyentes en el "alquilo opcionalmente sustituido" de  $R^7$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 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.

30  $R^7$  es preferiblemente un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6, o halógeno (particularmente, flúor), y específicamente, es preferible un átomo de hidrógeno, metilo o flúor.

35 El número de sustituyentes en el "triazolilo opcionalmente sustituido" de  $X^1$  o  $X^2$  puede ser uno. En cuanto a tales sustituyentes, se pueden mencionar, por ejemplo, alquilo y halogenoalquilo (particularmente, fluoroalquilo).

40 El número de sustituyentes en el "alcanoilaminometilo opcionalmente sustituido" de  $X^1$  o  $X^2$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se puede mencionar halógeno, por ejemplo.

45 El número de sustituyentes en el "alquilsulfonilaminometilo opcionalmente sustituido" de  $X^1$  o  $X^2$  puede ser uno o más (por ejemplo, de 1 a 3), y los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En cuanto a tales sustituyentes, se puede mencionar halógeno (particularmente, flúor) por ejemplo.

50  $X^1$  o  $X^2$  es preferiblemente cada uno independientemente (a) tetrazolilo; (b) tetrazolinonilo; (c) triazolilo opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre alquilo C1-C6 y halogenoalquilo C1-C6 (particularmente, fluoroalquilo C1-C6); (d) triazolinonilo; (e) oxadiazolonilo; (f) alcanoil(C2-C7)aminometilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos (particularmente, flúor); (g) alquil(C1-C6)sulfonilaminometilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos (particularmente, flúor), y específicamente, son preferibles tetrazolilo, tetrazolinonilo, triazolilo, metiltriazolilo, trifluorometiltriazolilo, triazolinonilo, oxadiazolonilo, acetilaminometilo, metilsulfonilaminometilo o trifluorometilsulfonilaminometilo.

55 La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) incluye una sal de metal alcalino tal como litio, sodio o potasio, etc.; una sal de metal del grupo II tal como calcio o magnesio, etc.; una sal con cinc o aluminio; una sal con una amina tal como amoniaco, colina, dietanolamina, lisina, etilendiamina, t-butilamina, t-octilamina, tris(hidroximetil)aminometano, N-metil-glucosamina, trietanolamina o deshidroabietilamina; una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o 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, o ácido bencenosulfónico; o una sal con un aminoácido tal como ácido aspártico o ácido glutámico.

La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I) incluye una sal intramolecular, un hidrato y un solvato del mismo.

El compuesto (I) de la presente invención puede existir en forma de un tautómero o una mezcla de los mismos. El compuesto (I) de la presente invención puede tener opcionalmente uno o más átomos de carbono asimétricos que están contenidos en uno cualquiera de los sustituyentes. Además, el compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de un estereoisómero tal como enantiómero o diastereómero, o una mezcla de los mismos. El compuesto de la presente invención abarca una mezcla de tautómeros o estereoisómeros, o cada isómero puro o sustancialmente puro.

El compuesto de fórmula (I) que se obtiene en forma de un estereoisómero tal como diastereómero o enantiómero se puede separar mediante un método convencional conocido en la técnica, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada.

Una realización preferible de la presente invención se refiere a [2] el compuesto de acuerdo con el apartado [1] anterior, en donde

$R^1$  es alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, o cicloalquilo C3-C7, y  
 $R^2$  es un átomo de hidrógeno o cicloalquilo C3-C7,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización preferible de la presente invención se refiere a

[3] el compuesto de acuerdo con el apartado [1] o [2] anterior, en donde  $R^3$  es halogenoalquilo C1-C6 (particularmente, fluoroalquilo C1-C6) o halogenoalcoxi C1-C6 (particularmente, fluoroalcoxi C1-C6), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización preferible de la presente invención se refiere a

[4] el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3], en donde

El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),  
 $R^4$  es alquilo C1-C6, y  
 $X^1$  y  $X^2$  son cada uno independientemente tetrazolilo, tetrazolinonilo, triazolilo, alquil(C1-C6)triazolilo, halogeno(C1-C6)alquiltriazolilo, triazolinonilo, oxadiazolonilo, alcanoil(C2-C7)aminometilo, alquil(C1-C6)sulfonilaminometilo, o halogenoalquil(C1-C6)sulfonilaminometilo, o  
 $R^4$  y  $X^2$  se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar indazolinonilo o benzisoxazonilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La realización más preferible de la presente invención se refiere a

[5] el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3], en donde

El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),  
 $R^4$  es alquilo C1-C6, y  
 $X^1$  y  $X^2$  son cada uno independientemente tetrazolilo, tetrazolinonilo, triazolilo, alquil(C1-C6)triazolilo, halogenoalquil(C1-C6)triazolilo, triazolinonilo u oxadiazolonilo, o  
 $R^4$  y  $X^2$  se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar indazolinonilo o benzisoxazonilo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización preferible de la presente invención se refiere a

[6] el compuesto de acuerdo con el apartado [1] anterior, en donde

$R^1$  es alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, o cicloalquilo C3-C7,  
 $R^2$  es un átomo de hidrógeno o cicloalquilo C3-C7,  
 $R^3$  es halogenoalquilo C1-C6 o halogenoalcoxi C1-C6,  
 El anillo A tiene la fórmula (i) o (ii),  
 $R^4$  es alquilo C1-C6, y



X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente tetrazolilo, tetrazolinonilo, triazolilo, alquil(C1-C6)triazolilo, halogenoalquil(C1-C6)triazolilo, triazolinonilo, oxadiazolonilo, alcanoil(C2-C7)aminometilo, alquil(C1-C6)sulfonilaminometilo, o halogenoalquil(C1-C6)sulfonilaminometilo, o

R<sup>4</sup> y X<sup>2</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar indazolinonilo o benzisoxazonilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

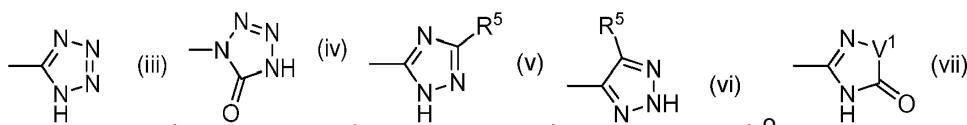
Otra realización preferible más de la presente invención se refiere a

[7] el compuesto según cualquiera de los apartados [1] a [6] anteriores, en donde

El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

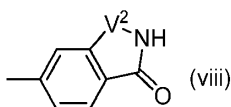
R<sup>4</sup> es alquilo C1-C6, y

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente la siguiente fórmula (iii), (iv), (v), (vi) o (vii):



donde R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6 o halogenoalquilo C1-C6 y V<sup>1</sup> es NH u O, o

R<sup>4</sup> y X<sup>2</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar la siguiente fórmula (viii):



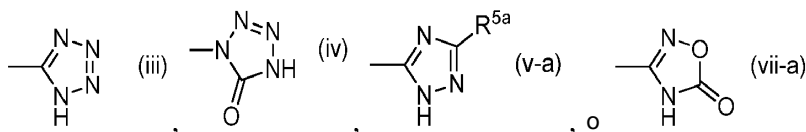
en donde V<sup>2</sup> es NH u O, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización más preferible de la presente invención se refiere a

[8] el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los apartados [1] a [6] anteriores, en donde el Anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

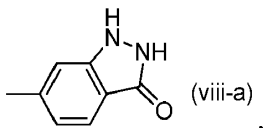
R<sup>4</sup> es alquilo C1-C6,

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente la siguiente fórmula (iii), (iv), (v-a) o (vii-a):



donde R<sup>5a</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C6, o

R<sup>4</sup> y X<sup>2</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar la siguiente fórmula (viii-a):



Y<sup>1</sup> es CH, y

Y<sup>2</sup> es CH o N,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización preferible de la presente invención se refiere a

[9] el compuesto según cualquiera de los apartados [1] a [8] anteriores, en donde

- 5 R<sup>1</sup> es ciclopropilo,  
 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno,  
 R<sup>3</sup> es fluoroalquilo C1-C6 o fluoroalcoxi C1-C6, y  
 El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización preferible más de la presente invención se refiere a

[10] el compuesto según cualquiera de los apartados [1] a [8] anteriores, en donde

- 15 R<sup>1</sup> es trifluorometilo,  
 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno,  
 R<sup>3</sup> es fluoroalcoxi C1-C6,  
 Z es CH, y  
 El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización preferible de la presente invención se refiere a

[11] el compuesto según cualquiera de los apartados [1] a [8] anteriores, en donde

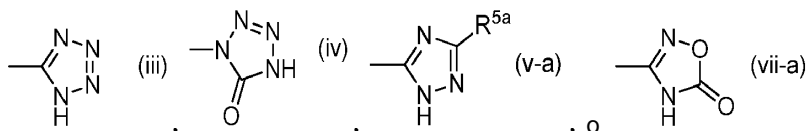
- 25 R<sup>1</sup> es metilo,  
 R<sup>2</sup> es ciclopropilo,  
 R<sup>3</sup> es fluoroalcoxi C1-C6,  
 Z es CH, y  
 El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

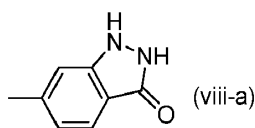
35 Otra realización preferible de la presente invención se refiere a

[12] el compuesto de acuerdo con el apartado [1] anterior, en donde

- 40 R<sup>1</sup> es alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, o cicloalquilo C3-C7,  
 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o cicloalquilo C3-C7,  
 R<sup>3</sup> es halogenoalquilo C1-C6 (particularmente, fluoroalquilo C1-C6) o halogenoalcoxi C1-C6  
 (particularmente, fluoroalcoxi C1-C6),  
 Z es CH o N,  
 El anillo A tiene la fórmula (i) o (ii),  
 45 R<sup>4</sup> es alquilo C1-C6,  
 X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente la siguiente fórmula (iii), (iv), (v-a) o (vii-a):



- 50 en donde R<sup>5a</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C6, o  
 R<sup>4</sup> y X<sup>2</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar la siguiente  
 fórmula (viii-a):



- 55 Y<sup>1</sup> es CH, y

Y<sup>2</sup> es CH o N,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Una realización más preferible de la presente invención se refiere a

[13] el compuesto de acuerdo con el apartado [12] anterior, en donde

10 R<sup>1</sup> es halogenoalquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C7,  
R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno,  
R<sup>3</sup> es halogenoalcoxi C1-C6 (particularmente, fluoroalcoxi C1-C6), el Anillo A tiene la fórmula (i),  
X<sup>1</sup> es la fórmula (iv), (v-a) o (vii-a), y  
Z es CH,

15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización preferible de la presente invención se refiere a

20 [14] el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3], en donde

El anillo A tiene la fórmula (ix),  
R<sup>6</sup> es (a) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C1-C6 y  
halógeno (particularmente, uno o varios átomos de flúor); (b) cicloalquilo C3-C7; (c) alcoxi C1-C6; (d)  
25 alquil(C1-C6)amino; (e) dialquil(C2-C12)amino; (f) un grupo heterocíclico no aromático que contiene  
nitrógeno monocíclico; (g) fenilo; o (h) halógeno, y  
R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6, o halógeno (particularmente, flúor),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 La realización más preferible de la presente invención se refiere a

[15] el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3], en donde

35 El anillo A tiene la fórmula (ix), y  
R<sup>6</sup> es (a) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C1-C6 y  
halógeno; (b) cicloalquilo C3-C7; (c) alcoxi C1-C6; (d) alquil(C1-C6)amino; (e) dialquil(C2-C12)amino; (f)  
un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno monocíclico; o (g) fenilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40

Otra realización preferible de la presente invención se refiere a

[16] el compuesto de acuerdo con el apartado [1] anterior, en donde

45 R<sup>1</sup> es alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, o cicloalquilo C3-C7,  
R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o cicloalquilo C3-C7,  
R<sup>3</sup> es halogenoalquilo C1-C6 o halogenoalcoxi C1-C6,  
El anillo A tiene la fórmula (ix),  
R<sup>6</sup> es (a) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C1-C6 y  
50 halógeno; (b) cicloalquilo C3-C7; (c) alcoxi C1-C6; (d) alquil(C1-C6)amino; (e) dialquil(C2-C12)amino; (f)  
un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno monocíclico; (g) fenilo; o (h) halógeno, y  
R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6 o halógeno

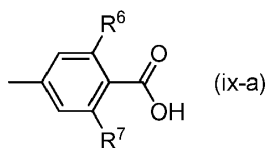
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

55

Otra realización preferible más de la presente invención se refiere a

[17] el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3] y [14] a [16], en donde

60 El anillo A tiene la siguiente fórmula (ix-a):



en donde los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

Una realización más preferible de la presente invención se refiere a

[18] el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3] y [14] a [16], en donde

10 El anillo A tiene la fórmula (ix) o la fórmula (ix-a),  
 $R^6$  es (a) alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con 1 a 7 grupos seleccionados entre alcoxi C1-C6 y halógeno; (b) cicloalquilo C3-C7; (c) alcoxi C1-C6; (d) alquil(C1-C6)amino; (e) dialquil(C2-C12)amino; (f) un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno monocíclico; o (g) fenilo, y  
 $R^7$  es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6, o halógeno (particularmente, flúor),

15

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización particularmente preferible de la presente invención se refiere a

20 [19] el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3] y [14] a [16], en donde

El anillo A tiene la fórmula (ix) o la fórmula (ix-a),  
 $R^6$  es (a) alquilo C1-C6; (b) cicloalquilo C3-C7; (c) alquil(C1-C6)amino; (d) dialquil(C2-C12)amino; o (e) un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno monocíclico, y  
 $R^7$  es un átomo de hidrógeno,

25

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otra realización preferible de la presente invención se refiere a

30 [20] el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3] y [14] a [19], en donde

$R^1$  es ciclopropilo,  
 $R^2$  es un átomo de hidrógeno,  
 $R^3$  es fluoroalquilo C1-C6 o fluoroalcoxi C1-C6,  
 El anillo A tiene la fórmula (ix) o la fórmula (ix-a),

35

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 Otra realización preferible más de la presente invención se refiere a

[21] el compuesto de acuerdo con cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3] y [14] a [19], en donde

$R^1$  es trifluorometilo,  
 $R^2$  es un átomo de hidrógeno,  
 $R^3$  es fluoroalcoxi C1-C6,  
 $Z$  es CH,  
 El anillo A tiene la fórmula (ix) o la fórmula (ix-a),

45

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

50

Una realización preferible de la presente invención se refiere a

[22] el compuesto según cualquiera de los anteriores apartados [1] a [3] y [14] a [19], en donde

55

$R^1$  es metilo,  
 $R^2$  es ciclopropilo,  
 $R^3$  es fluoroalcoxi C1-C6,

Z es CH,  
El anillo A tiene la fórmula (ix) o la fórmula (ix-a),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5

Otra realización preferible de la presente invención se refiere a

[23] el compuesto de acuerdo con el apartado [1] anterior, en donde

10 R<sup>1</sup> es alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, o cicloalquilo C3-C7,  
R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o cicloalquilo C3-C7,  
R<sup>3</sup> es halogenoalquilo C1-C6 (particularmente, fluoroalquilo C1-C6) o halogenoalcoxi C1-C6  
(particularmente, fluoroalcoxi C1-C6),  
Z es CH o N,  
15 El anillo A tiene la fórmula (ix-a),  
R<sup>6</sup> es (a) alquilo C1-C6; (b) cicloalquilo C3-C7; (c) alquil(C1-C6)amino; (d) dialquil(C2-C12)amino; o (e) un  
grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno monocíclico, y  
R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno,

20 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una realización preferible de la presente invención se refiere a

[24] el compuesto de acuerdo con el apartado [23] anterior, en donde

25

R<sup>1</sup> es ciclopropilo,  
R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno,  
R<sup>3</sup> es halogenoalcoxi C1-C6 (particularmente, fluoroalcoxi C1-C6),  
Z es CH, y  
30 R<sup>6</sup> es alquilo C1-C6 o dialquil(C2-C12)amino

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

35 N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida;  
N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-  
sulfonamida;  
N-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida;  
40 N-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida;  
ácido 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoico; y  
ácido 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-(dimetilamino)benzoico,  
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45 Los compuestos de la presente invención tienen nuevas estructuras en las que el isoquinolilo se une a un grupo  
sulfonilamino y muestran excelentes actividades antagónicas de TRPM8 en el ensayo de inhibición del flujo de  
calcio inducida por mentol. El compuesto de la presente invención también muestra excelentes efectos inhibidores  
sobre las Sacudidas de Perro Mojado inducidas por un agonista de TRPM8 (p.ej., mentol o icilina) en ratas, por  
ejemplo.

50 Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil para la prevención o el tratamiento de

- (a) dolor crónico: tal como un dolor neuropático (p.ej., alodinia fría, neuropatía diabética, neuralgia  
postherpética, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía periférica inducida por quimioterapia,  
neuralgia del trigémino, dolor posterior a un ataque, dolor por lesión de la médula espinal, neuralgia o daño  
55 neuropático inducido por lesión nerviosa), un dolor nociceptivo (p.ej., artritis reumatoide, osteoartritis, dolor  
posoperatorio o dolor miofascial) o un dolor mixto (p.ej., dolor por cáncer, síndrome de fibromialgia o dolor  
lumbar crónico);  
(b) cefalea: tal como migraña o cefalea en racimo o tensión;  
(c) enfermedad urológica: tal como hiperactividad del detrusor, vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, vejiga  
60 neurogénica, hiperreflexia del detrusor, hiperactividad del detrusor idiopática, inestabilidad del detrusor,  
cistitis intersticial, hiperplasia prostática benigna, prostatitis crónica o síntoma del tracto urinario inferior;  
(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 de intestino irritable;
- (g) enfermedad psiquiátrica: tal como un trastorno del estado de ánimo (p.ej., depresión o trastorno bipolar) o un trastorno de ansiedad (p.ej., ansiedad);
- (h) enfermedad neurológica: tal como enfermedad neurodegenerativa o apoplejía; o
- (i) dermatosis: tal como prurito.

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

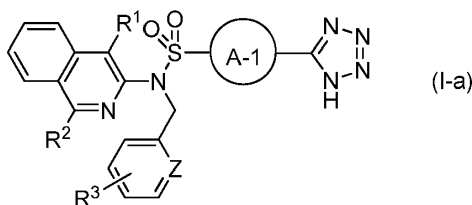
El compuesto de la presente invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o un profármaco del mismo, se pueden administrar por vía oral o parenteral, y se pueden utilizar en forma de formulación farmacéutica adecuada. La formulación farmacéutica adecuada para administración oral incluye una formulación sólida tal como un comprimido, gránulo, cápsula o polvo, o una formulación en solución, una formulación en suspensión, o una formulación en emulsión. La formulación farmacéutica adecuada para administración parenteral incluye supositorios; inyección o infusión intravenosa en la que se usa agua destilada para inyectables, solución salina fisiológica o una solución acuosa de glucosa; y una formulación inhalante.

La composición farmacéutica de la presente invención 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) de un ingrediente activo por dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, una cápsula, un polvo, un inyectable, un supositorio o una cucharadita, y puede administrarse en una 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 un portador farmacéuticamente aceptable se puede utilizar en el método de tratamiento de enfermedades descrito 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 de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) de un ingrediente activo, y puede formarse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. La dosis puede variar de acuerdo con la vía de administración, la necesidad del sujeto, la gravedad de la afección que se vaya a tratar y el compuesto que se vaya a utilizar. La composición farmacéutica se puede administrar diaria o periódicamente.

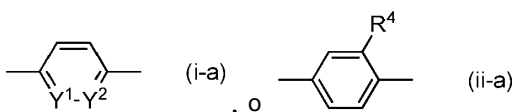
El compuesto (I) de la presente invención se puede preparar mediante el siguiente método, pero el método de preparación de dicho compuesto no está limitado al mismo.

Se requiere y/o se desea que un grupo sensible o reactivo en la molécula de interés pueda protegerse durante cualquier proceso de preparación del compuesto de la presente invención. La protección puede lograrse mediante un grupo protector convencional. El grupo protector y el uso del mismo son descritos generalmente por T. W. Greene, et al., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Nueva York, 2006. El grupo protector puede eliminarse en el procedimiento posterior mediante un método convencional para los expertos en la técnica.

Entre el compuesto (I) de la presente invención, un compuesto de fórmula (I-a):



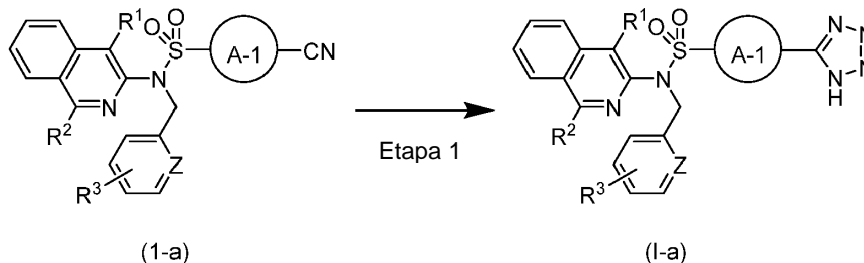
en donde el anillo A-1 tiene la siguiente fórmula (i-a) o (ii-a):



en donde cada enlace a la izquierda es el enlace al aminosulfonilo, y los otros símbolos son los mismos que se han

definido anteriormente,  
puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente Esquema I.

Esquema I:



5

[En el Esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

El compuesto objetivo de fórmula (I-a) se puede preparar a partir del compuesto (1-a) mediante formación de anillo de tetrazol.

10

**Etapa 1:**

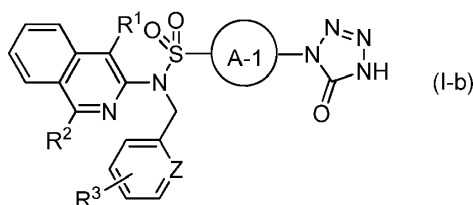
La reacción de formación del anillo de tetrazol del compuesto (1-a) se puede llevar a cabo en un disolvente, con o sin un ácido, y en presencia de una azida.

15

Los ejemplos de la azida incluyen azida sódica, trimetilsililazida y azida de tributilestaño. Los ejemplos del ácido incluyen una sal de amonio tal como cloruro de amonio. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 120°C.

20

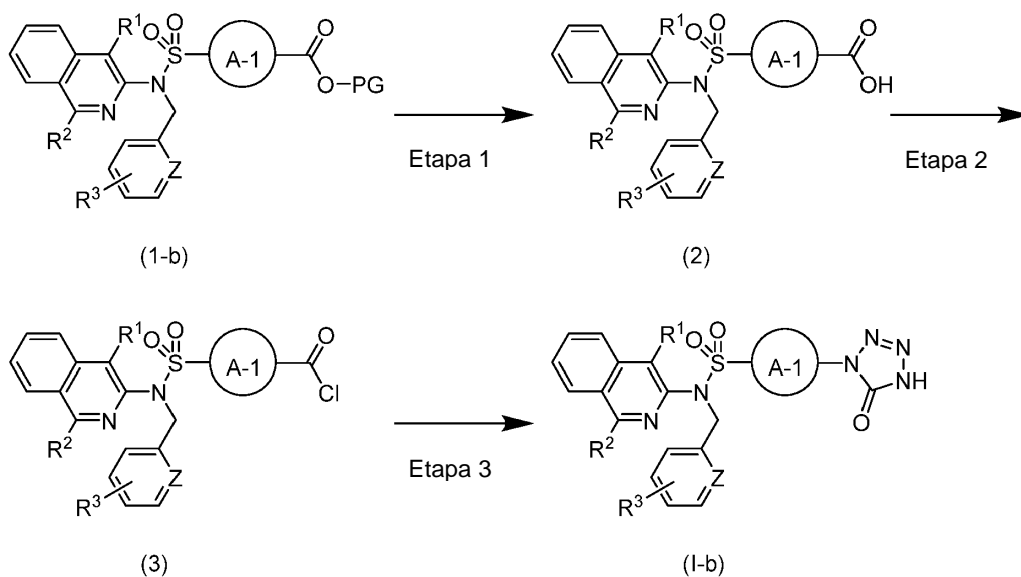
Entre el compuesto (I) de la presente invención, un compuesto de fórmula (I-b):



25

donde los símbolos son los mismos que se definieron anteriormente,  
puede prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente Esquema II.

Esquema II:



5 [En el Esquema anterior, PG es un grupo protector de carboxi tal como alquilo, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

10 El compuesto de fórmula (2) se puede obtener hidrolizando el compuesto de fórmula (1-b). El compuesto (3) se puede obtener mediante cloración con ácido del compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo. El compuesto objetivo de fórmula (I-b) se puede preparar mediante tetrazolinonilación del compuesto (3).

#### Etapa 1:

15 La reacción de hidrólisis del compuesto (1-b) en donde PG es alquilo puede llevarse a cabo tratando el compuesto (1-b) con una base y agua en un disolvente.

20 Los ejemplos de la base incluyen un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; y un alcóxido de sodio tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio. 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 o 1,4-dioxano; un alcohol alquílico tal como metanol o etanol; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 0°C a 100°C.

#### Etapa 2:

25 La reacción de cloración del compuesto (2) o una de sus sales se puede llevar a cabo en un disolvente, con o sin un catalizador, y en presencia de un agente de cloración ácido.

30 Los ejemplos del agente de cloración ácido incluyen cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo. Los ejemplos del catalizador incluyen N,N-dimetilformamida. 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 o 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; y el cloruro de tionilo mencionado anteriormente; y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 80°C.

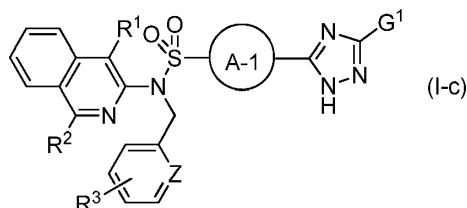
#### Etapa 3:

35 La reacción de tetrazolinonilación del compuesto (3) se puede llevar a cabo en un disolvente o sin disolvente, y en presencia de una azida.

40 Los ejemplos de la azida incluyen trimetilsililazida. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción. Preferiblemente, la reacción puede llevarse a cabo sin un disolvente. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 60°C a 120°C.



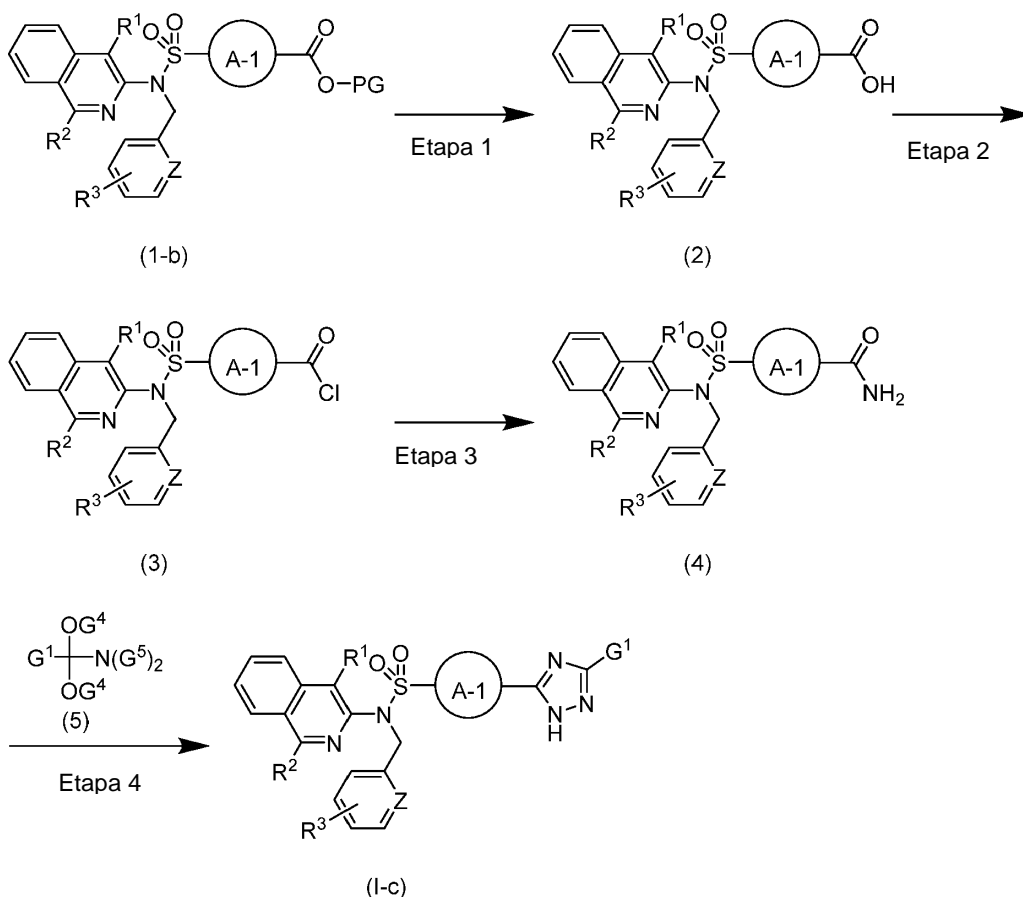
Entre el compuesto (I) de la presente invención, un compuesto de fórmula (I-c):



- 5 en donde G<sup>1</sup> es un átomo de hidrógeno, alquilo o halogenoalquilo, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente Esquema III o Esquema IV.

Esquema III:

10



[En el Esquema anterior, G<sup>4</sup> es alquilo, G<sup>5</sup> es alquilo, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

- 15 El compuesto de fórmula (2) se puede obtener hidrolizando el compuesto de fórmula (1-b). El compuesto (3) se puede obtener mediante cloración con ácido del compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo. El compuesto de fórmula (4) se puede obtener amidando el compuesto (3). El compuesto objetivo de fórmula (I-c) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (4) con el compuesto (5) e hidrazina.

20

**Etapa 1:**

La reacción de hidrólisis del compuesto (1-b) donde PG es alquilo puede llevarse a cabo de manera similar a la reacción de hidrólisis del compuesto (1-b) en el Esquema II anterior.

**Etapa 2:**

La reacción de cloración del compuesto (2) o una de sus sales se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de cloración del compuesto (2) o una de sus sales en el Esquema II anterior.

**Etapa 3:**

La reacción de amidación del compuesto (3) se puede llevar a cabo tratando el compuesto (3) con amoníaco en un disolvente.

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 o 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 0°C a 50°C.

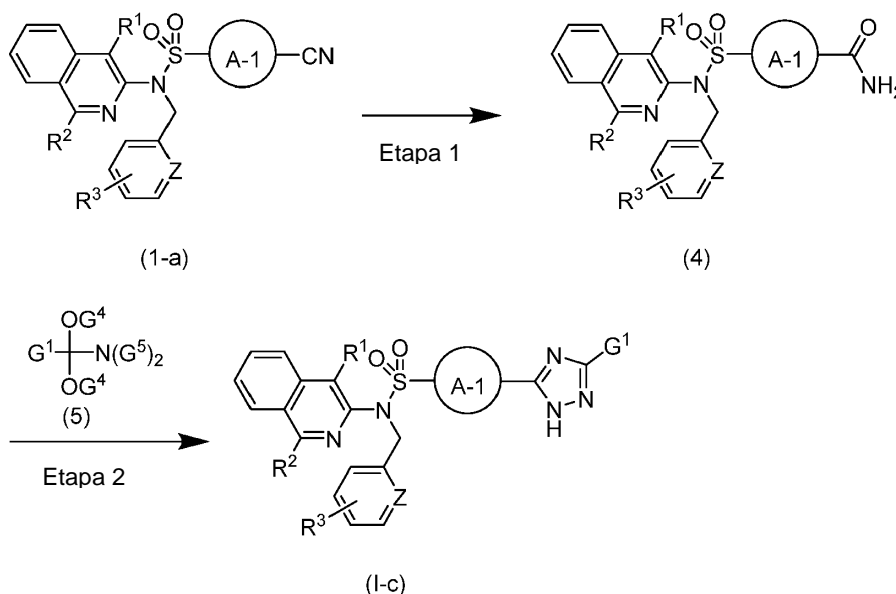
**Etapa 4:**

La reacción para obtener el compuesto (I-c) se puede llevar a cabo condensando el compuesto (4) con el compuesto (5) en un disolvente o sin un disolvente, seguido del tratamiento del compuesto obtenido con hidrazina monohidratada en un disolvente.

Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción en la reacción de condensación del compuesto (4) con el compuesto (5). Preferiblemente, la reacción se puede llevar a cabo sin un disolvente. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 80°C a 150°C.

Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción en el tratamiento con monohidrato de hidrazina, y los ejemplos del disolvente incluyen ácido acético. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 60°C a 120°C.

Esquema IV:



[En el Esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

El compuesto de fórmula (4) se puede obtener hidrolizando el compuesto de fórmula (1-a). El compuesto objetivo de fórmula (I-c) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (4) con el compuesto (5) e hidrazina.

**Etapa 1:**

La reacción de hidrólisis del compuesto (1-a) se puede llevar a cabo tratando el compuesto (1-a) con una base en un disolvente.

5 Los ejemplos de la base incluyen un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; y un t-butóxido de metal alcalino tal como t-butóxido de sodio o t-butóxido de potasio. 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, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano; un alcohol tal como t-butanol; y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 100°C.

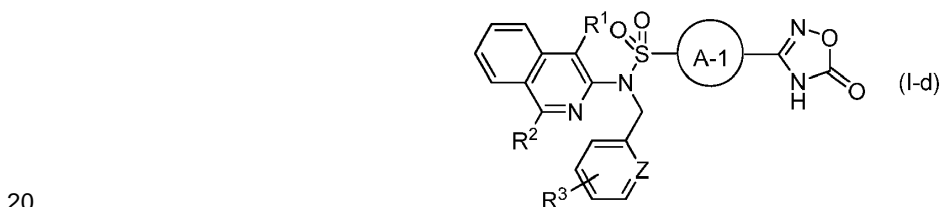
10 Alternativamente, la reacción de hidrólisis del compuesto (1-a) se puede llevar a cabo tratando el compuesto (1-a) con un ácido sin disolvente.

Los ejemplos del ácido incluyen ácido sulfúrico. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 0°C a 100°C.

**Etapa 2:**

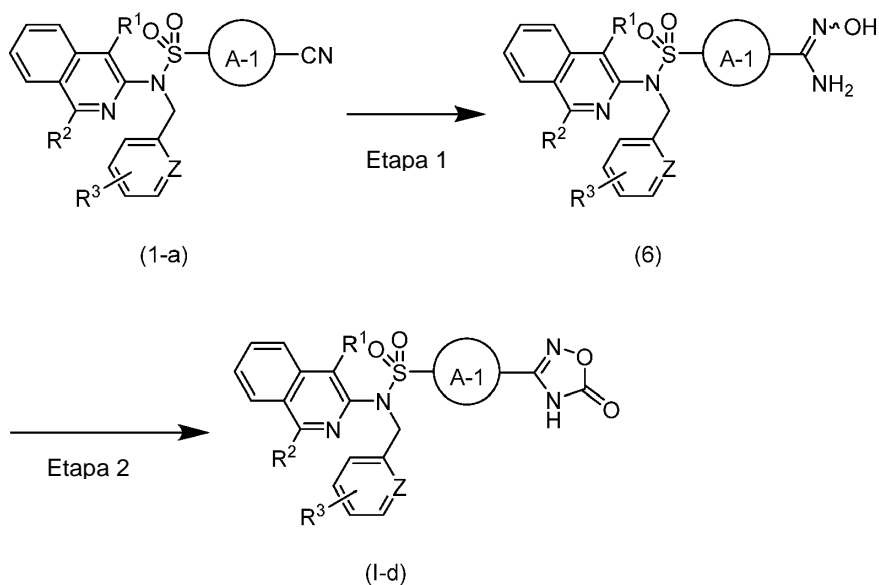
15 La reacción para obtener el compuesto (1-c) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción para obtener el compuesto (1-c) en el Esquema III anterior.

Entre el compuesto (1) de la presente invención, un compuesto de fórmula (1-d):



donde los símbolos son los mismos que se definieron anteriormente, se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente Esquema V.

25 Esquema V:



[En el Esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

30 El compuesto de fórmula (6) se puede obtener mediante amidoximación del compuesto de fórmula (1-a). El compuesto objetivo de fórmula (1-d) se puede preparar mediante oxadiazolonilación del compuesto de fórmula (6).

**Etapa 1:**

35 La reacción de amidoximación del compuesto (1-a) se puede llevar a cabo en un disolvente, y en presencia de

hidrocloruro de hidroxiamina y una base.

Los ejemplos de la base incluyen una amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o N-metilmorfolina. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un alcohol tal como metanol o etanol. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 80°C.

5

**Etapa 2:**

La reacción para obtener el compuesto (I-d) a partir del compuesto (6) se puede llevar a cabo condensando el compuesto (6) con un cloroformiato en un disolvente y en presencia de una base, seguido de ciclación del compuesto obtenido en un disolvente.

10

Los ejemplos del cloroformiato en la reacción de condensación incluyen cloroformiato de 2-etilhexilo. Los ejemplos de la base incluyen una amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o N-metilmorfolina. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 80°C a 150°C.

15

Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción en la reacción de ciclación, y los ejemplos del disolvente incluyen una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, o N-metilpirrolidona. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 100°C a 180°C.

20

Alternativamente, la reacción para obtener el compuesto (I-d) a partir del compuesto (6) se puede llevar a cabo en un disolvente, y en presencia de una fuente de carbonilo y una base.

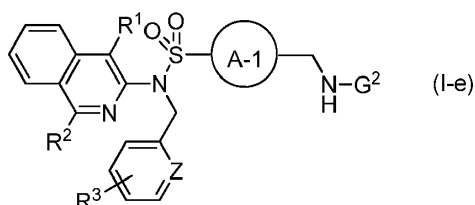
25

Los ejemplos de la fuente de carbonilo incluyen carbonildiimidazol o trifosgeno. Los ejemplos de la base incluyen una amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; y una sal de metal alcalino de ácido graso C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> tal como acetato de sodio o acetato de potasio, preferiblemente una amina tal como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. 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 o 1,2-dimetoxietano. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 0°C a 60°C.

30

35

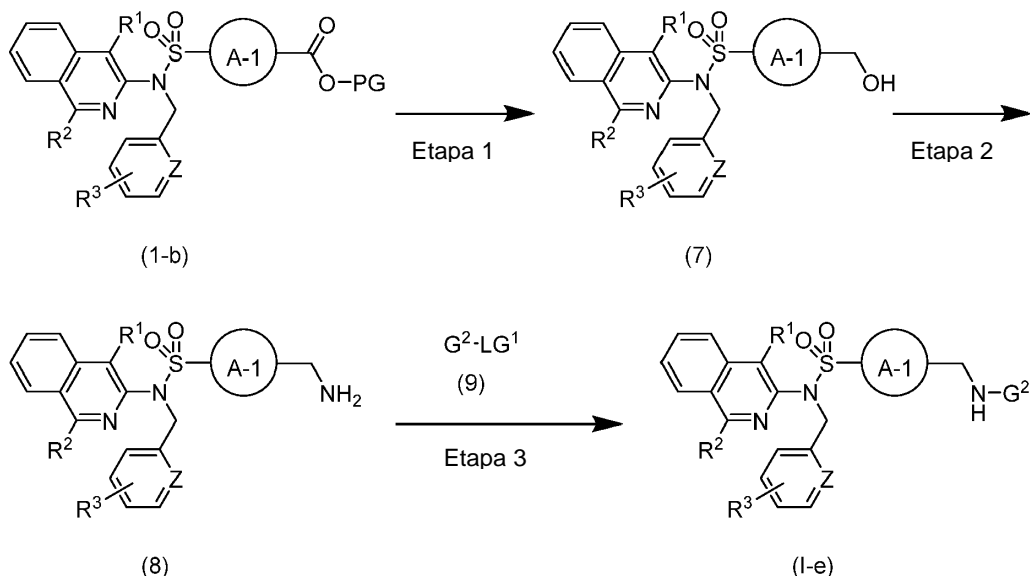
Entre el compuesto (I) de la presente invención, un compuesto de fórmula (I-e):



donde G<sup>2</sup> es alcanoilo opcionalmente sustituido o alquilsulfonilo opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente Esquema VI.

40

Esquema VI:



5 [En el esquema anterior, LG<sup>1</sup> es un grupo saliente, por ejemplo, un halógeno como el cloro y -O-G<sup>2</sup> (en este caso, el compuesto (9) es un anhídrido de ácido o un anhídrido de ácido sulfónico), y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

10 El compuesto (7) se puede obtener reduciendo el compuesto (1-b). El compuesto (8) se puede obtener mediante aminación del compuesto (7). El compuesto objetivo de fórmula (I-e) se puede preparar mediante alquilación o alquil sulfonación del compuesto (8).

**Etapa 1:**

15 La reacción de reducción del compuesto (1-b) se puede llevar a cabo en un disolvente y en presencia de un agente reductor.

20 Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio e hidruro de diisobutilaluminio, preferiblemente hidruro de diisobutilaluminio. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o cloroformo; un éter tal como tetrahidrofurano o dietiléter; un alcohol tal como metanol o etanol; y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de -80°C a 120°C.

**Etapa 2:**

La reacción de aminación del compuesto (7) se puede llevar a cabo haciendo reaccionar el compuesto (7) con una azida para obtener una azida, seguido de la reducción de la azida obtenida.

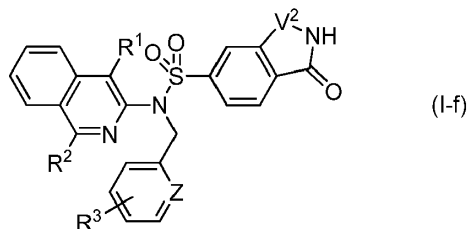
30 La reacción del compuesto (7) con la azida se puede llevar a cabo en un disolvente (p.ej., un éter tal como tetrahidrofurano), y en presencia de una base (p.ej., una amina tal como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 0°C a 50°C.

35 La reacción de reducción de la azida se puede llevar a cabo en un disolvente (p.ej., un éter tal como tetrahidrofurano), y en presencia de un agente reductor (p.ej., una fosfina tal como trifenilfosfina) y agua. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 100°C.

**Etapa 3:**

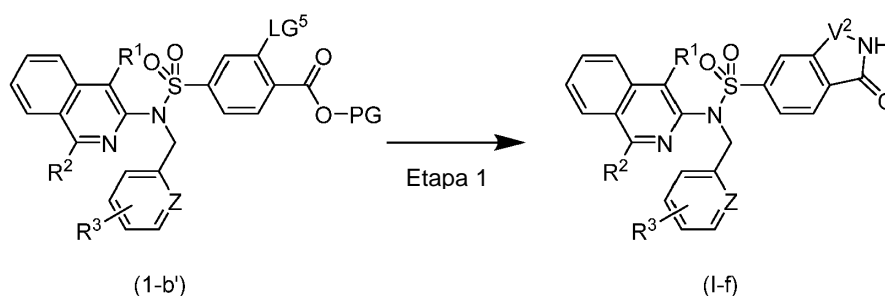
40 La reacción del compuesto (8) con el compuesto (9) se puede llevar a cabo en un disolvente (p.ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano), y en presencia de una base (p.ej., una amina tal como trietilamina). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente a -80°C a 20°C.

Entre el compuesto (I) de la presente invención, un compuesto de fórmula (I-f):



5 donde los símbolos son los mismos que se definieron anteriormente, se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente Esquema VII.

Esquema VII:



10 [En el esquema anterior, LG<sup>5</sup> es un halógeno tal como flúor, cloro o bromo, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

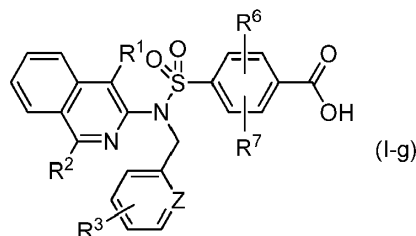
El compuesto objetivo de fórmula (I-f) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (1-b') con hidrazina o hidroxiamina.

15 **Etapa 1:**

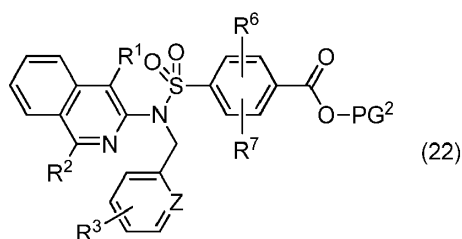
El compuesto de fórmula (I-f) en donde V<sup>2</sup> es NH se puede preparar tratando el compuesto (1-b') en donde PG es alquilo con hidrazina en un disolvente (p.ej., un alcohol tal como metanol, etanol o 2-propanol). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 50°C a 120°C.

20 El compuesto de fórmula (I-f) en donde V<sup>2</sup> es O se puede preparar hidrolizando el compuesto (1-b') en donde PG es alquilo en un disolvente (p.ej., un éter tal como tetrahidrofurano, un alcohol tal como etanol, agua, o una mezcla disolvente de los mismos), seguido de condensación del compuesto ácido carboxílico obtenido con hidroxiamina mediante un método convencional conocido por los expertos en la técnica, y tratando el compuesto de hidroxamida obtenido con una base (p.ej., un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio, o un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio) en un solvente.

Entre el compuesto (I) de la presente invención, un compuesto de fórmula (I-g):



30 donde los símbolos son los mismos que se definieron anteriormente, se puede preparar, por ejemplo, hidrolizando un compuesto de fórmula (22):



en donde  $PG^2$  es un grupo protector de carboxi, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente.

5

Los ejemplos del grupo protector  $PG^2$  incluyen alquilo.

La reacción de hidrólisis del compuesto (22) en donde  $PG^2$  es alquilo se puede llevar a cabo tratando el compuesto (22) con una base y agua en un disolvente.

10

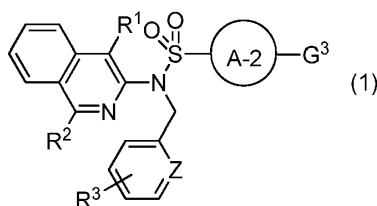
Los ejemplos de la base incluyen un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; y un alcóxido de sodio tal como metóxido de sodio o etóxido de sodio. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahidrofurano o 1,4-dioxano; un alcohol alquílico tal como metanol o etanol; agua, y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de  $0^\circ C$  a  $100^\circ C$ .

15

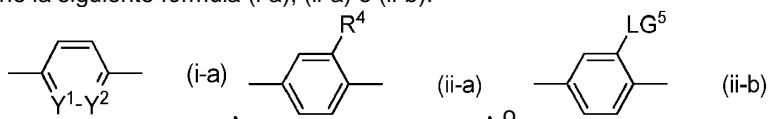
**[Preparación de compuestos intermedios]**

Un compuesto intermedio (1) de la presente invención:

20

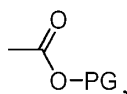


donde el anillo A-2 tiene la siguiente fórmula (i-a), (ii-a) o (ii-b):



25

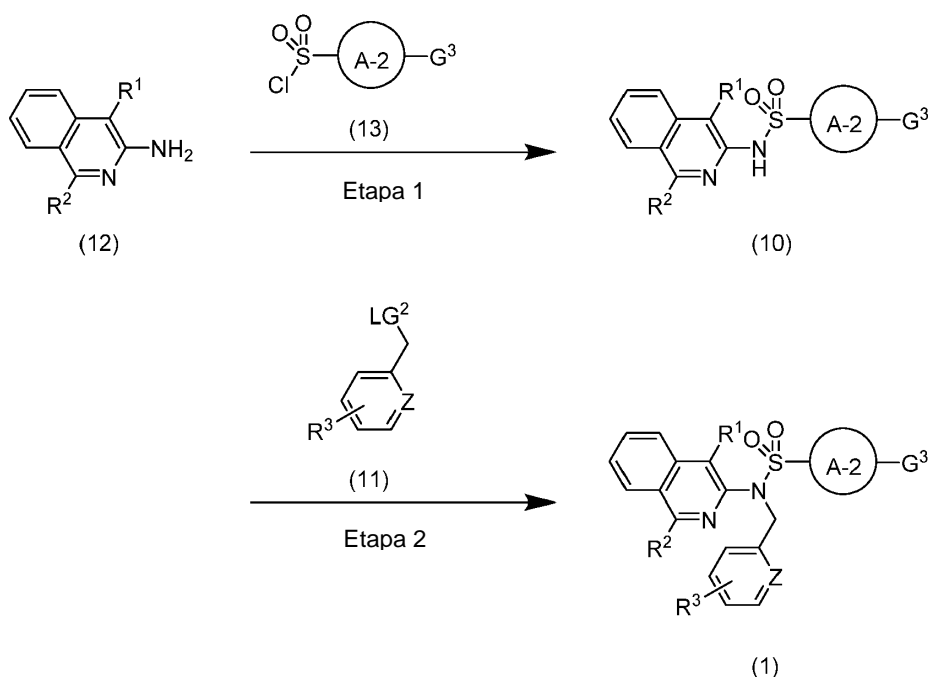
$G^3$  es ciano o la siguiente fórmula



30

y los otros símbolos son los mismos que se definieron anteriormente, se puede preparar de acuerdo con el siguiente Esquema A, B, C o D.

Esquema A:



5 [En el esquema anterior, LG<sup>2</sup> es un grupo eliminable, por ejemplo, un halógeno tal como cloro o bromo; y un grupo sulfoniloxi sustituido tal como p-toluenosulfoniloxi, metanosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

10 El compuesto de fórmula (10) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (12) con el compuesto de fórmula (13). El compuesto objetivo de fórmula (1) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (10) con el compuesto de fórmula (11).

#### Etapa 1:

15 La reacción del compuesto (12) con el compuesto (13) se puede llevar a cabo en un disolvente, y en presencia de una base.

20 Los ejemplos de la base incluyen un amiduro de metal alcalino tal como diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio o bis(trimetilsilil)amiduro de litio; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio; un fosfato de metal alcalino tal como fosfato de sodio o fosfato de potasio; una amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o N-metilmorfolina, preferiblemente una amina tal como piridina. 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 o 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como hexano, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo; una cetona tal como acetona o butanona; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; y la amina mencionada anteriormente tal como piridina; y una mezcla disolvente de los mismos. El disolvente preferido en la presente reacción es una amina tal como piridina y/o un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 0°C a 120°C.

30 En caso de que se obtenga un compuesto de sulfonimida en el que se condensan dos equivalentes del compuesto (13) con un equivalente del compuesto (12) en dicha reacción, se puede obtener el compuesto correspondiente (10) tratando dicho compuesto de sulfonimida con fluoruro de tetrabutilamonio.

#### 35 Etapa 2:

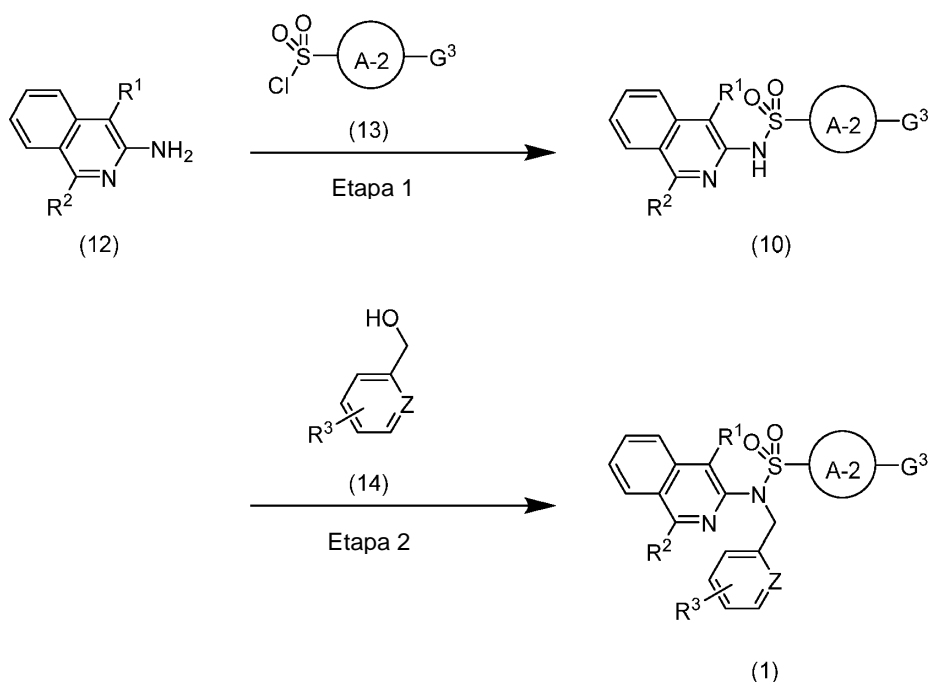
La reacción del compuesto (10) con el compuesto (11) se puede llevar a cabo en un disolvente, y en presencia de



una base.

Los ejemplos de la base incluyen un amiduro de metal alcalino tal como diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio o bis(trimetilsilil)amiduro de litio; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio; un fosfato de metal alcalino tal como fosfato de sodio o fosfato de potasio; y una amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o N-metilmorfolina, preferiblemente un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio. 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 o 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como tolueno, hexano o xileno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo; una cetona tal como acetona o butanona; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; y la amina mencionada anteriormente tal como piridina; y una mezcla disolvente de los mismos. El disolvente preferido en la presente reacción es una amida tal como N,N-dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de -20°C a 80°C.

Esquema B:



[En el Esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

- 20 El compuesto (10) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (13). El compuesto objetivo de fórmula (1) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (10) con el compuesto (14).

#### Etapa 1:

- 25 La reacción del compuesto (12) con el compuesto (13) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (12) con el compuesto (13) en el Esquema A anterior.

#### Etapa 2:

- 30 La reacción del compuesto (10) con el compuesto (14) se puede llevar a cabo en un disolvente, y en presencia de una fosfina y un compuesto ácido azodicarboxílico.

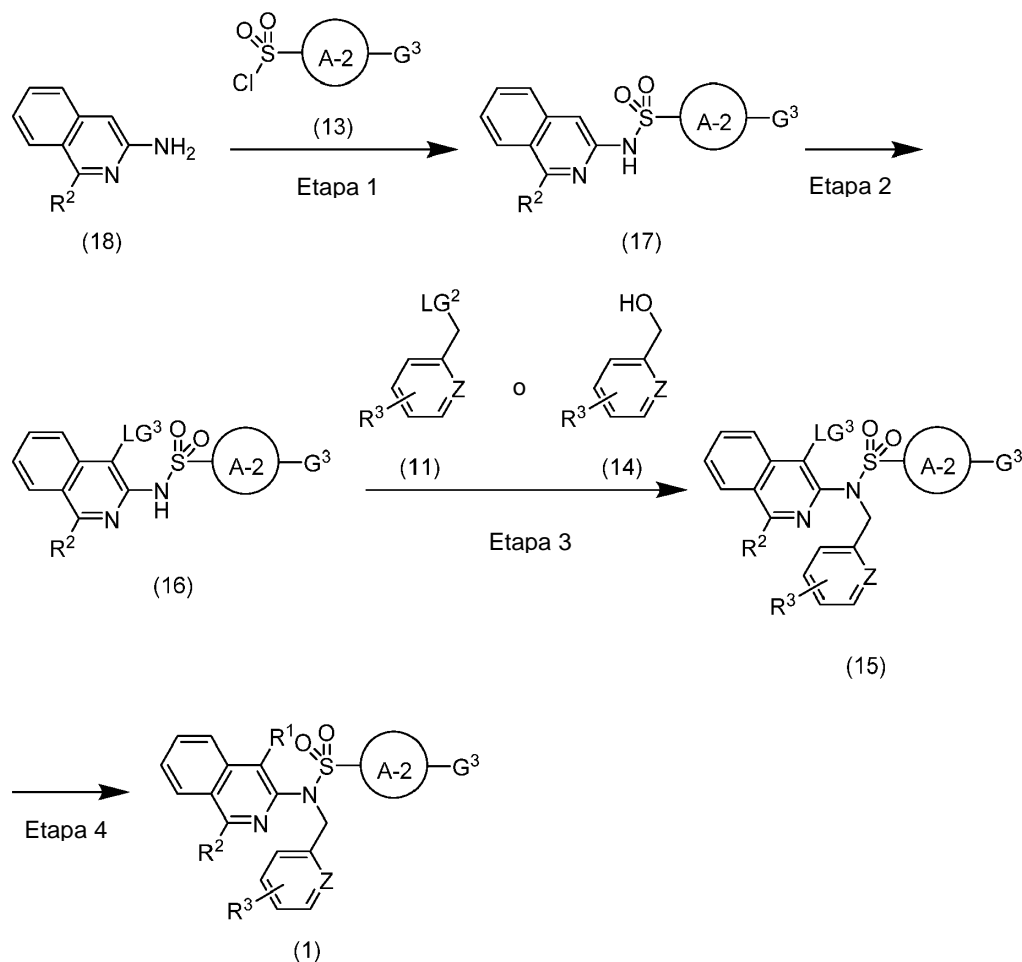
Los ejemplos de la fosfina incluyen trifenilfosfina, difenil(2-piridil)fosfina, (4-dimetilaminofenil)difenilfosfina, isopropildifenilfosfina, dietilfenilfosfina, diciclohexilfenilfosfina, tributilfosfina, tri-t-butilfosfina y triciclohexilfosfina. Los ejemplos del compuesto ácido azodicarboxílico incluyen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

azodicarboxílico. 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 o 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como tolueno, hexano o xileno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo; una cetona tal como acetona o butanona; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; y una mezcla disolvente de los mismos. El disolvente preferido en la presente reacción es un éter tal como tetrahidrofurano. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de -20°C a 120°C.

5

Esquema C:

10



[En el esquema anterior, LG<sup>3</sup> es un halógeno como el bromo o el yodo, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

15

El compuesto de fórmula (17) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (18) con el compuesto de fórmula (13). El compuesto de fórmula (16) se puede obtener introduciendo LG<sup>3</sup> en el compuesto de fórmula (17). El compuesto de fórmula (15) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (16) con el compuesto de fórmula (11) o el compuesto de fórmula (14). El compuesto objetivo de fórmula (1) se puede preparar introduciendo R<sup>1</sup> en el compuesto de fórmula (15).

20

**Etapa 1:**

La reacción del compuesto (18) con el compuesto (13) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (12) con el compuesto (13) en el Esquema A anterior.

25

**Etapa 2:**

La síntesis del compuesto (16) en donde LG<sup>3</sup> es halógeno se puede llevar a cabo en un disolvente (p.ej., una amida tal como N,N-dimetilformamida), y en presencia de la N-halogenosuccinimida correspondiente y un ácido (p.ej., un

ácido alquilcarboxílico tal como ácido acético). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 80°C.

### Etapa 3:

5 La reacción del compuesto (16) con el compuesto (11) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (10) con el compuesto (11) en el Esquema A anterior.

Además, la reacción del compuesto (16) con el compuesto (14) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (10) con el compuesto (14) en el Esquema B anterior.

10

### Etapa 4:

La reacción para obtener el compuesto (1) se puede llevar a cabo mediante una reacción de acoplamiento adecuada dependiendo del R<sup>1</sup> que se vaya a introducir.

15

El compuesto (1) en donde R<sup>1</sup> es alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido se puede preparar acoplando el compuesto (15) con R<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub> o R<sup>1</sup>BF<sub>3</sub>K [en donde el símbolo es el mismo que el definido anteriormente].

20

La reacción de acoplamiento del compuesto (15) con R<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub> o R<sup>1</sup>BF<sub>3</sub>K se puede llevar a cabo en un disolvente, con o sin un ligando, y en presencia de una base y un catalizador de paladio.

25

Los ejemplos de la base incluyen un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio; un fosfato de metal alcalino tal como fosfato tripotásico, fosfato trisódico o hidrogenofosfato disódico; una amina tal como N,N-diisopropiletilamina; un fluoruro de metal alcalino tal como fluoruro de cesio o fluoruro de potasio; y un alcóxido de metal alcalino tal como t-butoxido de sodio o t-butoxido de potasio. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), un complejo en diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), un complejo en cloroformo de tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) y cloruro de paladio (II). Los ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfina, triciclohexilfosfina, di(1-adamantil)butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno; un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un alcohol tal como metanol, etanol o 2-propanol; agua; y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 150°C.

30

35

40

Alternativamente, el compuesto (1) se puede preparar acoplando el compuesto (15) con G<sup>4</sup>B(OH)<sub>2</sub> o G<sup>4</sup>BF<sub>3</sub>K [en donde G<sup>4</sup> es el correspondiente alquilo opcionalmente sustituido o cicloalqueno opcionalmente sustituido] para obtener un compuesto alquénico o un compuesto cicloalquénico, seguido de la hidrogenación del compuesto obtenido.

45

La reacción de acoplamiento del compuesto (15) con G<sup>4</sup>B(OH)<sub>2</sub> o G<sup>4</sup>BF<sub>3</sub>K se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de acoplamiento del compuesto (15) anterior con R<sup>1</sup>B(OH)<sub>2</sub> o R<sup>1</sup>BF<sub>3</sub>K.

La reacción de hidrogenación del compuesto alquénico o el compuesto cicloalquénico se puede llevar a cabo en atmósfera de hidrógeno, en un disolvente y en presencia de un catalizador metálico.

50

Los ejemplos del catalizador metálico incluyen paladio carbón, hidróxido de paladio u óxido de platino. 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, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano; un alcohol tal como metanol, etanol o 2-propanol; un éster tal como acetato de etilo; un ácido carboxílico tal como ácido acético; y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 80°C.

55

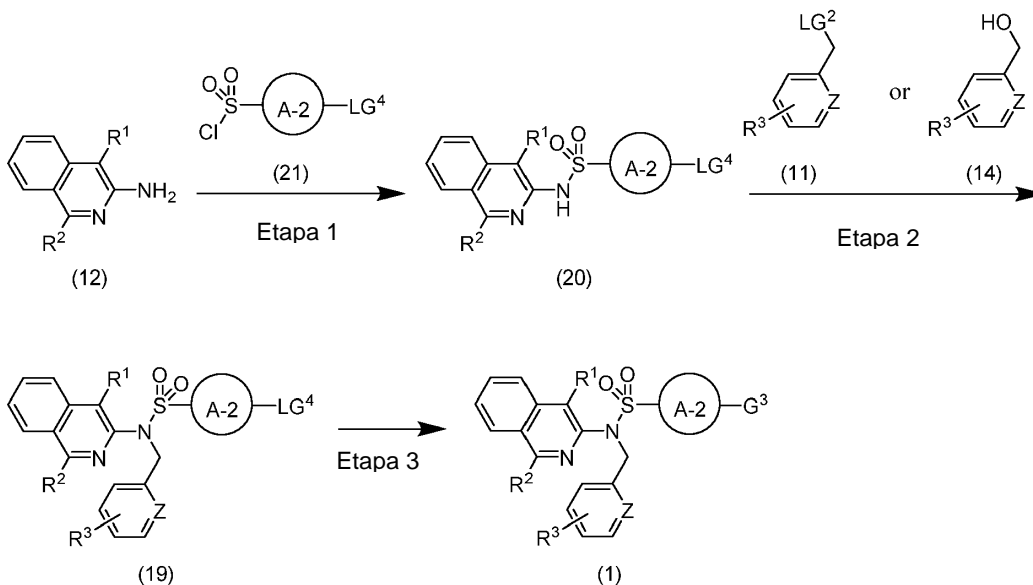
El compuesto (1) en donde R<sup>1</sup> es fluoroalquilo se puede preparar acoplando el compuesto (15) con fluorosulfonildifluoroacetato de metilo, fluoroalquilcarboxilato de sodio, fluoroalquilcarboxilato de potasio o fluoroalquiltrimetilsilano.

60

La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo en un disolvente, con o sin un aditivo, y en presencia de un complejo de cobre.

5 Los ejemplos del complejo de cobre incluyen bromuro de cobre (I) y yoduro de cobre (I). Los ejemplos del aditivo incluyen fluoruro de potasio. 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 o 1,2-dimetoxietano; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un disolvente polar aprótico tal como dimetilsulfóxido o triamiduro de ácido hexametilfosfórico; y una mezcla disolvente de los mismos. Preferiblemente, se utilizan combinados una amida tal como N,N-dimetilformamida y un disolvente polar aprótico tal como triamiduro de ácido hexametilfosfórico. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 120°C.

Esquema D:



10 [En el esquema anterior, LG<sup>4</sup> es un halógeno tal como cloro, bromo o yodo; o un grupo sulfoniloxi sustituido tal como trifluorometanosulfoniloxi, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

15 El compuesto de fórmula (20) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (12) con el compuesto de fórmula (21). El compuesto de fórmula (19) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (20) con el compuesto de fórmula (11) o el compuesto de fórmula (14). El compuesto objetivo de fórmula (1) se puede preparar introduciendo G<sup>3</sup> en el compuesto de fórmula (19).

20 **Etapa 1:**

La reacción del compuesto (12) con el compuesto (21) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (12) con el compuesto (13) en el Esquema A anterior.

25 **Etapa 2:**

La reacción del compuesto (20) con el compuesto (11) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (10) con el compuesto (11) en el Esquema A anterior.

30 Además, la reacción del compuesto (20) con el compuesto (14) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (10) con el compuesto (14) en el Esquema B anterior.

**Etapa 3:**

35 La reacción para obtener el compuesto (1) se puede llevar a cabo mediante una reacción de acoplamiento adecuada dependiendo del G<sup>3</sup> que se vaya a introducir.

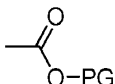
El compuesto (1) en donde G<sup>3</sup> es ciano se puede preparar por cianuración del compuesto (19).

40 La reacción de cianación del compuesto (19) se puede llevar a cabo en un disolvente, con o sin una base y/o un

ligando, y en presencia de un agente cianante y un catalizador de paladio.

Los ejemplos del agente cianante incluyen cianuro de cinc (II), cianuro de cobre (I) y hexacianoferrato de potasio (II). Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y acetato de paladio (II). Los ejemplos de la base incluyen un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio. Los ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina y tri-*o*-tolilfosfina. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 60°C a 200°C.

El compuesto (1) en donde G<sup>3</sup> es la siguiente fórmula:



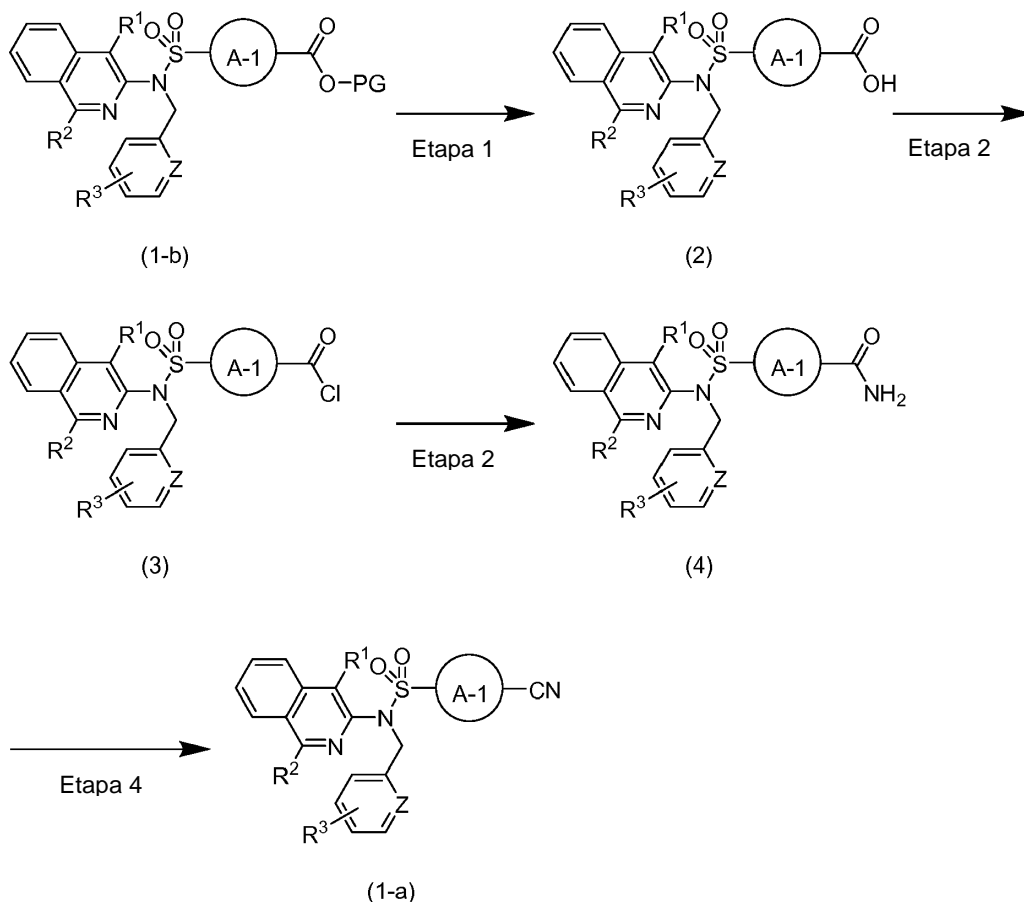
[donde el símbolo es el mismo que se definió anteriormente].  
se puede preparar esterificando el compuesto (19).

La reacción de esterificación del compuesto (19) se puede llevar a cabo en un disolvente, con o sin un ligando, y en presencia de una fuente de monóxido de carbono, el alcohol correspondiente (PG-OH), una base y un catalizador de paladio.

Entre los ejemplos de la fuente de monóxido de carbono se incluyen el monóxido de carbono y el hexacarbonilmolibdeno. Los ejemplos de la base incluyen una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina, N-metilmorfolina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; una sal de metal alcalino de ácido alquilcarboxílico tal como acetato de sodio o acetato de potasio, preferiblemente una amina tal como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), un complejo en diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), trans-di(μ-acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II), [2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]dicloropaladio (II), [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloropaladio (II), preferiblemente acetato de paladio (II) o trans-di(μ-acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II). Los ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, preferiblemente tributilfosfina, tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfina, o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un alquilnitrilo tal como acetonitrilo o propionitrilo; y el alcohol correspondiente mencionado anteriormente (PG-OH); y una mezcla disolvente de los mismos. El disolvente preferido en la presente reacción es una mezcla disolvente de un alquilnitrilo tal como acetonitrilo y el alcohol correspondiente (PG-OH) o una mezcla disolvente de una amida tal como N,N-dimetilacetamida y el alcohol correspondiente (PG-OH). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 60°C a 160°C.

El compuesto de fórmula (1-a) de la presente invención, por ejemplo, se puede convertir a partir del compuesto de fórmula (1-b) de acuerdo con el siguiente Esquema E.

Esquema E:



[En el Esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

5 El compuesto de fórmula (2) se puede obtener hidrolizando el compuesto de fórmula (1-b). El compuesto (3) se puede obtener clorando con ácido el compuesto de fórmula (2) o una sal del mismo. El compuesto de fórmula (4) se puede obtener amidando el compuesto (3). El compuesto objetivo de fórmula (1-a) se puede preparar deshidratando el compuesto de fórmula (4).

10 **Etapa 1:**  
 La reacción de hidrólisis del compuesto (1-b) en donde PG es alquilo se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de hidrólisis del compuesto (1-b) en el Esquema II anterior.

15 **Etapa 2:**  
 La reacción de cloración del compuesto (2) o una de sus sales se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de cloración del compuesto (2) o una de sus sales en el Esquema II anterior.

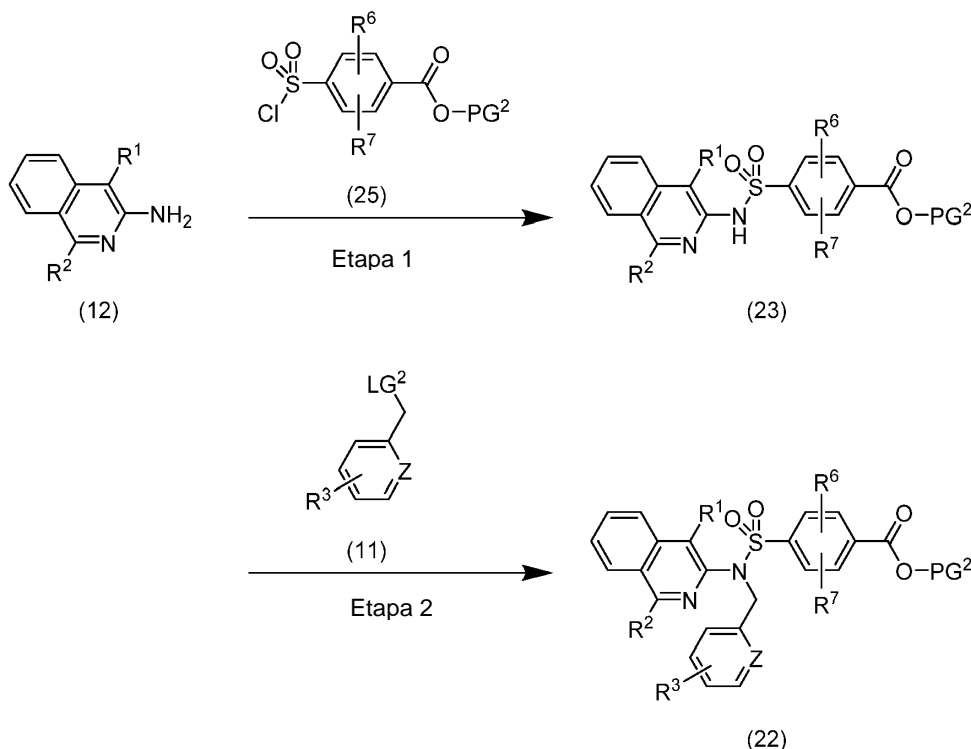
20 **Etapa 3:**  
 La reacción de amidación del compuesto (3) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de amidación del compuesto (3) en el Esquema III anterior.

25 **Etapa 4:**  
 La reacción de deshidratación del compuesto (4) se puede llevar a cabo en un disolvente (p.ej., un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, o el siguiente oxocloruro de fósforo), con o sin una base (p.ej., una amina tal como trietilamina o piridina), en presencia de un anhídrido de ácido carboxílico tal como anhídrido de ácido trifluoroacético u oxocloruro de fósforo. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 0°C a 100°C.

30

El compuesto intermedio (22) de la presente invención se puede preparar de acuerdo con los siguientes Esquemas F, G, H, J o K.

Esquema F:



5

[En el Esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

El compuesto de fórmula (23) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (12) con el compuesto de fórmula (25). El compuesto objetivo de fórmula (22) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (23) con el compuesto de fórmula (11).

10

#### Etapa 1:

La reacción del compuesto (12) con el compuesto (25) se puede llevar a cabo en un disolvente, y en presencia de una base.

15

Los ejemplos de la base incluyen un amiduro de metal alcalino tal como diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio o bis(trimetilsilil)amiduro de litio; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio; un fosfato de metal alcalino tal como fosfato de sodio o fosfato de potasio; y una amina tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina o N-metilmorfolina, preferiblemente una amina tal como piridina. 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 o 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como hexano, tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano; un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo; una cetona tal como acetona o butanona; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; y la amina mencionada anteriormente tal como piridina; y una mezcla disolvente de los mismos. El disolvente preferido en la presente reacción es una amina tal como piridina y/o un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 0°C a 120°C.

20

En caso de que se obtenga un compuesto de sulfonimida en el que se condensan dos equivalentes del compuesto (25) con un equivalente del compuesto (12) en dicha reacción, se puede obtener el compuesto correspondiente (23) tratando dicho compuesto de sulfonimida con fluoruro de tetrabutilamonio.

25

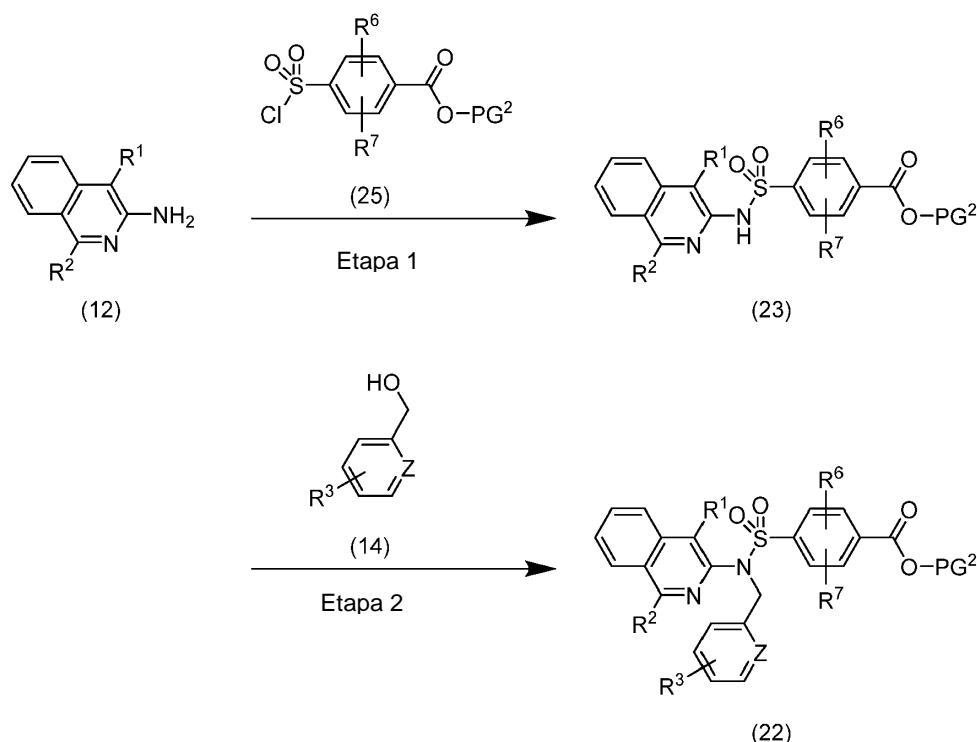
30

**Etapa 2:**

La reacción del compuesto (23) con el compuesto (11) se puede llevar a cabo en un disolvente, y en presencia de una base.

5 Los ejemplos de la base incluyen un amiduro de metal alcalino tal como diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio o bis(trimetilsilil) amiduro de litio; un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidrogenocarbonato de sodio o hidrogenocarbonato de potasio; un fosfato de metal alcalino tal como fosfato de sodio o fosfato de potasio; y una amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o N-metilmorfolina, preferiblemente un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de potasio. 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 o 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como tolueno, hexano o xileno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo; una cetona tal como acetona o butanona; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; y la amina mencionada anteriormente tal como piridina; y una mezcla disolvente de los mismos. El disolvente preferido en la presente reacción es una amida tal como N,N-dimetilformamida. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de -20°C a 80°C.

Esquema G:



20 [En el Esquema anterior, los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

25 El compuesto (23) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (25). El compuesto objetivo de fórmula (22) se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (23) con el compuesto (14).

**Etapa 1:**

30 La reacción del compuesto (12) con el compuesto (25) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (12) con el compuesto (25) en el Esquema F anterior.

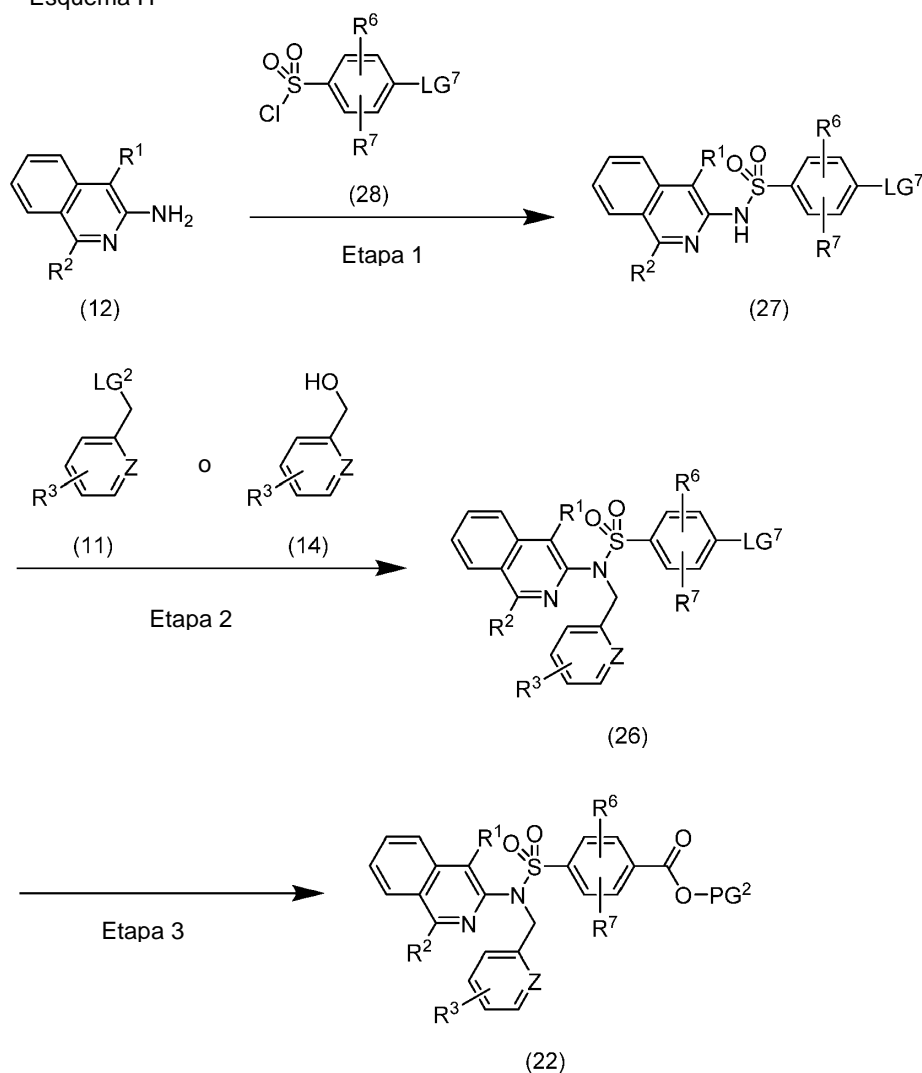
**Etapa 2:**

35 La reacción del compuesto (23) con el compuesto (14) se puede llevar a cabo en un disolvente, y en presencia de una fosfina y un compuesto ácido azodicarboxílico.



Los ejemplos de la fosfina incluyen trifenilfosfina, difenil(2-piridil)fosfina, (4-dimetilaminofenil)difenilfosfina, isopropildifenilfosfina, dietilfenilfosfina, dicitlohexilfenilfosfina, tributilfosfina, tri-t-butilfosfina y triciclohexilfosfina. Los ejemplos del compuesto ácido azodicarboxílico incluyen dietilazodicarboxilato, azodicarboxilato de diisopropilo, dibutilazodicarboxilato, azodicarbonildipiperazina y tetrametilazodicarboxamida. Alternativamente, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de cianometiltributilfosforano en lugar de una fosfina y un compuesto ácido azodicarboxílico. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un éter tal como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como tolueno, hexano o xileno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo; una cetona tal como acetona o butanona; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido; y una mezcla disolvente de los mismos. El disolvente preferido en la presente reacción es un éter tal como tetrahydrofurano. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de -20°C a 120°C.

Esquema H



[En el esquema anterior,  $LG^7$  es un halógeno como bromo o yodo; o un grupo sulfonyloxi sustituido tal como trifluorometanosulfonyloxi, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

El compuesto (27) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (28). El compuesto (26) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (27) con el compuesto (11) o el compuesto (14). El compuesto objetivo de fórmula (22) se puede preparar convirtiendo a  $LG^7$  en el compuesto (26).

**Etapa 1:**

La reacción del compuesto (12) con el compuesto (28) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (12) con el compuesto (25) en el Esquema F anterior.

**Etapa 2:**

La reacción del compuesto (27) con el compuesto (11) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (23) con el compuesto (11) en el Esquema F anterior.

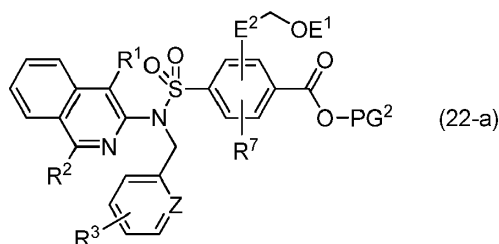
Además, la reacción del compuesto (27) con el compuesto (14) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (23) con el compuesto (14) en el Esquema G anterior.

**Etapa 3:**

La conversión de  $LG^7$  en el compuesto (26) se puede llevar a cabo en un disolvente, con o sin un ligando, y en presencia de una fuente de monóxido de carbono, el alcohol correspondiente ( $PG^2-OH$ ), una base y un catalizador de paladio.

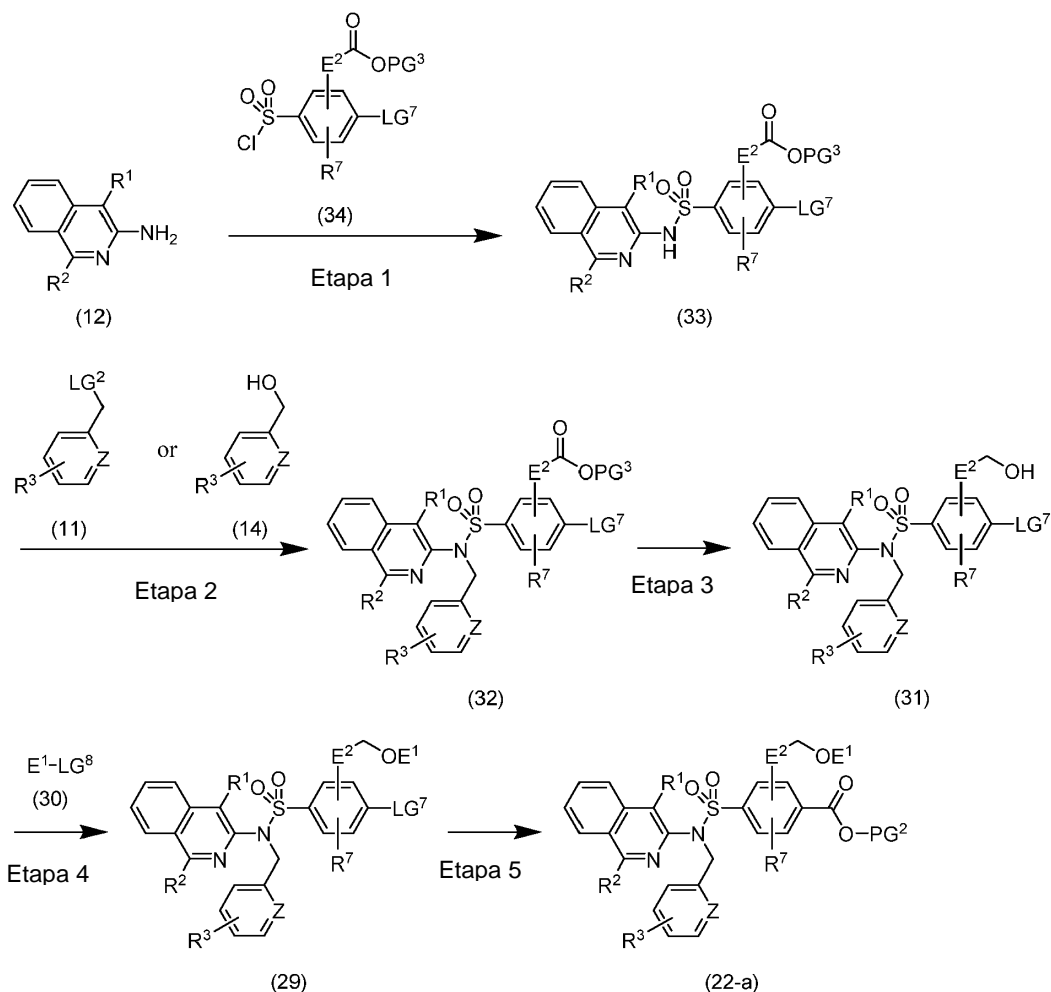
Entre los ejemplos de la fuente de monóxido de carbono se incluyen el monóxido de carbono y el hexacarbonilmolibdeno. Los ejemplos de la base incluyen una amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, N-metilmorfolina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; una sal de metal alcalino de ácido alquilcarboxílico tal como acetato de sodio o acetato de potasio, preferiblemente una amina tal como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), un complejo en diclorometano de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), trans-di( $\mu$ -acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II), [2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil]dicloropaladio (II) y [1,3-bis(difenilfosfino)propano]dicloropaladio (II), preferiblemente acetato de paladio (II) o trans-di( $\mu$ -acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II). Los ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, preferiblemente tributilfosfina, tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfina, o 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un alquilnitrilo tal como acetonitrilo o propionitrilo; y el alcohol mencionado anteriormente ( $PG^2-OH$ ); y una mezcla disolvente de los mismos. El disolvente preferido en la presente reacción es una mezcla disolvente de un alquilnitrilo tal como el acetonitrilo y el alcohol correspondiente ( $PG^2-OH$ ), o una mezcla disolvente de una amida tal como N,N-dimetilacetamida y el alcohol correspondiente ( $PG^2-OH$ ). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 60°C a 160°C.

Entre el compuesto intermedio (22) de la presente invención, un compuesto de fórmula (22-a):



en donde  $E^1$  es alquilo,  $E^2$  es un enlace, o alquileo  $C_1-C_5$  de cadena lineal o ramificada, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, pueden prepararse, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente Esquema J.

Esquema J:



[En el Esquema anterior, PG<sup>3</sup> es un grupo protector de ácido carboxílico tal como alquilo, LG<sup>8</sup> es un grupo eliminable tal como un halógeno, por ejemplo, bromo o yodo; o un grupo sulfoniloxi sustituido tal como trifluorometanosulfoniloxi, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

El compuesto (33) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (12) con el compuesto (34). El compuesto (32) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (33) con el compuesto (11) o el compuesto (14). El compuesto (31) se puede obtener reduciendo el compuesto (32). El compuesto (29) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (31) con el compuesto (30). El compuesto objetivo de fórmula (22-a) se puede preparar convirtiendo LG<sup>7</sup> en el compuesto (29).

**Etapa 1:**

La reacción del compuesto (12) con el compuesto (34) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (12) con el compuesto (25) en el Esquema F anterior.

**Etapa 2:**

La reacción del compuesto (33) con el compuesto (11) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (23) con el compuesto (11) en el Esquema F anterior.

Además, la reacción del compuesto (33) con el compuesto (14) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (23) con el compuesto (14) en el Esquema G anterior.

**Etapa 3:**

La reacción de reducción del compuesto (32) se puede llevar a cabo en un disolvente y en presencia de un agente reductor.

5 Los ejemplos del agente reductor incluyen borohidruro de litio, borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio e hidruro de diisobutilaluminio, preferiblemente hidruro de diisobutilaluminio. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno; un hidrocarburo halogenado tal como diclorometano o cloroformo; un éter tal como tetrahidrofurano o dietiléter; un alcohol tal como metanol o etanol; y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de - 80°C a 120°C.

**Etapa 4:**

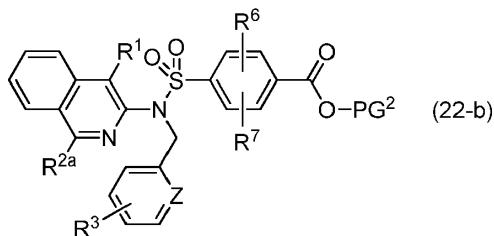
15 La reacción del compuesto (31) con el compuesto (30) se puede llevar a cabo en un disolvente, y en presencia de una base.

20 Los ejemplos de la base incluyen un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio; un alcóxido de metal alcalino tal como t-butoxido de potasio; y un amiduro de metal alcalino tal como diisopropilamiduro de litio, amiduro de sodio o bis(trimetilsilil)amiduro de litio, preferiblemente un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio. 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 o 1,2-dimetoxietano; un hidrocarburo tal como tolueno, hexano o xileno; un éster tal como acetato de etilo o acetato de butilo; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 0°C a 80°C.

**Etapa 5:**

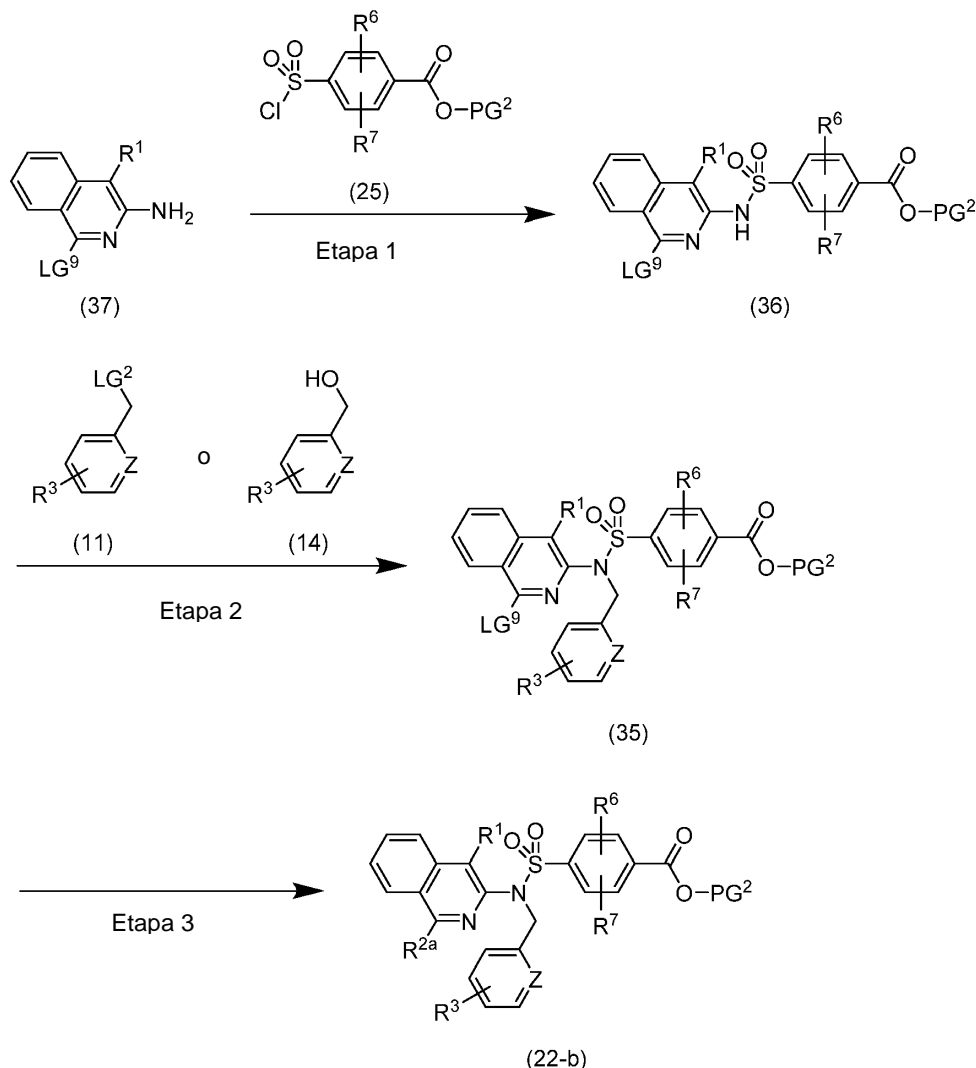
30 La reacción de conversión de LG<sup>7</sup> en el compuesto (29) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de conversión de LG<sup>7</sup> en el compuesto (26) en el Esquema H anterior.

Entre el compuesto intermedio (22) de la presente invención, un compuesto de fórmula (22-b):



35 donde R<sup>2a</sup> es cicloalquilo opcionalmente sustituido, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente, se puede preparar, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente Esquema K.

Esquema K:



5 [En el esquema anterior,  $LG^9$  es un grupo eliminable tal como un halógeno, por ejemplo, bromo o yodo; un grupo sulfonyloxi sustituido tal como trifluorometanosulfonyloxi, y los otros símbolos son los mismos que se han definido anteriormente].

10 El compuesto (36) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (37) con el compuesto (25). El compuesto (35) se puede obtener haciendo reaccionar el compuesto (36) con el compuesto (11) o el compuesto (14). El compuesto objetivo de fórmula (22-b) se puede preparar introduciendo un cicloalquilo opcionalmente sustituido en el compuesto (35).

15 **Etapa 1:**

La reacción del compuesto (37) con el compuesto (25) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (12) con el compuesto (25) en el Esquema F. anterior.

20 **Etapa 2:**

La reacción del compuesto (36) con el compuesto (11) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (23) con el compuesto (11) en el Esquema F. anterior.

25 Adicionalmente, la reacción del compuesto (36) con el compuesto (14) se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción del compuesto (23) con el compuesto (14) en el Esquema G anterior.

**Etapa 3:**

El compuesto (22-b) se puede preparar acoplado el compuesto (35) con  $R^{2a}B(OH)_2$  o  $R^{2a}BF_3K$  [donde el símbolo es el mismo que el definido anteriormente].

5 La reacción de acoplamiento del compuesto (35) con  $R^{2a}B(OH)_2$  o  $R^{2a}BF_3K$  se puede llevar a cabo en un disolvente, con o sin un ligando, y en presencia de una base y un catalizador de paladio.

10 Los ejemplos de la base incluyen un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o hidrogenocarbonato de sodio; un fosfato de metal alcalino tal como fosfato tripotásico, fosfato trisódico o hidrogenofosfato disódico; una amina tal como N,N-diisopropiletilamina; un fluoruro de metal alcalino tal como fluoruro de cesio o fluoruro de potasio; y un alcóxido de metal alcalino tal como t-butoxido de sodio o t-butoxido de potasio. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), acetato de paladio (II), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), un complejo en clorofoma de tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) y cloruro de paladio (II). Los ejemplos del ligando incluyen trifenilfosfina, tributilfosfina, tetrafluoroborato de tri-tributilfosfina, triciclohexilfosfina, di(1-adamantil)butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno. Como disolvente se puede utilizar preferiblemente cualquier disolvente que no afecte a la reacción, y los ejemplos del disolvente incluyen un hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno; un éter tal como tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano; una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona; un alcohol tal como metanol, etanol o 2-propanol; agua; y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 150°C.

25 Alternativamente, el compuesto (22-b) se puede preparar acoplado el compuesto (35) con  $E^3B(OH)_2$  o  $E^3BF_3K$  [en donde  $E^3$  es el correspondiente cicloalqueno opcionalmente sustituido] para obtener un compuesto cicloalquénico, seguido de hidrogenación del compuesto obtenido.

30 La reacción de acoplamiento del compuesto (35) con  $E^3B(OH)_2$  o  $E^3BF_3K$  se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de acoplamiento anterior del compuesto (35) con  $R^{2a}B(OH)_2$  o  $R^{2a}BF_3K$ .

La reacción de hidrogenación del compuesto cicloalquénico se puede llevar a cabo en atmósfera de hidrógeno, en un disolvente y en presencia de un catalizador metálico.

35 Los ejemplos del catalizador metálico incluyen paladio sobre carbono, hidróxido de paladio y óxido de platino. 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, 1,2-dimetoxietano o 1,4-dioxano; un alcohol tal como metanol, etanol o 2-propanol; un éster tal como acetato de etilo; un ácido carboxílico tal como ácido acético; y una mezcla disolvente de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 80°C, y una presión de hidrógeno de 0,1 MPa a 3 MPa.

40 Adicionalmente, se puede llevar a cabo una interconversión al compuesto intermedio (22) sintetizado por el procedimiento anterior, o un compuesto precursor en la ruta sintética del compuesto (22) mediante un método convencional.

45 El compuesto (22) en donde  $R^6$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido y se puede preparar un compuesto precursor del mismo acoplado el compuesto correspondiente (22) en donde  $R^6$  es halógeno (particularmente, bromo o yodo) y un compuesto precursor del mismo, respectivamente, con  $R^{6a}B(OH)_2$  o  $R^{6a}BF_3K$  [en donde  $R^{6a}$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido].

50 La reacción de acoplamiento del compuesto en el que  $R^6$  es halógeno con  $R^{6a}B(OH)_2$  o  $R^{6a}BF_3K$  se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de acoplamiento anterior del compuesto (35) con  $R^{2a}B(OH)_2$  o  $R^{2a}BF_3K$ .

55 Alternativamente, el compuesto (22) en donde  $R^6$  es cicloalquilo opcionalmente sustituido y un compuesto precursor del mismo se puede preparar acoplado el compuesto correspondiente (22) en donde  $R^6$  es halógeno (particularmente, bromo o yodo) y un compuesto precursor del mismo, respectivamente, con  $E^4B(OH)_2$  o  $E^4BF_3K$  [en donde  $E^4$  es el correspondiente cicloalqueno opcionalmente sustituido] para obtener un compuesto cicloalquénico, seguido de la hidrogenación del compuesto obtenido.

60 La reacción de acoplamiento del compuesto en donde  $R^6$  es halógeno con  $E^4B(OH)_2$  o  $E^4BF_3K$  se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de acoplamiento anterior del compuesto (35) con  $R^{2a}B(OH)_2$  o  $R^{2a}BF_3K$ .

La reacción de hidrogenación del compuesto cicloalquenílico se puede llevar a cabo de manera similar a la reacción de hidrogenación para preparar el compuesto (22-b) anterior.

El compuesto (22) en donde R<sup>6</sup> es dialquilamino opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido y un compuesto precursor del mismo se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (22) correspondiente en donde R<sup>6</sup> es halógeno (particularmente, flúor) y un compuesto precursor del mismo, respectivamente, con E<sup>5</sup>E<sup>6</sup>NH [en donde E<sup>5</sup> es alquilo opcionalmente sustituido, y E<sup>6</sup> es alquilo opcionalmente sustituido, o E<sup>5</sup> y E<sup>6</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el átomo de nitrógeno adyacente para formar un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido].

La reacción del compuesto (22) en donde R<sup>6</sup> es halógeno o un compuesto precursor del mismo con E<sup>5</sup>E<sup>6</sup>NH se puede llevar a cabo en un disolvente (por ejemplo, una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 20°C a 180°C.

El compuesto (22) en donde R<sup>6</sup> es alquilamino opcionalmente sustituido y un compuesto precursor del mismo se puede preparar haciendo reaccionar el compuesto (22) correspondiente en donde R<sup>6</sup> es halógeno (particularmente, bromo o yodo) y un compuesto precursor del mismo, respectivamente, con trimetilsililazida para obtener un compuesto amino, seguido de hacer reaccionar el compuesto obtenido con E<sup>7</sup>LG<sup>10</sup> [donde E<sup>7</sup> es alquilo opcionalmente sustituido, y LG<sup>10</sup> es un grupo eliminable tal como un halógeno, por ejemplo, yodo].

La reacción del compuesto en donde R<sup>6</sup> es halógeno con trimetilsililazida se puede llevar a cabo en un disolvente (por ejemplo, una amida como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona), y en la presencia de cobre y un ligando (por ejemplo, 2-aminoetanol). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 60°C a 120°C.

La reacción del compuesto amino con E<sup>7</sup>LG<sup>10</sup> se puede llevar a cabo en un disolvente (por ejemplo, una amida tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,3-dimetil-2-imidazolidinona o N-metilpirrolidona), y en presencia de una base (por ejemplo, un hidruro de metal alcalino tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio). La reacción se puede llevar a cabo preferiblemente de 0°C a 60°C.

Los otros compuestos de partida están disponibles comercialmente, o se pueden preparar fácilmente mediante un método convencional conocido por los expertos en la técnica.

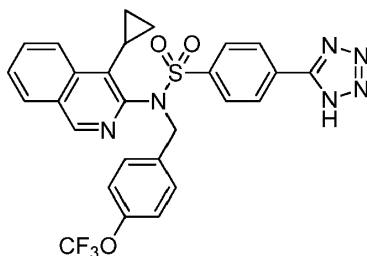
De aquí en adelante, la presente invención se ilustra mediante EJEMPLOS con más detalle, pero no se limita a los mismos.

### Ejemplos

En los siguientes Ejemplos, Ejemplos de Referencia y Tablas, Me es metilo y Et es etilo. Además, se puede obtener una sustancia ópticamente activa resolviendo una mezcla racémica utilizando una cromatografía líquida de alta resolución quiral (HPLC quiral).

#### Ejemplo 1:

#### Preparación de N-(4-ciclopropilisquinolin-3-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida

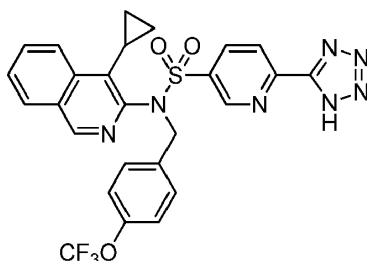


Una mezcla de 4-ciano-N-(4-ciclopropilisquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (78,5 mg, 0,150 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 1, azida sódica (12 mg, 0,184 mmoles) y cloruro de amonio (12 mg, 0,185 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,6 mL) se agitó a 100°C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con 2 moles/L de ácido clorhídrico, agua y solución salina

saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 97:3 → 80:20) para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(1H-tetrazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (58,7 mg, 69%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 567 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 2:

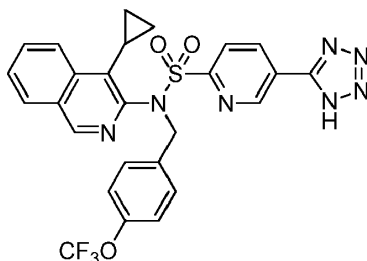
#### Preparación de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-6-(1H-tetrazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]piridin-3-sulfonamida



6-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]piridin-3-sulfonamida (52,5 mg, 0,100 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 6 se trató de una manera similar a la del Ejemplo 1 para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-6-(1H-tetrazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]piridin-3-sulfonamida (37,0 mg, 65%) en forma de un sólido incoloro APCI-MS m/z: 568 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 3:

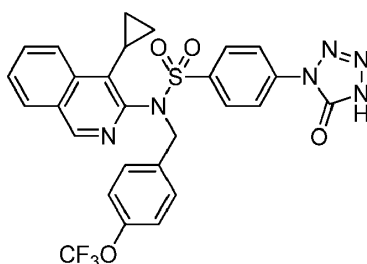
#### Preparación de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]piridin-2-sulfonamida



Una solución de 5-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]piridin-2-sulfonamida (86,0 mg, 0,164 mmoles) obtenida en el Ejemplo de Referencia 14 y azida de tributilestaño (109 mg, 0,328 mmoles) en tolueno (1 mL) se agitó a 110°C durante 19 horas. Después de enfriar, a la mezcla de reacción se le añadieron 1 mol/L de ácido clorhídrico y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 80:20) para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-5-(1H-tetrazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]piridin-2-sulfonamida (26,6 mg, 29%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 568 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4: Preparación de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida





5 A una solución de ácido 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoico (200 mg, 0,369 mmoles) obtenida en el Ejemplo 5-(1) en tetrahidrofurano (6,0 mL) se le añadieron cloruro de oxalilo (93,6 mg, 0,737 mmoles) y N,N-dimetilformamida (1 gota), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a continuación se añadieron al residuo hexano y diisopropiléter, el sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida. Al sólido incoloro obtenido se le añadió trimetilsililazida (637 mg, 5,53 mmoles) y la mezcla se agitó a 95°C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó sucesivamente con 2 moles/L de ácido clorhídrico, agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 96: 4) para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(5-oxo-4,5-dihidro)-1H-tetrazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (98,8 mg, 46%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 583 [M+H]<sup>+</sup>.

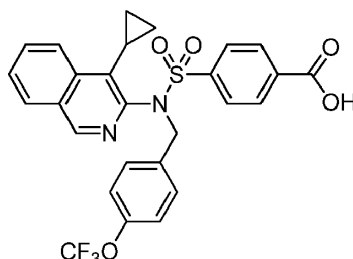
15

#### Ejemplo 5:

#### Preparación de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(2H-1,2,4-triazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida

20

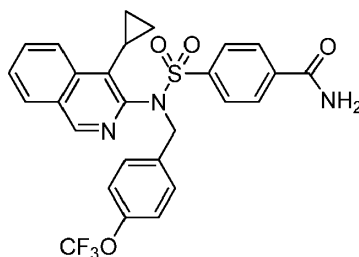
##### (1) Síntesis del ácido 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoico



25 A una solución de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (30,4 g, 53,3 mmoles) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 en etanol (200 mL) y tetrahidrofurano (200 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 moles/L, 54 mL, 108 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta que el volumen se redujo a aproximadamente la mitad, se aciduló mediante una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió etanol, el sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoico (25,8 g, 89%) en forma de un sólido de color blanco. APCI-MS m/z: 543 [M+H]<sup>+</sup>.

35

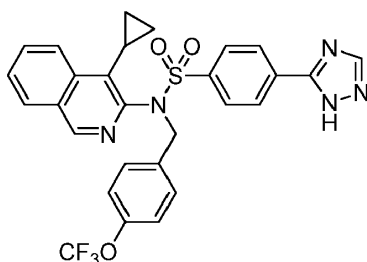
##### (2) Síntesis de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzamida



El compuesto obtenido en el apartado (1) se trató de manera similar al Ejemplo de Referencia 4-(3) para proporcionar 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)benzamida.

5 APCI-MS m/z: 542 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3) Síntesis de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(2H-1,2,4-triazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida**



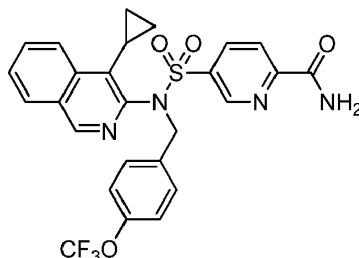
Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (2) (91,0 mg, 0,168 mmoles) y dimetilacetal de N,N-dimetilformamida (1,8 mL) se agitó a 120°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se disolvió en ácido acético (0,9 mL), se añadió hidrazina monohidratada (9,0 µL, 0,185 mmoles) y la mezcla se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 100:0 → 65:35) y una cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: acetato de etilo = 30: 70 → 0: 100) para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(2H-1,2,4-triazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (29,0 mg, 31%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

20 APCI-MS m/z: 566 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6:**

**Preparación de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]piridin-3-sulfonamida**

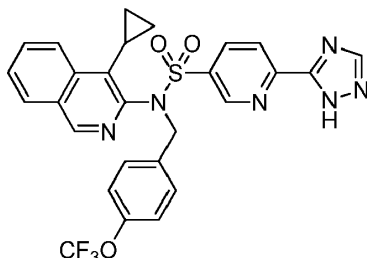
**(1) Síntesis de 5-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)piridin-2-carboxamida**



Una mezcla de 6-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]piridin-3-sulfonamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 6 (80,0 mg, 0,153 mmoles) e hidróxido de potasio (34,2 mg, 0,610 mmoles) en t-butanol (3 mL) se agitó a 80°C durante 10 minutos. Se añadió 1,4-dioxano (0,5 mL) a la misma, y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 20 minutos. Después de enfriar, a la mezcla de reacción se le añadieron 1 mol/L de ácido clorhídrico y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión

reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 80:20 → 50:50) para proporcionar 5-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)piridin-2-carboxamida (68,0 mg, 82%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 543 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **(2) Síntesis de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida**

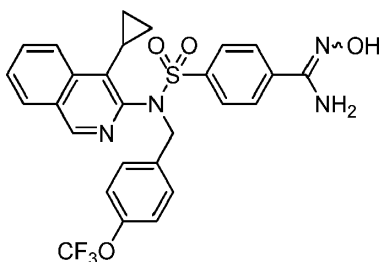


10 El compuesto obtenido en el apartado (1) se trató de manera similar al Ejemplo 5-(3) para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida. APCI-MS m/z: 567 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 7:**

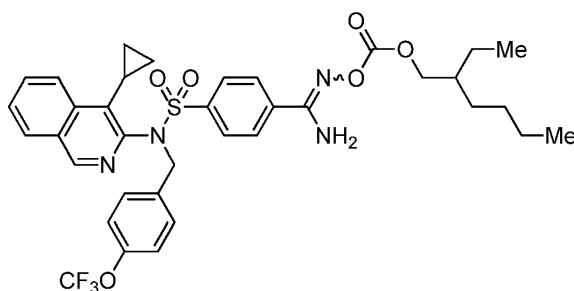
**Preparación de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida**

20 **(1) Síntesis de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-N'-hidroxibenzenocarboximidamida**



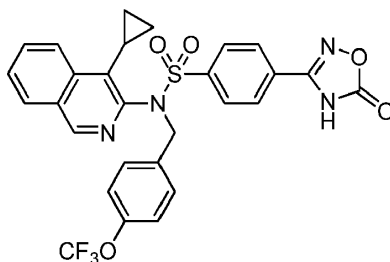
25 Una mezcla de 4-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 1 (78,5 mg, 0,15 mmoles), hidrocloreto de hidroxiamina (12,5 mg, 0,18 mmoles) y trietilamina (18,2 mg, 0,18 mmoles) en etanol (1,6 mL) se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. El producto filtrado obtenido se  
30 concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-N'-hidroxibenzenocarboximidamida (88 mg). El producto resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. APCI-MS m/z: 557 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **(2) Síntesis de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-N'-((2-etilhexil)oxi)carbonil)oxi)bencenocarboximidamida**



5 El producto bruto obtenido en el apartado (1) se disolvió en N,N-dimetilformamida (1 mL), y a la solución se le añadió piridina (12  $\mu$ L, 0,15 mmoles) a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió a 0°C, se le añadió cloroformiato de 2-etilhexilo (29  $\mu$ L, 0,15 mmoles), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, y a continuación se agitó a 120°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 85:15  $\rightarrow$  65:35) para proporcionar 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-N'-(((2-etilhexil)oxi)carbonil)oxi)benzenocarboximidamida (55 mg, 51%) en forma de una sustancia viscosa. APCI-MS m/z: 714 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **(3) Síntesis de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida**

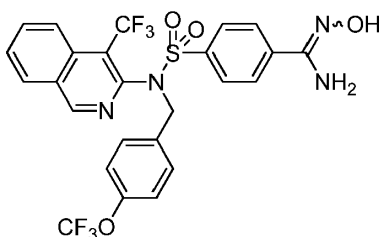


20 Una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) (50 mg, 0,070 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidona (1,5 mL) se agitó a 140°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0  $\rightarrow$  90:10). Al residuo se le añadieron diisopropiléter y hexano, el sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (22 mg, 53%) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z: 581 [M-H]<sup>-</sup>.

30 **Ejemplo 8:**

**Preparación de 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]-N-[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]bencenosulfonamida**

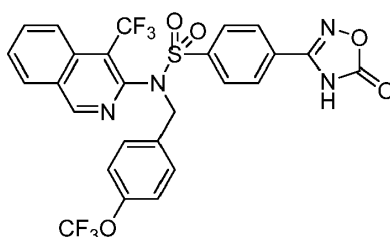
35 **(1) Síntesis de N'-hidroxi-4-(((4-(trifluorometoxi)encil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino)sulfonil)benzenocarboximidamida**



Una mezcla de 4-ciano-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-N-[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]bencenosulfonamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 4 (120,0 mg, 0,218 mmoles), trietilamina (36,4  $\mu$ L, 0,261 mmoles) e hidrocioruro de hidroxiamina (18,1 mg, 0,261 mmoles) en etanol (2,2 mL) se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó y se secó, y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto bruto de N'-hidroxi-4-([4-(trifluorometoxi)bencil][4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino)sulfonil)bencenocarboximidamida (143,0 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

**(2) Síntesis de 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-N-[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]bencenosulfonamida**



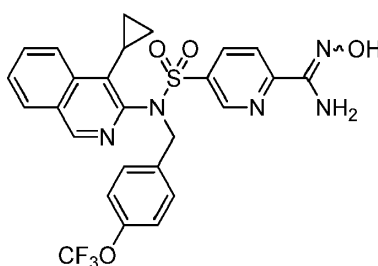
A una solución del producto bruto obtenido en el apartado (1) (127,0 mg) en tetrahidrofurano (1,1 mL) se le añadieron 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (65,0  $\mu$ L, 0,435 mmoles) y carbonildiimidazol (70,5 mg, 0,435 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó y se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0  $\rightarrow$  93:7) para proporcionar 4-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-N-[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]bencenosulfonamida (83,0 mg, rendimiento para dos etapas: 63%) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS m/z: 611 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9:**

**Preparación de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida**

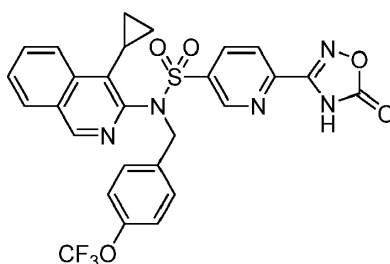
**(1) Síntesis de 5-([4-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil]-N'-hidroxipiridin-2-carboximidamida**



La 6-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida obtenida en el Ejemplo de Referencia 6 (52,5 mg, 0,100 mmoles) se trató de una manera similar a la del Ejemplo 8-(1) para proporcionar un producto bruto de 5-([4-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil]-N'-hidroxipiridin-2-carboximidamida (61,8 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

APCI-MS m/z: 558 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2) Síntesis de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida**

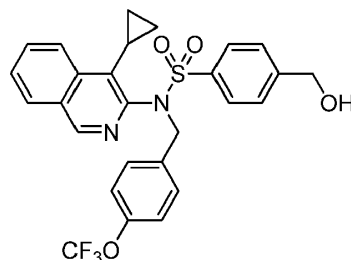


5 El producto bruto obtenido en el apartado (1) (55,4 mg) se trató de manera similar al Ejemplo 8-(2) para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida (36,8 mg, rendimiento para dos etapas: 64%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 584 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 10:

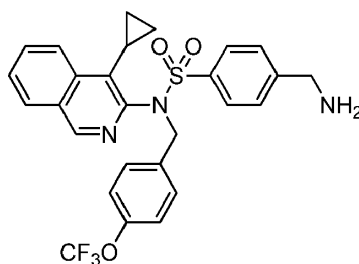
10 **Preparación de N-[4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl]bencil]acetamida**

#### (1) Síntesis de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(hidroximetil)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida



15 Bajo atmósfera de argón, a una solución de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl]benzoato de etilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 3 (1 g, 1,75) en tetrahidrofurano (18 mL) se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución 1 mol/L en diclorometano, 2,46 mL, 2,46 mmoles) a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió hidruro de diisobutilaluminio adicional (1 mol/L de solución en diclorometano, 4,56 mL, 4,56 mmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió metanol, la mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente, a continuación a la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 65:35 → 35:65) para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(hidroximetil)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida (853 mg, 92%) en forma de una sustancia viscosa incolora. APCI-MS m/z: 529 [M+H]<sup>+</sup>.

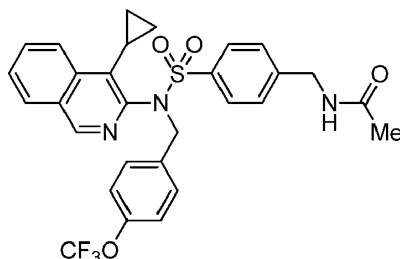
#### (2) Síntesis de 4-(aminometil)-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida



35 Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (1) (748 mg, 1,41 mmoles), difenilfosforilazida (366 µL, 1,70

mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (254  $\mu\text{L}$ , 1,70 mmoles) en tetrahidrofurano (7,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadieron trifetilfosfina (481 mg, 1,83 mmoles) y agua (900  $\mu\text{l}$ ), y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, a continuación se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0  $\rightarrow$  85:15) para proporcionar 4-(aminometil)-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (708 mg, 95%) en forma de una sustancia viscosa incolora. APCI-MS m/z: 528 [M+H]<sup>+</sup>.

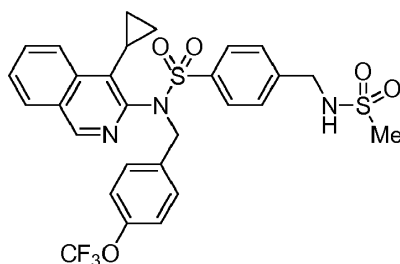
### (3) Síntesis de N-[4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl]encil]acetamida



A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) (84 mg, 0,159 mmoles) y trietilamina (66  $\mu\text{L}$ , 0,477 mmoles) en diclorometano (2 mL) se añadió anhídrido acético (15  $\mu\text{L}$ , 0,207 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0  $\rightarrow$  93:7) para proporcionar N-[4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl]encil]acetamida (72 mg, 80%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 570 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11:

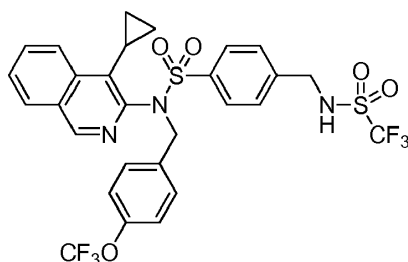
#### Preparación de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(((metilsulfonyl)amino)metil)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida



A una solución de 4-(aminometil)-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida obtenida en el Ejemplo 10-(2) (80 mg, 0,152 mmoles) y trietilamina (64  $\mu\text{L}$ , 0,456 mmoles) en diclorometano (2 mL) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (15  $\mu\text{L}$ , 0,197 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, la capa orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0  $\rightarrow$  93:7) para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(((metilsulfonyl)amino)metil)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (70 mg, 76%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 606 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12:

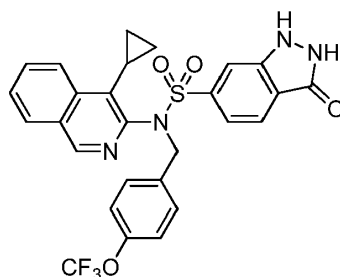
#### Preparación de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]-4-(((trifluorometil)sulfonyl)amino)metil]bencenosulfonamida



5 A una solución de 4-(aminometil)-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida obtenida en el Ejemplo 10-(2) (80 mg, 0,152 mmoles) y trietilamina (64  $\mu$ L, 0,456 mmoles) en diclorometano (2 mL) se le añadió anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico (33  $\mu$ L, 0,197 mmoles) a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La capa orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0  $\rightarrow$  95: 5) para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-4-(((trifluorometil)sulfonil)amino)metil]bencenosulfonamida (79 mg, 79%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 660  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

### 15 Ejemplo 13:

#### Preparación de N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-oxo-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-indazol-6-sulfonamida



20 Una mezcla de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-fluorobenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 7 (32,0 mg, 0,0557 mmoles) y monohidrato de hidrazina (55,8 mg, 1,11 mmoles) en etanol (0,558 mL) se agitó a  $100^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora bajo irradiación de microondas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0  $\rightarrow$  93:7) para proporcionar N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-oxo-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-2,3-dihidro-1H-indazol-6-sulfonamida (22,3 mg, 72%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 555  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

### 30 Ejemplos 14 a 17:

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de una manera similar al Ejemplo 1 para proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 1.

35



Tabla 1

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
14		APCI-MS m/z: 581 [M+H] <sup>+</sup>
15		APCI-MS m/z: 595 [M+H] <sup>+</sup>
16		APCI-MS m/z: 596 [M+H] <sup>+</sup>
17		APCI-MS m/z: 581 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplo 18:**

- 5 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar al Ejemplo 3 para proporcionar el siguiente compuesto de la Tabla 2.

Tabla 2

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
18		APCI-MS m/z: 552 [M+H] <sup>+</sup>

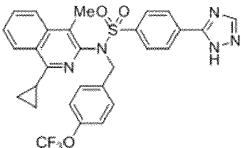
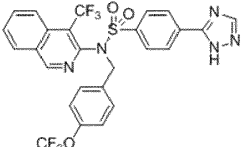
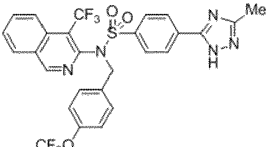
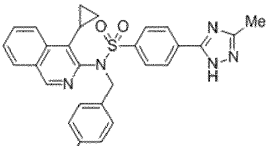
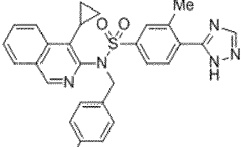
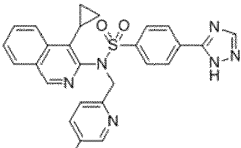
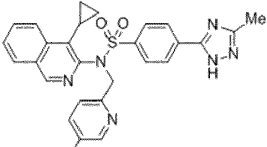
10

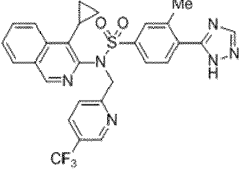
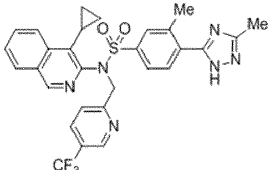
**Ejemplos 19 a 27:**

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de una manera similar al Ejemplo 5 para proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 3.

15

Tabla 3

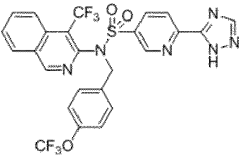
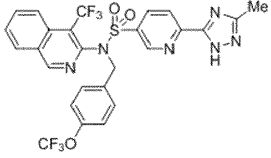
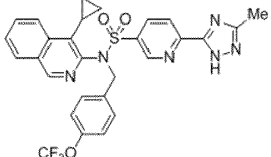
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
19		APCI-MS m/z: 580 [M+H] <sup>+</sup>
20		APCI-MS m/z: 594 [M+H] <sup>+</sup>
21		APCI-MS m/z: 608 [M+H] <sup>+</sup>
22		APCI-MS m/z: 580 [M+H] <sup>+</sup>
23		APCI-MS m/z: 580 [M+H] <sup>+</sup>
24		APCI-MS m/z: 551 [M+H] <sup>+</sup>
25		APCI-MS m/z: 565 [M+H] <sup>+</sup>
26		APCI-MS m/z: 565 [M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
		
27		APCI-MS m/z: 579 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplos 28 a 30:**

5 Los compuestos de partida correspondientes se trataron de una manera similar al Ejemplo 6 para proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 4.

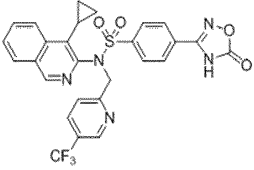
Tabla 4

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
28		APCI-MS m/z: 595 [M+H] <sup>+</sup>
29		APCI-MS m/z: 609 [M+H] <sup>+</sup>
30		APCI-MS m/z: 581 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplo 31:**

10 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar al Ejemplo 7 para proporcionar el siguiente compuesto de la Tabla 5.

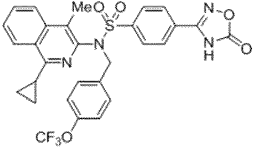
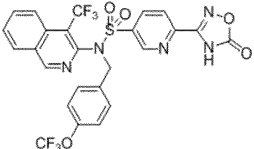
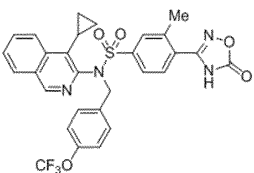
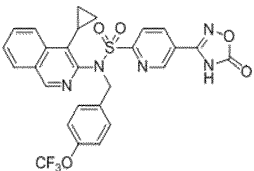
Tabla 5

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
31		APCI-MS m/z: 568 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplos 32 a 35:**

- 5 Los compuestos de partida correspondientes se trataron de una manera similar a los Ejemplos 8 y/o 9 para proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 6.

Tabla 6

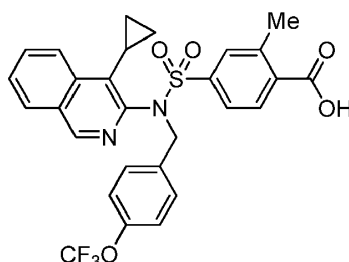
Ejemplo	Estructura	Datos físicos
32		APCI-MS m/z: 597 [M+H] <sup>+</sup>
33		APCI-MS m/z: 612 [M+H] <sup>+</sup>
34		ESI-MS m/z: 595 [M-H] <sup>-</sup>
35		APCI-MS m/z: 584 [M+H] <sup>+</sup>

10

**Ejemplo 36:**

**Preparación del ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoico**

15

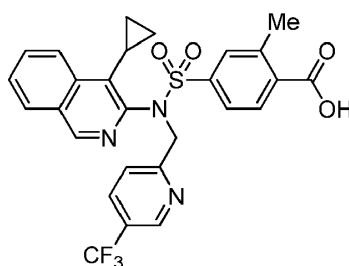


A una mezcla de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 15 (404,9 mg, 0,709 mmoles) en etanol (4 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 moles/L, 0,71 mL, 1,42 mmoles) a 5°C. La temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua a la misma, y la mezcla se enfrió a 5°C. A esta solución se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado para ajustar la mezcla a pH 1 a 2. La mezcla se agitó a 5°C durante 20 minutos, el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoico (385 mg, 98%) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS m/z: 557 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 37:

**Preparación de ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilamino)sulfonil]-2-metilbenzoico**



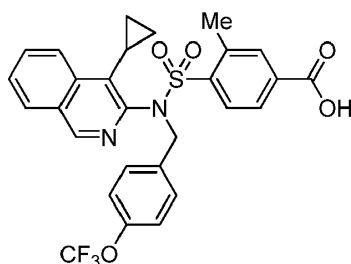
A una mezcla de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilamino)sulfonil]-2-metilbenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 16 (101,5 mg, 0,183 mmoles) en etanol (2 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 moles/L, 0,137 mL, 0,274 mmoles) a 5°C. La temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas, a continuación se añadió tetrahidrofurano (0,4 mL) a la misma, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en solución salina saturada, y se añadió ácido clorhídrico concentrado a la misma para ajustar la mezcla a pH 1 a 2. La mezcla se extrajo con cloroformo, la capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El aceite de color verde pálido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 95:5) para proporcionar ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilamino)sulfonil]-2-metilbenzoico (24,4 mg, 25%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 542 [M+H]<sup>+</sup>,

RMN H1 (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,58 (2H, ancho), 1,11 (2H, ancho), 2,09-2,13 (1H, m), 2,51 (3H, s), 5,11 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,5 Hz), 7,62 (1H, s), 7,71-7,75 (1H, m), 7,85-7,89 (2H, m), 8,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,75 (1H, m), 9,07 (1H, s).

#### Ejemplo 38:

**Preparación de ácido 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]aminosulfonil)-3-metilbenzoico**



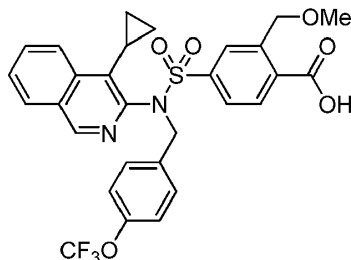
A una mezcla de 4-(((4-ciclopropilisiquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-3-metilbenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 17 (60 mg, 0,105 mmoles) en etanol (2 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 moles/L, 210  $\mu$ L, 0,210 mmoles) a 5°C. La temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y a continuación se añadieron sucesivamente agua y ácido clorhídrico (6 moles/L) para ajustar la mezcla a pH 1 a 2. El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua y hexano para proporcionar ácido 4-(((4-ciclopropilisiquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-3-metilbenzoico (54,7 mg, 94%) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS m/z: 557 [M+H]<sup>+</sup>,

RMN H1 (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  0,15 (2H, ancho), 1,01 (2H, ancho), 2,11 (1H, m), 2,02 (3H, s), 4,89 (2H, s), 7,19 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,72-7,76 (1H, m), 7,85-7,92 (3H, m), 8,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,14 (1H, s), 13,4 (1H, ancho).

#### Ejemplo 39:

#### Preparación de ácido 4-(((4-ciclopropilisiquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]aminosulfonil)-2-(metoximetil)benzoico

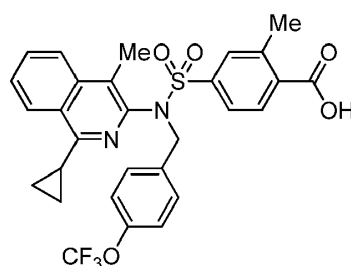


A una mezcla de 4-(((4-ciclopropilisiquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-(metoximetil)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 19 (44 mg, 0,073 mmoles) en etanol (2 mL) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 moles/L, 0,73,3  $\mu$ L, 0,147 mmoles) a 5°C, a continuación la temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, a continuación se añadió ácido clorhídrico (2 moles/L) para ajustar la mezcla a un pH de 1 a 2. El sólido precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar 4-(((4-ciclopropilisiquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-(metoximetil)benzoico (38,8 mg, 90%) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS m/z: 587 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 40:

#### Preparación de ácido 4-(((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoico

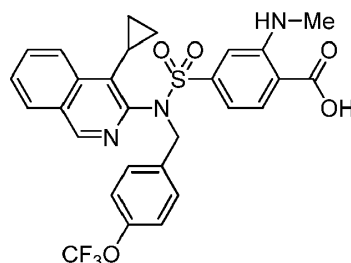


El 4-((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-2-metilbenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 22 (520 mg, 0,889 mmoles) se trató en una de manera similar al Ejemplo 36 para proporcionar ácido 4-((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-2-metilbenzoico (445 mg, 88%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

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

#### Ejemplo 41:

#### Preparación de ácido 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-2-(metilamino)benzoico



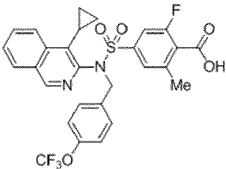
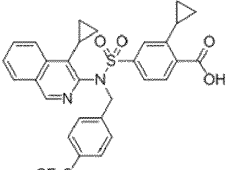
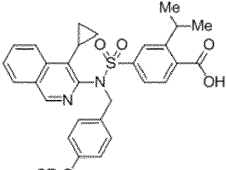
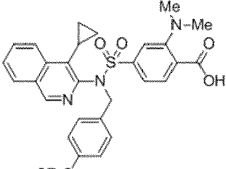
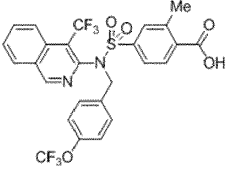
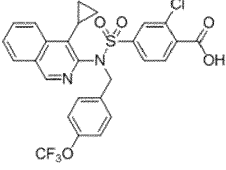
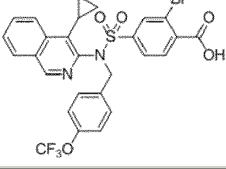
A una solución de 2-amino-4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 24 (22,0 mg, 0,038 mmoles) en N,N-dimetilformamida (0,4 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 1,7 mg, 0,042 mmoles) a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió yoduro de metilo (2,6 µL, 0,042 mmoles), a continuación la temperatura de reacción se elevó gradualmente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añadió yoduro de metilo adicional (2,6 µL, 0,042 mmoles). y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadieron hidruro de sodio (1,7 mg, 0,042 mmoles) y yoduro de metilo (2,6 µL, 0,042 mmoles) a 0°C, a continuación la temperatura de reacción se elevó gradualmente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añadió yoduro de metilo adicional (5,2 µL, 0,084 mmoles) a la misma, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,4 mL), a continuación se añadió hidruro de sodio (1,7 mg, 0,042 mmoles) a la misma a 0°C, y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió yoduro de metilo (5,2 µL, 0,084 mmoles) a 0°C, la temperatura de reacción se elevó gradualmente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se añadió yoduro de metilo adicional (5,2 µL, 0,084 mmoles) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 moles/L, 57,0 µL, 0,115 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico (2 moles/L) para acidula la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50 → 0:100) para proporcionar ácido 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-2-(metilamino)benzoico (7,6 mg, 35%) en forma de un sólido de color amarillo. APCI-MS m/z: 572 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplos 42 a 60:

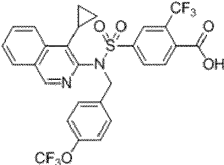
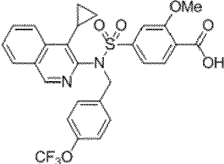
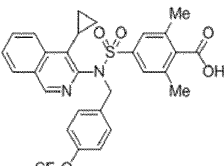
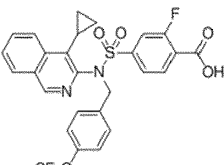
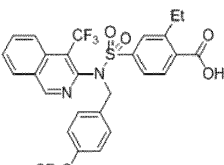
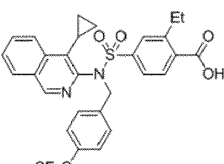
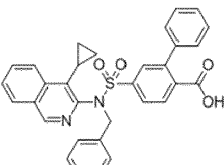
Los compuestos de partida correspondientes se trataron de manera similar a los Ejemplos 36, 37, 38, 39, 40 y/o 41 para proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 7. Las interconversiones de un compuesto ácido carboxílico y una sal del mismo entre sí pueden llevarse a cabo mediante una formación de sal convencional y una

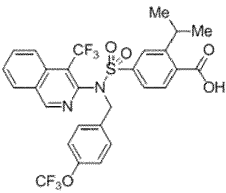
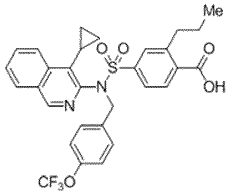
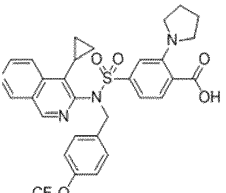
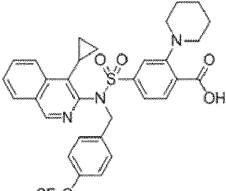
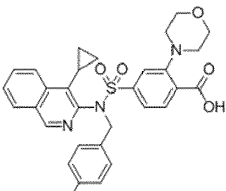
desalinización convencional, respectivamente.

Tabla 7

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
42		APCI-MS m/z: 575 [M+H] <sup>+</sup>
43		APCI-MS m/z: 583 [M+H] <sup>+</sup>
44		APCI-MS m/z: 585 [M+H] <sup>+</sup>
45		APCI-MS m/z: 586 [M+H] <sup>+</sup>
46		APCI-MS m/z: 585 [M+H] <sup>+</sup>
47		APCI-MS m/z: 577/579 [M+H] <sup>+</sup>
48		APCI-MS m/z: 621/623 [M+H] <sup>+</sup>
49		ESI-MS m/z: 609 [M-H] <sup>-</sup>

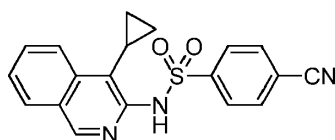


Ejemplo	Estructura	Datos físicos
		
50		APCI-MS m/z: 573 [M+H] <sup>+</sup>
51		APCI-MS m/z: 571 [M+H] <sup>+</sup>
52		APCI-MS m/z: 561 [M+H] <sup>+</sup>
53		APCI-MS m/z: 599 [M+H] <sup>+</sup>
54		APCI-MS m/z: 571 [M+H] <sup>+</sup>
55		APCI-MS m/z: 619 [M+H] <sup>+</sup>
56		APCI-MS m/z: 613 [M+H] <sup>+</sup>

Ejemplo	Estructura	Datos físicos
		
57		APCI-MS m/z: 585 [M+H] <sup>+</sup>
58		ESI-MS m/z: 610 [M-H] <sup>-</sup>
59		APCI-MS m/z: 626 [M+H] <sup>+</sup>
60		APCI-MS m/z: 628 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplo de Referencia 1:****Preparación de 4-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida**

5

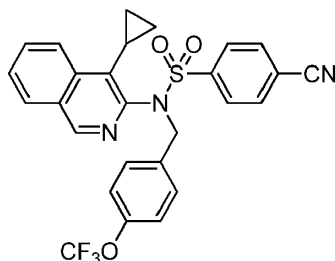
**(1) Síntesis de 4-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)bencenosulfonamida**

10 Una mezcla de 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina (635 mg, 3,45 mmoles), 4-clorosulfonilbenzonitrilo (1265 mg, 3,62 mmoles) y piridina (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y adicionalmente se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a continuación Al residuo se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, a continuación se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

15

(hexano:acetato de etilo = 80:20 → 40:60) para proporcionar 4-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)bencenosulfonamida (279 mg, 23%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.  
APCI-MS m/z: 350 [M+H]<sup>+</sup>.

5 **(2) Síntesis de 4-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida**

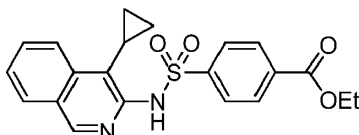


10 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) (275 mg, 0,787 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se añadieron bromuro de 4-trifluorometoxibencilo (189 µl, 1,18 mmoles) y carbonato de potasio (326 mg, 2,36 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, a continuación la mezcla se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 75:25) para proporcionar 4-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (347 mg, 84%) en forma de un sólido incoloro.  
15 APCI-MS m/z: 524 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 2:**

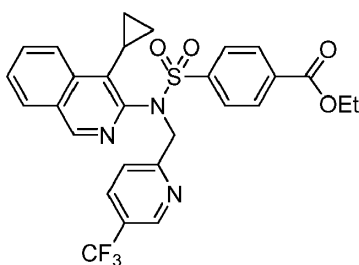
20 **Preparación de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il){[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}amino)sulfonyl]benzoato de etilo**

**(1) Síntesis de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl]benzoato de etilo**



25 Una mezcla de 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina (700 mg, 3,80 mmoles), éster etílico de ácido 4-clorosulfonylbenzoico (992 mg, 3,99 mmoles) y piridina (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y al residuo se le añadieron acetato de etilo y 0,5 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo obtenido se le añadió diisopropiléter, a continuación el sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl]benzoato de etilo (1286 mg, 85%) en forma de un sólido de color pardo.  
30 APCI-MS m/z: 397 [M+H]<sup>+</sup>.

35 **(2) Síntesis de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il){[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil}amino)sulfonyl]benzoato de etilo**



40 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) (888 mg, 2,24 mmoles), 2-hidroximetil-5-

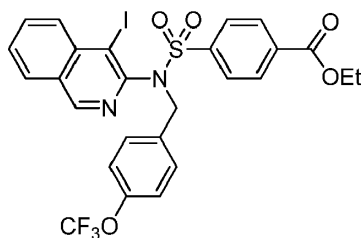
trifluorometilpiridina (515 mg, 2,91 mmoles) y trifenilfosfina (881 mg, 3,36 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se le añadió azodicarboxilato de dietilo (solución de 2,2 moles/L en tolueno, 1527  $\mu$ L, 3,36 mmoles) a 0°C, a continuación la temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 85:15  $\rightarrow$  65:35) para proporcionar 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)amino)sulfonil]benzoato de etilo (1144 mg, 92%) en forma de una sustancia viscosa de color blanco.

APCI-MS m/z: 556 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de Referencia 3:

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

##### (1) Síntesis de 4-(((4-yodoisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil]benzoato de etilo

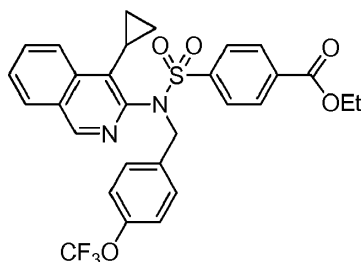


Una mezcla de 3-aminoisoquinolina (26.5 g, 0.175 mol) y éster etílico de ácido 4-clorosulfonilbenzoico (43.5 g, 0.175 mol) en piridina (530 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se añadió a agua (1,5 l) y el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar un sólido de color rosa (53,6 g).

El sólido obtenido se suspendió en ácido acético (55 mL) y N,N-dimetilformamida (330 mL), y se calentó a 50°C. A la mezcla de reacción se le añadió N-yodosuccinimida (37,2 g, 0,165 mol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y a continuación se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio para neutralizar la mezcla. El precipitado obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida para proporcionar un sólido de color blanco (43,4 g). La capa orgánica del producto filtrado se separó, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo, el sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar un sólido de color pardo pálido (25,7 g).

El sólido obtenido se combinó, se disolvió en N,N-dimetilformamida (590 mL), a continuación se añadieron bromuro de 4-trifluorometoxibencilo (44,0 g, 0,173 mol) y carbonato de potasio (29,8 g, 0,216 mol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió diisopropiléter, el sólido obtenido se recogió mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar 4-(((4-yodoisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil]benzoato de etilo (90.8 g, 78%) en forma de un sólido de color amarillo. APCI-MS m/z: 657 [M+H]<sup>+</sup>.

##### (2) Síntesis de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil]benzoato de etilo



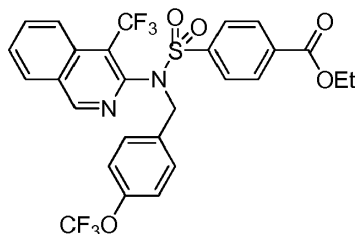
Bajo atmósfera de argón, el compuesto obtenido en el apartado (1) (40,0 g, 60,9 mmoles), ácido ciclopropilborónico (15,7 g, 183 mmoles), acetato de paladio (1,40 g, 6,11 mmoles), triciclohexilfosfina (3,42 g, 12,2 mmoles) y

tripotásico fosfato (45,3 g, 213 mmoles) en una solución mixta de tolueno (340 mL) y agua (17 mL) se agitaron a 100°C durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la materia insoluble se separó mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió diisopropiléter, y el sólido obtenido se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se disolvió en etanol y acetato de etilo por calentamiento, y se añadió carbón activo a la misma. El material insoluble se separó mediante filtración, y el producto filtrado se enfrió gradualmente a temperatura ambiente. El precipitado obtenido se recogió mediante filtración, se lavó con diisopropiléter y se secó a presión reducida para proporcionar 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (27,1 g, 77%) en forma de un sólido de color pardo pálido. Además, el producto filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 60:40) para proporcionar 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo (3,31 g, 10%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 571 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 4:

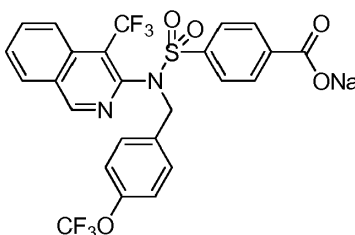
#### Preparación de 4-ciano-N-[4-(trifluorometoxi)encil]-N-[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]bencenosulfonamida

#### (1) Síntesis de 4-((4-(trifluorometoxi)encil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino)sulfonil)benzoato de etilo



Bajo atmósfera de argón, una mezcla de 4-((4-yodoisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)benzoato de etilo obtenida en el Ejemplo de Referencia 3-(1) (978 mg, 1,49 mmoles), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (2,86 g, 14,9 mmoles), yoduro de cobre (I) (2,84 g, 14,9 mmoles) y hexametilfosforotriamida (2,67 g, 14,9 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se agitó a 70°C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la materia insoluble se separó mediante filtración. La capa orgánica del producto filtrado se separó, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadieron acetato de etilo y hexano, a continuación el sólido obtenido se recogió mediante filtración, y se secó a presión reducida para proporcionar 4-((4-(trifluorometoxi)encil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino)sulfonil)benzoato de etilo (804 mg, 90%) en forma de un sólido de color blanco. APCI-MS m/z: 599 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (2) Síntesis de sodio 4-((4-(trifluorometoxi)encil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino)sulfonil)benzoato



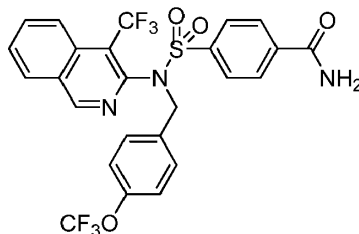
A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) (772 mg, 1,29 mmoles) en etanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 moles/L, 1,29 mL, 2,58 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se le añadió una solución acuosa al 10% de ácido cítrico para acidular la mezcla, y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (10 mL), a continuación se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (1 moles/L, 1,25 mL, 1,25 mmoles) y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadieron etanol y pentano, a continuación el sólido obtenido se

recogió mediante filtración, y se secó a presión reducida para proporcionar 4-((4-(trifluorometoxi)bencil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino)sulfonyl)benzoato de sodio (704 mg, 93%) en forma de un sólido de color blanco.

ESI-MS m/z: 569 [M-Na]<sup>+</sup>.

5

### (3) Síntesis de 4-((4-(trifluorometoxi)bencil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino)sulfonyl)benzamida



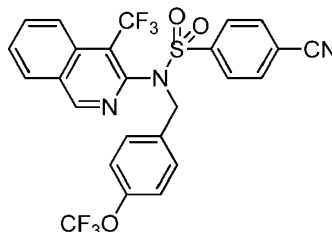
10 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) (500,0 mg, 0,844 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 mL) se le añadieron cloruro de oxalilo (147  $\mu$ L, 1,688 mmoles) y N,N-dimetilformamida (2 gotas), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cloruro de oxalilo adicional (73,5  $\mu$ L, 0,844 mmoles) a la misma, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió cloruro de oxalilo adicional (73,5  $\mu$ L, 0,844 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de amoníaco (10,0 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación se añadió agua a la misma y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se combinó y se secó, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 60:40  $\rightarrow$  0:100) para proporcionar 4-((4-(trifluorometoxi)bencil)[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]amino)sulfonyl)benzamida (386,0 mg, 80%) en forma de un sólido de color blanco.

15

20

APCI-MS m/z: 570 [M+H]<sup>+</sup>.

### (4) Síntesis de 4-ciano-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-N-[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]bencenosulfonamida



25

A una solución del compuesto obtenido en el apartado (3) (385,0 mg, 0,676 mmoles) en cloruro de metileno (3,4 mL) se le añadieron trietilamina (376,9  $\mu$ L, 2,704 mmoles) y anhídrido de ácido trifluoroacético (191,0  $\mu$ L, 1,352 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se combinó y se secó, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0  $\rightarrow$  70:30) para proporcionar 4-ciano-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]-N-[4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il]bencenosulfonamida (352,0 mg, 94%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. APCI-MS m/z: 552 [M+H]<sup>+</sup>.

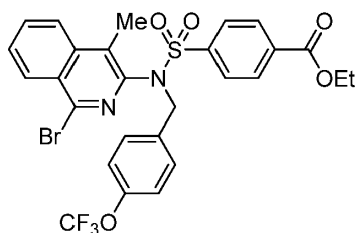
30

### 35 Ejemplo de Referencia 5:

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

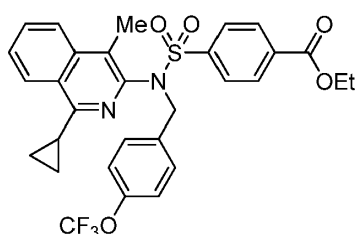
40

### (1) Síntesis de 4-(((1-bromo-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo



La 1-bromo-4-metilisoquinolin-3-amina, 4-clorosulfonylbenzoato de etilo y 1-(bromometil)-4-(trifluorometoxi)benceno se trataron de manera similar a los Ejemplos de Referencia 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) Síntesis de 4-(((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de etilo**

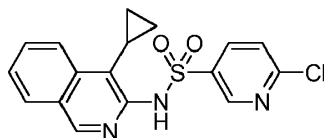


Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (1) (100 mg, 160 μmoles), sal de potasio de trifluoroborato de ciclopropilo (45,9 mg, 321 μmoles), acetato de paladio (3,7 mg, 16,0 μmoles), di(1-adamantil)butilfosfina (9,1 mg, 24,1 μmoles), y carbonato de cesio (105 mg, 321 μmoles) en agua (80 μL) y tolueno (802 μL) se calentó a reflujo durante 3 horas bajo atmósfera de argón. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de tierra de diatomeas y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1 → 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 pálido. APCI-MS m/z: 585 [M+H]<sup>+</sup>, RMN H<sup>1</sup> (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25-0,95 (4H, m), 1,37 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,38 (3H, s), 2,73-2,82 (1H, m), 4,40 (2H, q, J = 7,3 Hz), 4,46-5,12 (2H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,69-7,75 (1H, m), 7,77-7,84 (3H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,2 Hz).

**Ejemplo de Referencia 6:**

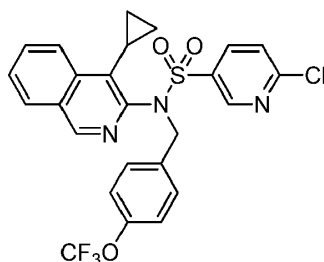
**Preparación de 6-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida**

**(1) Síntesis de 6-cloro-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)piridin-3-sulfonamida**



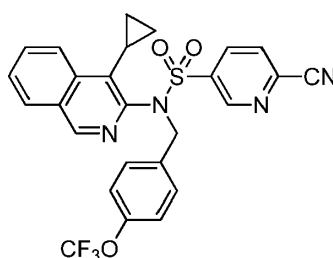
La 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina y 2-cloro-5-clorosulfonylpiridina se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1-(1) para proporcionar 6-cloro-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)piridin-3-sulfonamida. APCI-MS m/z: 360/362 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2) Síntesis de 6-cloro-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida**



5 El compuesto obtenido en el apartado (1) y bromuro de 4-trifluorometoxibencilo se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1-(2) para proporcionar 6-cloro-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida. APCI-MS m/z: 534/536 [M+H]<sup>+</sup>.

### (3) Síntesis de 6-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida

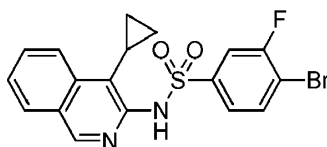


10 Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (2) (300 mg, 0,562 mmoles), cianuro de cinc (II) (63 mg, 0,537 mmoles) y tetrakistrifenilfosfinapaladio (0) (71,4 mg, 0,0618 mmoles) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se agitó a 175°C durante 5 minutos bajo atmósfera de argón y bajo irradiación de microondas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, y la mezcla se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua y solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El aceite de color pardo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 75:25) para proporcionar 6-ciano-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida (261 mg, 89%) en forma de un sólido incoloro. APCI-MS m/z: 525 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de Referencia 7:

25 **Preparación de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-fluorobenzoato de metilo**

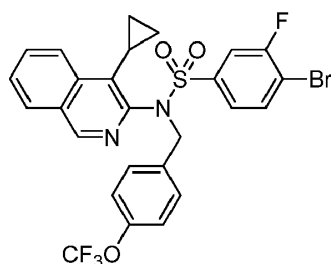
#### (1) Síntesis de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-fluorobencenosulfonamida



30 La 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina y cloruro de 4-bromo-3-fluorobencenosulfonilo se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1-(1) para proporcionar 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-fluorobencenosulfonamida. APCI-MS m/z: 421/423 [M+H]<sup>+</sup>.

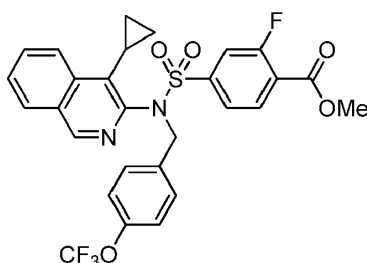
35 **(2) Síntesis de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida**





El compuesto obtenido en el apartado (1) y bromuro de 4-trifluorometoxibencil se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 1-(2) para proporcionar 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-fluoro-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida.  
APCI-MS m/z: 595/597 [M+H]<sup>+</sup>.

### (3) Síntesis de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-fluorobenzoato de metilo

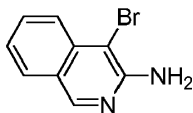


Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (2) (908 mg, 1,53 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfina (97,3 mg, 0,335 mmoles), trans-di(μ-acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)bencil]dipaladio (II) (157 mg, 0,167 mmoles), hexacarbonilmolibdeno (523 mg, 1,98 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (232 mg, 1,52 mmoles) en metanol (13,5 mL) y acetonitrilo (4,5 mL) se agitó a 140°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Después de enfriar, a la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 80:20) para proporcionar 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-fluorobenzoato de metilo (415 mg, 47%) en forma de un sólido incoloro.  
APCI-MS m/z: 575 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de Referencia 8:

#### Preparación de 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina

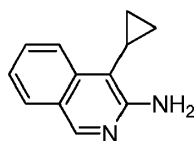
##### (1) Síntesis de 4-bromoisoquinolin-3-amina



A una solución de 3-aminoisoquinolina (4,00 g, 27,7 mmoles) en etanol (40 mL) y cloruro de metileno (80 mL) se añadió N-bromosuccinimida (5,18 g, 29,1 mmoles) en porciones divididas a 5°C, a continuación la mezcla se agitó a 5°C durante 2 horas y 20 minutos, y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo de color pardo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:50, hexano:acetato de etilo = 85:15 → 70:30, hexano:acetato de etilo = 90:10 → 75:25) para proporcionar 4-bromoisoquinolin-3-amina (4,65 g, 75%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

APCI-MS m/z: 223/225 [M+H]<sup>+</sup>.

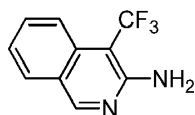
##### (2) Síntesis de 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina



Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (1) (5,74 g, 25,7 mmoles), ácido ciclopropilborónico (6,63 g, 77,2 mmoles), triciclohexilfosfina (1,44 g, 5,13 mmoles), acetato de paladio (II) (578 mg, 2,57 mmoles), y fosfato tripotásico (19,1 g, 90,0 mmoles) en tolueno (130 mL) y agua (6,5 mL) se agitó a 100°C durante 4 horas bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadieron agua y acetato de etilo, la materia insoluble se separó mediante filtración, y el producto filtrado se lavó con solución salina saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El aceite de color pardo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (hexano: cloroformo = 70:30 → 0:100). El sólido de color amarillo obtenido se suspendió en una mezcla disolvente de acetato de etilo y éter diisopropílico, se agitó y a continuación se recogió mediante filtración para proporcionar 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina (3,11 g, 66%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.  
APCI-MS m/z: 185 [M+H]<sup>+</sup>.

### 15 Ejemplo de Referencia 9:

#### Preparación de 4-(trifluorometil)isoquinolin-3-amina



Una mezcla de 1-trifluorometil-3,3-dimetil-1,2-benziodoxol (2,75 g, 8,32 mmoles), cloruro de tris(trimetilsilil)sililo (2,36 g, 8,32 mmoles) y 3-aminoisoquinolina (1,0 g, 6,94 mmoles) en acetonitrilo (35 mL) se agitó a 80°C durante 50 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2 → 80:20) para proporcionar 4-(trifluorometil)isoquinolin-3-amina (737 mg, 50%) en forma de un sólido de color amarillo.  
APCI-MS m/z: 213 [M+H]<sup>+</sup>.

### Ejemplo de Referencia 10:

30 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar al Ejemplo de Referencia 2 para proporcionar el siguiente compuesto de la Tabla 8.

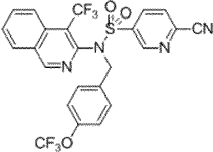
Tabla 8

Ejemplo de Referencia	Estructura	Datos físicos
10		APCI-MS m/z: 509 [M+H] <sup>+</sup>

### 35 Ejemplo de Referencia 11:

40 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar al Ejemplo de Referencia 3-(1), el Ejemplo de Referencia 4-(1) y el Ejemplo de Referencia 6 para proporcionar el siguiente compuesto de la Tabla 9.

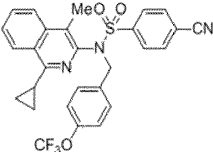
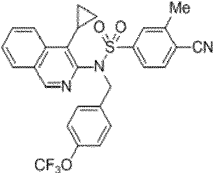
Tabla 9

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

**Ejemplos de referencia 12 y 13:**

5 Los compuestos de partida correspondientes se trataron de una manera similar a los Ejemplos de Referencia 4 (2), (3) y (4) para proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 10.

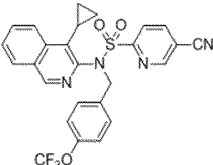
Tabla 10

Ejemplo de Referencia	Estructura	Datos físicos
12		APCI-MS m/z: 538 [M+H] <sup>+</sup>
13		APCI-MS m/z: 538 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplo de Referencia 14:**

10 El compuesto de partida correspondiente se trató de una manera similar al Ejemplo de Referencia 6 para proporcionar el siguiente compuesto de la Tabla 11.

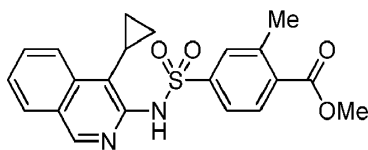
Tabla 11

Ejemplo de Referencia	Estructura	Datos físicos
14		APCI-MS m/z: 525 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplo de Referencia 15:**

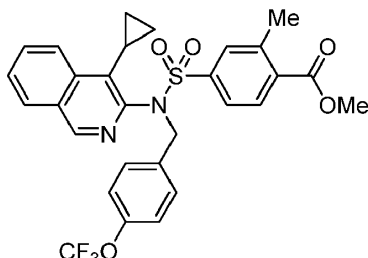
20 **Preparación de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoato de metilo**

**(1) Síntesis de 4-[[4-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino]sulfonil]-2-metilbenzoato de metilo**



5 A una solución de cloruro de 4-metoxicarbonil-3-metilbencenosulfonilo (405 mg, 1,63 mmoles) en piridina (5 mL) se  
 10 añadió 3-amino-4-ciclopropilisoquinolina (300 mg, 1,63 mmoles) a 5°C. La temperatura de reacción se elevó  
 gradualmente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se  
 concentró a presión reducida, se añadió tolueno a la misma para llevar a cabo la azeotropía, a continuación se  
 añadió acetato de etilo y la mezcla se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se  
 separó, se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de  
 magnesio, se filtró y el producto filtrado se concentró. El aceite de color rojo obtenido se purificó mediante  
 15 cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 85:15) para proporcionar 4-((4-  
 ciclopropilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl)-2-metilbenzoato de metilo (529 mg, 82%) en forma de un sólido de color  
 amarillo.  
 APCI-MS m/z: 397 [M+H]<sup>+</sup>.

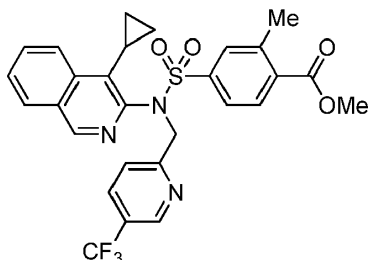
15 **(2) Síntesis de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-2-metilbenzoato de metilo**



20 A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) (306 mg, 0,927 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 mL)  
 se le añadieron carbonato de potasio (128 mg, 0,811 mmoles) y bromuro de 4-trifluorometoxibencilo (207 mg, 0,811  
 mmoles) a 5°C. La temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura  
 ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, la mezcla se vertió en solución  
 salina saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el  
 25 producto filtrado se concentró a presión reducida. El aceite amarillo obtenido se purificó mediante cromatografía en  
 columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 80:20) para proporcionar 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-  
 il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-2-metilbenzoato de metilo (417 mg, 95%) en forma de un sólido de color  
 blanco.  
 APCI-MS m/z: 571 [M+H]<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo de Referencia 16:**

**Preparación de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)amino)sulfonyl)-2-metilbenzoato de metilo**



35 A una solución de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino)sulfonyl)-2-metilbenzoato de metilo obtenido en el Ejemplo  
 de Referencia 15-(1) (100 mg, 0,252 mmoles), 2-hidroximetil-5-trifluorometilpiridina (53,6 mg, 0,303 mmoles) y  
 40 trifenilfosfina (99,2 mg, 0,378 mmoles) en tetrahidrofurano (3 mL) se le añadió dietilazodicarboxilato (solución 2,2  
 moles/L en tolueno, 172 µL, 0,378 mmoles) a 5°C. La temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla  
 de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión

reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 80:20) para proporcionar 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-ilo))([5-(trifluorometil)piridin-2-il]metil)amino)sulfonil]-2-metilbenzoato de metilo (110 mg, 78%) en forma de un sólido de color blanco. APCI-MS m/z: 556 [M+H]<sup>+</sup>.

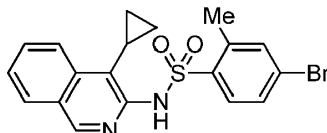
5

### Ejemplo de Referencia 17:

#### Preparación de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil]-3-metilbenzoato de metilo

10

##### (1) Síntesis de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-2-metilbencenosulfonamida



15

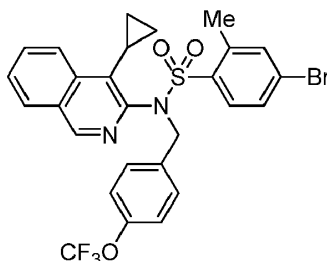
A una solución de 3-amino-4-ciclopropilisoquinolina (250 mg, 1,36 mmoles) en piridina (5 mL) se le añadió cloruro de 4-bromo-2-metilbencenosulfonilo (366 mg, 1,36 mmoles) a 5°C. La temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió tolueno a la misma para llevar a cabo la azeotropía, se añadió acetato de etilo y la mezcla se vertió en una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La capa orgánica se separó, se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el producto filtrado se concentró para proporcionar un producto bruto de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-2-metilbencenosulfonamida (515 mg) en forma de un sólido de color rojo. El resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

APCI-MS m/z: 417/419 [M+H]<sup>+</sup>.

25

##### (2) Síntesis de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-2-metil-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida



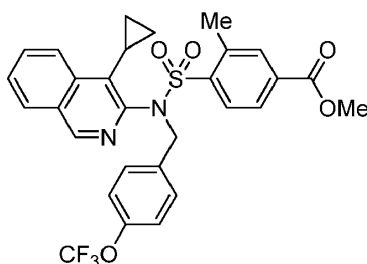
30

El producto bruto obtenido en el apartado (1) (400 mg) y bromuro de 4-trifluorometoxibencilo se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 15-(2) para proporcionar 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-2-metil-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida (443 mg, rendimiento para dos etapas: 71%) en forma de un sólido de color blanco.

35

APCI-MS m/z: 591/593 [M+H]<sup>+</sup>.

##### (3) Síntesis de metil 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil]-3-metilbenzoato

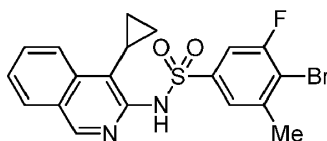


Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (2) (100 mg, 0,169 mmoles), tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfina (10,8 mg, 0,037 mmoles), *trans*-di( $\mu$ -acetato)bis[*o*-(*di*-*o*-toliilfosfino)encil]dipaladio (II) (17,4 mg, 0,019 mmoles), hexacarbonilmolibdeno (45,1 mg, 0,17 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (25,5  $\mu$ L, 0,17 mmoles) en metanol (3 mL) y acetonitrilo (1 mL) se agitó a 145°C durante 30 minutos bajo irradiación de microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró utilizando tierra de diatomeas, la tierra de diatomeas se lavó con metanol y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0  $\rightarrow$  80:20) para proporcionar 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-3-metilbenzoato de metilo (67,5 mg, 70%) en forma de un sólido de color blanco. APCI-MS *m/z*: 571 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 18:

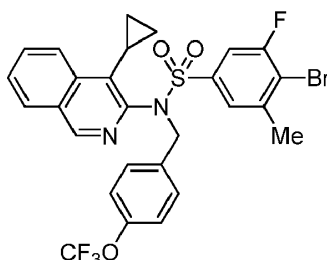
#### Preparación de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo

##### (1) Síntesis de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-fluoro-5-metilbencenosulfonamida



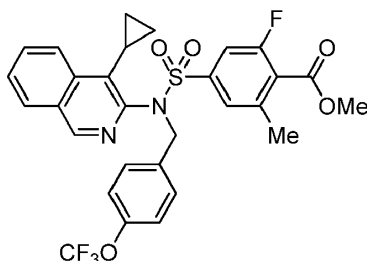
El cloruro de 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina y 4-bromo-3-fluoro-5-metilbencenosulfonilo se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 17-(1) para proporcionar 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-ilo)-3-fluoro-5-metilbencenosulfonamida. APCI-MS *m/z*: 435/437 [M+H]<sup>+</sup>.

##### (2) Síntesis de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-fluoro-5-metil-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida



El compuesto obtenido en el apartado (1) y bromuro de 4-trifluorometoxibencilo se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 15-(2) para proporcionar 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-fluoro-5-metil-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida. APCI-MS *m/z*: 609/611 [M+H]<sup>+</sup>.

##### (3) Síntesis de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo



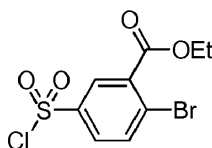
Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (2) (200 mg, 0,328 mmoles), acetato de paladio (9,0 mg, 0,040 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (38,8 mg, 0,0700 mmoles), trietilamina (92  $\mu$ L), 0,66 mmoles) y metanol

(534  $\mu$ L, 13,2 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,7 mL) se agitó a 80°C durante 17 horas bajo atmósfera de monóxido de carbono. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0  $\rightarrow$  80:20) para proporcionar 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-fluoro-6-metilbenzoato de metilo (49,0 mg, 20%) en forma de una sustancia viscosa incolora. APCI-MS m/z: 589 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo de Referencia 19:

#### Preparación de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-(metoximetil)benzoato de metilo

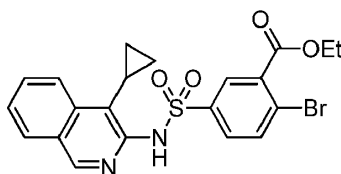
#### 15 (1) Síntesis de 2-bromo-5-(clorosulfonil)benzoato de etilo



Una mezcla de cloruro de 4-bromo-3-carboxibencensulfonilo (1,0 g, 3,34 mmoles) y cloruro de tionilo (10 mL) se agitó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió etanol (5 mL) enfriando con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0  $\rightarrow$  90:10) para proporcionar 2-bromo-5-(clorosulfonil)benzoato de etilo (871 mg, 80%) en forma de un líquido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  1,33 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,34 (2H, q, J = 7,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 8,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,1 Hz).

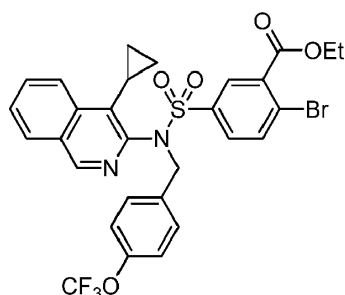
#### (2) Síntesis de 2-bromo-5-[[4-ciclopropilisoquinolin-3-il]amino]sulfonil]benzoato de etilo



A una solución del compuesto obtenido en el apartado (1) (711 mg, 2,17 mmoles) en piridina (10 mL) se le añadió 3-amino-4-ciclopropilisoquinolina (400 mg, 2,17 mmoles) enfriando con hielo. La temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, la mezcla se vertió en una solución acuosa al 10% de ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico al 10% y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El aceite de color rojo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5  $\rightarrow$  75:25) para proporcionar 2-bromo-5-[[4-ciclopropilisoquinolin-3-il]amino]sulfonil]benzoato de etilo (890 mg, 86%) en forma de un sólido de color amarillo. APCI-MS m/z: 475/477 [M+H]<sup>+</sup>.

#### (3) Síntesis de 2-bromo-5-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil]benzoato de etilo

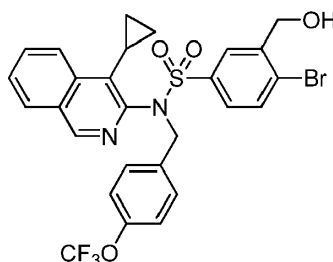
45



A una solución del compuesto obtenido en el apartado (2) (773 mg, 1,63 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se le añadieron carbonato de potasio (270 mg, 1,95 mmoles) y bromuro de 4-trifluorometoxibencilo (435 mg, 1,71 mmoles) enfriando con hielo. La temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, la mezcla se vertió en solución salina saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 84:16) para proporcionar 2-bromo-5-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonylbenzoate de etilo (976 mg, 92%) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS m/z: 649/651 [M+H]<sup>+</sup>.

**(4) Síntesis de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-(hidroximetil)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida**

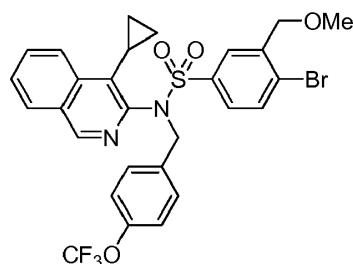


A una solución del compuesto obtenido en el apartado (3) (168 mg, 0,258 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución de 1 mol/L en cloruro de metileno, 1,0 mL, 1,0 mmoles) a -70°C. La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 3 horas, y se añadió hidruro de diisobutilaluminio adicional (solución de 1 mol/L en cloruro de metileno, 1,3 mL, 1,3 mmoles) gota a gota a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a -70°C durante 1 hora, a continuación la temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a -70°C, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 1 mol/L en cloruro de metileno, 3,0 mL, 3,0 mmoles) gota a gota a la misma temperatura, y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió metanol a -70°C, la mezcla se calentó a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la misma y la mezcla se vertió en una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, a continuación se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El aceite amarillo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 75:25) para proporcionar 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-(hidroximetil)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida (127 mg, 81%) en forma de un sólido de color blanco.

APCI-MS m/z: 607/609 [M+H]<sup>+</sup>.

**(5) Síntesis de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3-(metoximetil)-N-[4-(trifluorometoxi)encil]bencenosulfonamida**

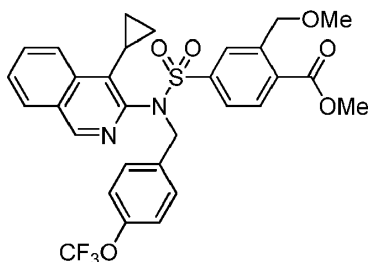




A una solución del compuesto obtenido en el apartado (4) (120 mg, 0,198 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 9,5 mg, 0,237 mmoles) enfriando con hielo, y la mezcla se agitó durante 20 minutos enfriando con hielo. Se añadió a esto yoduro de metilo (25  $\mu$ L, 0,395 mmoles), la temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, la mezcla se vertió en solución salina saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El aceite de color amarillo pálido obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0  $\rightarrow$  80:20) para proporcionar 4-bromo-N-(4-(trifluorometoxi)benzil]bencenosulfonamida (119 mg, 96%) en forma de un aceite incoloro.

APCI-MS m/z: 620/622 [M+H]<sup>+</sup>.

15 **(6) Síntesis de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)benzil]amino)sulfonil)-2-(metoximetil)benzoato de metilo**



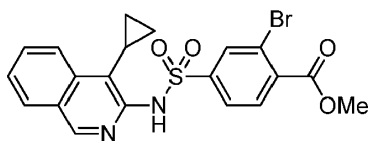
Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (5) (116 mg, 0,187 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfina (11,9 mg, 0,041 mmoles), trans-di( $\mu$ -acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)]benzil]dipaladio (II) (19,3 mg, 0,021 mmoles), hexacarbonilmolibdeno (49,8 mg, 0,19 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (28,2  $\mu$ L, 0,19 mmoles) en metanol (3 mL) y acetonitrilo (1 mL) se agitó a 150°C durante 40 minutos bajo irradiación de microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró utilizando tierra de diatomeas, y la tierra de diatomeas se lavó con metanol. El producto filtrado se concentró a presión reducida, el sólido gomoso de color pardo obtenido se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 mL), carbonato de potasio (13 mg, 0,09 mmoles) y yoduro de metilo (5,8  $\mu$ L, 0,1 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo, la mezcla se vertió en solución salina saturada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El aceite de color pardo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 75:25) para proporcionar 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)benzil]amino)sulfonil) de metilo)-2-(metoximetil)benzoato (44 mg, 39%) en forma de un aceite incoloro.

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

35 **Ejemplo de Referencia 20:**

**Preparación de 2-ciclopropil-4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)benzil]amino)sulfonil)benzoato de metilo**

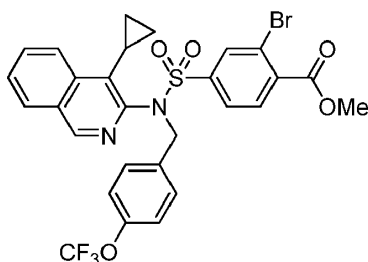
40 **(1) Síntesis de 2-bromo-4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino)sulfonil)benzoato de metilo**



El cloruro de 4-ciclopropilisoquinolin-3-amina y 3-bromo-4-metoxicarbonilbencenosulfonyl se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 15-(1) para proporcionar 2-bromo-4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)amino)sulfonylbenzoato de metilo.

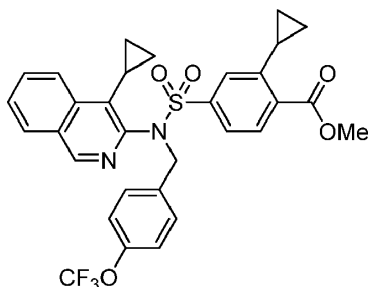
APCI-MS m/z: 461/463 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2) Síntesis 2-bromo-4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonylbenzoato de metilo**



El compuesto obtenido en el apartado (1) y bromuro de 4-trifluorometoxibencil se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 15-(2) para proporcionar 2-bromo-4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonylbenzoato de metilo. APCI-MS m/z: 635/637 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3) Síntesis de 2-ciclopropil-4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonylbenzoato de metilo**



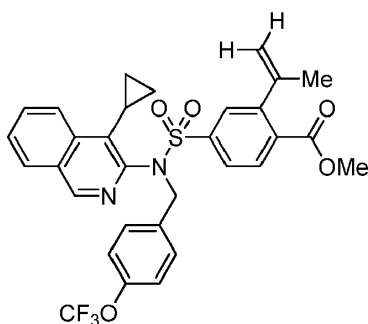
Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (2) (71,0 mg, 0,112 mmoles), ácido ciclopropilborónico (28,8 mg, 0,335 mmoles), triciclohexilfosfina (6,3 mg, 0,022 mmoles), fosfato tripotásico (83,0 mg, 0,391 mmoles) y acetato de paladio (2,5 mg, 0,011 mmoles) en tolueno (1,4 mL) y agua (0,1 mL) se agitó a 100°C durante 3 horas en atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó y se secó, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 80:20) para proporcionar 2-ciclopropil-4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonylbenzoato de metilo (53,0 mg, 79%) en forma de una sustancia viscosa de color blanco.

APCI-MS m/z: 597 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 21:**

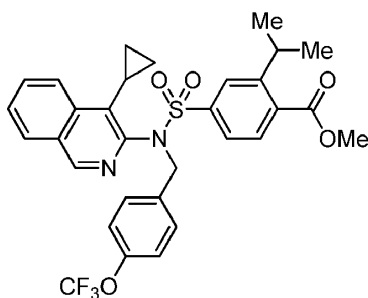
**Preparación de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl-2-isopropilbenzoato de metilo**

**(1) Síntesis de 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl-2-isopropenilbenzoato de metilo**



5 El 2-bromo-4-(((4-ciclopropilisquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 20-(2) y el éster de pinacol del ácido isopropenilborónico se trataron de manera similar al Ejemplo de Referencia 20-(3) para proporcionar 4-(((4-ciclopropilisquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)-2-isopropenilbenzoato de metilo. APCI-MS m/z: 597 [M+H]<sup>+</sup>.

10 **(2) Síntesis de 4-(((4-ciclopropilisquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)-2-isopropilbenzoato de metilo**



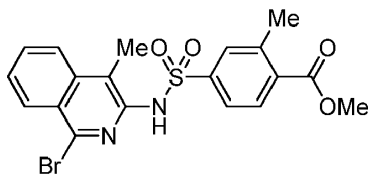
15 Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (1) (57,0 mg, 0,096 mmoles) y paladio sobre carbono al 5% (17,0 mg) en metanol (1,1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas bajo una atmósfera de gas hidrógeno (0,1 MPa). La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 80:20) para proporcionar 4-(((4-ciclopropilisquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)-2-isopropilbenzoato de metilo (49,0 mg, 86%) en forma de una sustancia viscosa de color blanco.

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

**Ejemplo de Referencia 22:**

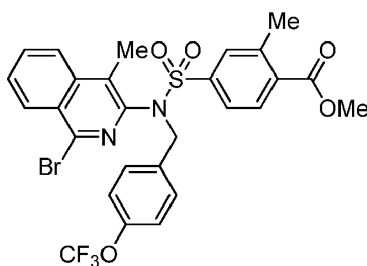
25 **Preparación de 4-(((1-ciclopropil-4-metilisquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonyl)-2-metilbenzoato de metilo**

**(1) Síntesis de 4-(((1-bromo-4-metilisquinolin-3-il)amino)sulfonyl)-2-metilbenzoato de metilo**

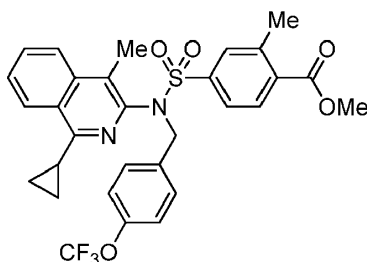


30 La 1-bromo-4-metilisquinolina-3-amina (300 mg, 1,27 mmoles) y cloruro de 4-metoxicarbonil-3-metilbencenosulfonilo se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 15-(1) para proporcionar 4-(((1-bromo-4-metilisquinolin-3-il)amino)sulfonyl)-2-metilbenzoato de metilo (460 mg, 81%) en forma de un sólido de color pardo pálido.

35 APCI-MS m/z: 449/451 [M+H]<sup>+</sup>.

**(2) Síntesis de 4-(((1-bromo-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoato de metilo**

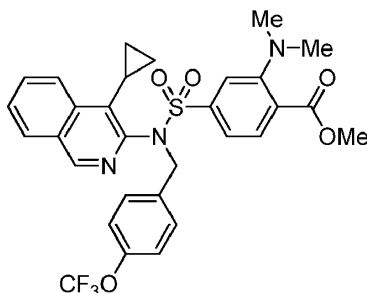
- 5 El compuesto obtenido en el apartado (1) (455 mg, 1,01 mmoles) y bromuro de 4-trifluorometoxibencilo se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 15-(2) para proporcionar 4-(((1-bromo-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoato de metilo (580 mg, 92%) en forma de una sustancia viscosa incolora.
- 10 APCI-MS m/z: 623/625 [M+H]<sup>+</sup>.

**(3) Síntesis de 4-(((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoato de metil**

- 15 Una mezcla del compuesto obtenido en el apartado (2) (575 mg, 0,922 mmoles), sal de potasio de trifluoroborato de ciclopropilo (273 mg, 1,84 mmoles), acetato de paladio (21 mg, 0,0922 mmoles), di(1-adamantil)butilfosfina (50 mg, 0,138 mmoles) y carbonato de cesio (600 mg, 1,84 mmoles) en agua (500 μL) y tolueno (5 mL) se calentó a reflujo durante 3 horas bajo atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 80:20) para proporcionar 4-(((1-ciclopropil-4-metilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoato de metilo (525 mg, 97%) en forma de una sustancia viscosa de color amarillo pálido.
- 25 APCI-MS m/z: 585 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ejemplo de Referencia 23:**

- 30 **Preparación de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-(dimetilamino)benzoato de metilo**

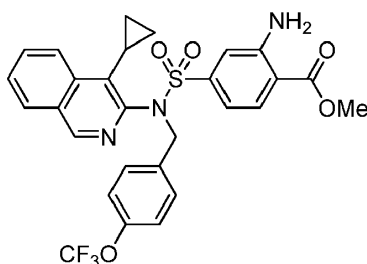


- 35 Una solución de 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonil)-2-fluorobenzoato de metilo obtenida en el Ejemplo de Referencia 7 (30,0 mg, 0,052 mmoles) y dimetilamina (solución de 2 moles/L en

tetrahidrofurano, 131  $\mu$ L, 0,261 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,2 mL) se agitó a 150°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con agua, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0  $\rightarrow$  70:30) para proporcionar 4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)-2-(dimetilamino)benzoato de metilo (15.1 mg, 48%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.  
APCI-MS m/z: 600 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 10 Ejemplo de Referencia 24:

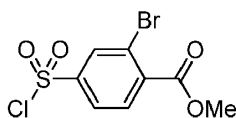
**Preparación de 2-amino-4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)benzoato de metilo**



Una mezcla de 2-bromo-4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)benzoato de metilo obtenido en el Ejemplo de Referencia 20-(2) (60,0 mg, 0,094 mmoles), cobre (12,0 mg, 0,188 mmoles), trimetilsililazida (25,1  $\mu$ L, 0,188 mmoles) y 2-aminoetanol (14,3  $\mu$ L, 0,236 mmoles) en N,N-dimetilacetamida (1,2 mL) se agitó a 95°C durante la noche bajo atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó dos veces con agua, se secó y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0  $\rightarrow$  70:30) para proporcionar 2-amino-4-(((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)encil]amino)sulfonyl)benzoato de metilo (23,0 mg, 43%) en forma de un sólido de color amarillo pálido.  
APCI-MS m/z: 572 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de Referencia 25:

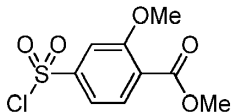
#### 30 Preparación de 2-bromo-4-(clorosulfonyl)benzoato de metilo



(1-A)

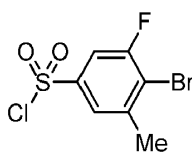
A una solución de cloruro de cobre (I) (76,8 mg, 0,737 mmoles) en agua (25 mL) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (4,2 mL) enfriando con hielo, a continuación la temperatura de reacción se elevó gradualmente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. (1-B)

A una solución de éster metílico de ácido 4-amino-2-bromobenzoico (1700 mg, 7,368 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (27 mL) y agua (102 mL) se le añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (567 mg, 8,104 mmoles) en agua (25 mL) a -5°C, y la mezcla se agitó a -5°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución preparada en (1-A) a -5°C, la temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El material viscoso obtenido se recogió mediante filtración, el material viscoso obtenido se disolvió en cloroformo, se secó y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0  $\rightarrow$  60:40) para proporcionar 2-bromo-4-(clorosulfonyl)benzoato de metilo (997 mg, 43%) en forma de un sólido naranja.  
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  3,86 (3H, s), 7,66 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 7,9 Hz), 7,76 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,5 Hz).

**Ejemplo de Referencia 26:****Preparación de 4-(clorosulfonyl)-2-metoxibenzoato de metilo**

5 El éster metílico del ácido 4-amino-2-metoxibenzoico se trató de manera similar al Ejemplo de Referencia 25 para proporcionar 4-(clorosulfonyl)-2-metoxibenzoato de metilo.  
 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3,78 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,23 (1H, dd,  $J = 1,2$  Hz, 7,9 Hz), 7,30 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz).

10

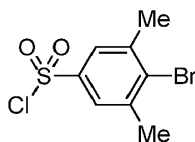
**Ejemplo de Referencia 27:****Preparación de cloruro de 4-bromo-3-fluoro-5-metilbencenosulfonilo**

15

La 4-bromo-3-fluoro-5-metilaniolina se trató de manera similar al Ejemplo de Referencia 25 para proporcionar cloruro de 4-bromo-3-fluoro-5-metilbencenosulfonilo.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,73 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 6,7, 2,1$  Hz, 1H), 2,57 (s, 3H).

20

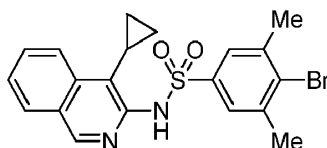
**Ejemplo de Referencia 28:****Preparación de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisquinolin-3-il)-3,5-dimetilbencenosulfonamida****(1) Síntesis de cloruro de 4-bromo-3,5-dimetilbencenosulfonilo**

(1-A)

30 A una solución de cloruro de cobre (I) (26,0 g, 0,250 mmoles) en agua (7,5 mL) se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,3 mL) enfriando con hielo, a continuación la temperatura de reacción se elevó gradualmente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. (1-B)

35 A una mezcla de 3,5-dimetil-4-bromoanilina (500 mg, 2.499 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (2,5 mL) y agua (0,5 mL) se le añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (193 mg, 2,749 mmoles) en agua (1,3 mL) a  $-5^\circ\text{C}$ . Después de agitar a  $-5^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, a la mezcla se añadió gota a gota una solución preparada en (1-A) a la misma temperatura. La temperatura de reacción se elevó gradualmente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con cloroformo, la capa orgánica se combinó, se secó y se concentró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto de cloruro de 4-bromo-3,5-dimetilbencenosulfonilo (375 mg). El resultante se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40

**(2) Síntesis de 4-bromo-N-(4-ciclopropilisquinolin-3-il)-3,5-dimetilbencenosulfonamida**

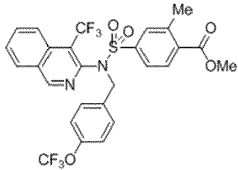
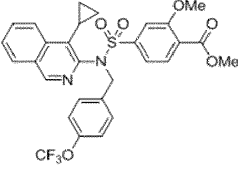
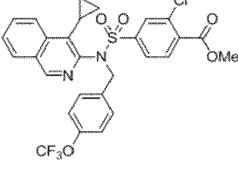
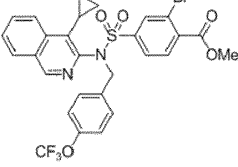
A una solución de 3-amino-4-ciclopropilisoquinolina (100 mg, 0,543 mmoles) en piridina (2,7 mL) se le añadió el producto bruto obtenido en el apartado (1-B) (154 mg) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió producto bruto adicional obtenido en el apartado (1-B) (215 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se añadió tolueno a la misma para llevar a cabo la azeotropía. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 70:30) para proporcionar 4-bromo-N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-3,5-dimetilbencenosulfonamida (61,0 mg, rendimiento para dos etapas: 6%) en forma de una sustancia viscosa amarillo.

APCI-MS m/z: 431/433 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplos de referencia 29 a 32:

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 15 para proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 12.

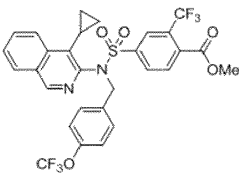
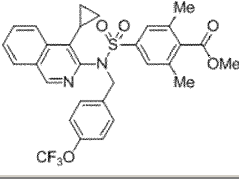
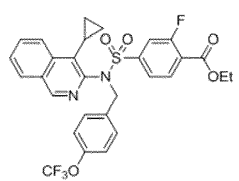
Tabla 12

Ejemplo de Referencia	Estructura	Datos físicos
29		APCI-MS m/z: 599 [M+H] <sup>+</sup>
30		APCI-MS m/z: 587 [M+H] <sup>+</sup>
31		APCI-MS m/z: 591/593 [M+H] <sup>+</sup>
32		APCI-MS m/z: 635/637 [M+H] <sup>+</sup>

#### Ejemplos de referencia 33 a 35:

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 17 y/o 18 para proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 13.

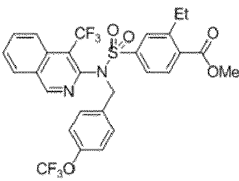
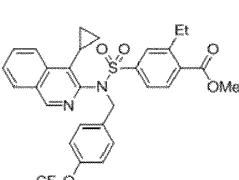
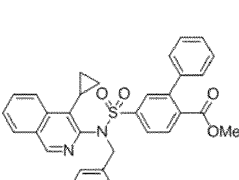
Tabla 13

Ejemplo de Referencia	Estructura	Datos físicos
33		APCI-MS m/z: 625 [M+H] <sup>+</sup>
34		APCI-MS m/z: 585 [M+H] <sup>+</sup>
35		APCI-MS m/z: 589 [M+H] <sup>+</sup>

**Ejemplos de referencia 36 a 38:**

- 5 Los compuestos de partida correspondientes se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 20 para proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 14.

Tabla 14

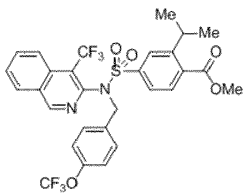
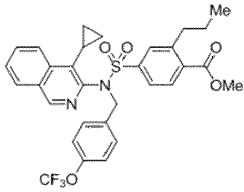
Ejemplo de Referencia	Estructura	Datos físicos
36		APCI-MS m/z: 613 [M+H] <sup>+</sup>
37		APCI-MS m/z: 585 [M+H] <sup>+</sup>
38		APCI-MS m/z: 633 [M+H] <sup>+</sup>

**10 Ejemplos de referencia 39 y 40:**

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 23 para

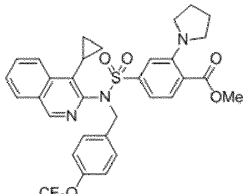
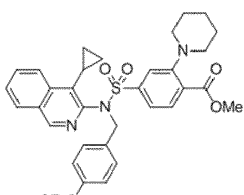
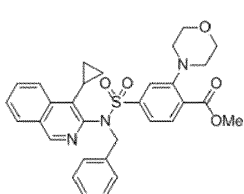


proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 15.

Ejemplo de Referencia	Estructura	Datos físicos
39		APCI-MS m/z: 626 [M+H] <sup>+</sup>
40		APCI-MS m/z: 599 [M+H] <sup>+</sup>

5 **Ejemplos de referencia 41 a 43:**

Los compuestos de partida correspondientes se trataron de una manera similar al Ejemplo de Referencia 23 para proporcionar los siguientes compuestos de la Tabla 16.

Ejemplo de Referencia	Estructura	Datos físicos
41		APCI-MS m/z: 626 [M+H] <sup>+</sup>
42		APCI-MS m/z: 640 [M+H] <sup>+</sup>
43		APCI-MS m/z: 642 [M+H] <sup>+</sup>

**Experimento farmacológico****1. Análisis de inhibición de TRPM8****5    Compuesto de ensayo:**

Los compuestos de los ejemplos anteriores se utilizaron en un análisis de inhibición de TRPM8.

**10    Método:**

La actividad funcional de un compuesto de ensayo se determinó midiendo el cambio en la concentración de calcio intracelular utilizando un colorante fluorescente sensible a calcio. El cambio en la señal fluorescente fue medido por la tecnología de obtención de imágenes celulares mediante el Sistema de Detección de Fármacos Funcionales de Hamamatsu Photonics (FDSS). El aumento en la concentración de calcio intracelular se detectó fácilmente después de la activación con mentol.

Se cultivaron en un matraz células HEK293 que expresan establemente TRPM8 humana. El día del ensayo, el medio de cultivo se retiró del matraz y las células se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se recogieron con PBS que contenía 2 mmoles/L de sal disódica de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA-2Na). Las células se incubaron a continuación con solución de análisis que contenía 3  $\mu$ moles/L de Fura-2AM y 0,01% de Pluronic F-127 durante 60 minutos. Posteriormente, se incubaron de 20.000 a 50.000 células por pocillo con un compuesto de ensayo (a concentraciones variables) en cada pocillo a 37°C durante 20 minutos. Se midió el cambio en la concentración de calcio intracelular provocada por 100  $\mu$ moles/L de mentol durante 2 minutos utilizando FDSS. La concentración inhibitoria del 50% (valor de  $CI_{50}$ ) se determinó a partir de estudios de concentración-respuesta de cuatro puntos. La curva de concentración-respuesta se generó utilizando el promedio de pocillos por cuadruplicado para cada punto de datos.

**25    Resultados:**

30    La siguiente tabla 17 muestra un valor de  $CI_{50}$  de cada compuesto de ensayo.

Tabla 17

Compuesto de Ensayo (Ejemplo Núm.)	Ensayo de Bloqueo de TRPM8 ( $CI_{50}$ /nmoles/L)
1	0,3
2	0,7
3	7,6
4	1,1
5	3,4
6	1,7
7	1,0
8	2,3
9	1,1
10	23,9
11	29,5
12	40,2
13	4,3
14	0,7
15	2,0
16	1,6
17	0,3
18	0,9

ES 2 664 977 T3

Compuesto de Ensayo (Ejemplo Núm.)	Ensayo de Bloqueo de TRPM8 (CI <sub>50</sub> /nmoles/L)
19	3,5
20	3,2
21	1,1
22	0,6
23	0,5
24	1,2
25	0,7
26	1,0
27	0,8
28	3,5
29	2,2
30	1,1
31	1,1
32	2,7
33	3,6
34	0,5
35	9,6
36	1,4
37	9,5
38	0,7
39	1,4
40	6,5
41	1,1
42	1,5
43	10,1
44	5,6
45	2,9
46	3,3
47	3,8
48	6,3
49	18,1
50	11,7
51	10,9
52	1,0
53	3,0
54	2,1
55	13,6
56	6,6

Compuesto de Ensayo (Ejemplo Núm.)	Ensayo de Bloqueo de TRPM8 (CI <sub>50</sub> /nmoles/L)
57	2,5
58	4,6
59	10,3
60	19,6

## 2. Análisis de antagonismo de TRPM8 in vivo en rata

### **Compuesto de ensayo:**

5

Los compuestos de los Ejemplos anteriores se utilizaron en un análisis de antagonismo de TRPM8 en rata.

### **Método:**

10 La actividad antagónica in vivo del compuesto de ensayo se evaluó en el modelo de sacudidas de perro mojado (WDS) en ratas. Una rata presenta un comportamiento de sacudida en respuesta a mentol, un agonista de TRPM8. El pretratamiento de una rata con un antagonista de TRPM8 antes de la administración de mentol inhibe el comportamiento de sacudidas observado.

15 Para evaluar la actividad de un antagonista de TRPM8 para inhibir el comportamiento de sacudimiento inducido por mentol en una rata macho Sprague Dawley (SD), se administró cada compuesto de ensayo (3 mg/kg, administración oral, una solución en metilcelulosa al 0,5%; N = 3-4/grupo) 1, 2 o 4 horas antes de la sensibilización con mentol (50 mg/kg, administración intraperitoneal, en hidroxistearato de Macrogol 15 al 10%/solución salina fisiológica). Se contaron las WDS espontáneas durante 5 minutos después de la dosificación de mentol. La inhibición del comportamiento de WDS espontáneas con respecto al pretratamiento del vehículo se expresa como el porcentaje de inhibición (%), calculado de la siguiente manera:

20 
$$\% \text{ de Inhibición} = [1 - (\text{recuento de WDS en el grupo tratado con un compuesto de ensayo} / \text{recuento de WDS en el grupo tratado con vehículo})] \times 100.$$

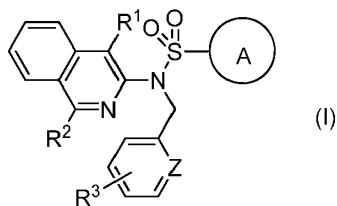
25

### **Aplicabilidad industrial**

30 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención es útil para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades que implican TRPM8 (p.ej., un dolor crónico tal como dolor neuropático (preferiblemente, dolor neuropático causado por alodinia fría o neuropatía diabética)).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



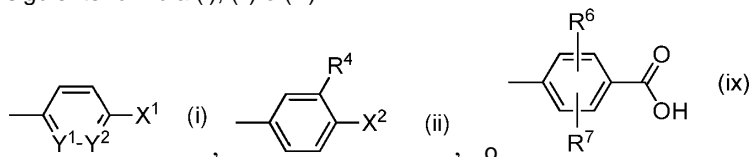
donde R<sup>1</sup> es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halógeno, oxo e hidroxilo iguales o diferentes, o cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 y halógeno iguales o diferentes,  
 R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 y halógeno iguales o diferentes,  
 R<sup>3</sup> es

alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7 (en el que la cicloalquilo C3-C7 y halogenocicloalquilo C3-C7 puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C1-C6 y halogenoalquilo C1-C6), alquil(C1-C6)oxi, halogenoalcoxi C1-C6, fenilo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno (en el que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C6 y halógeno), halógeno, oxo e hidroxilo iguales o diferentes,

o es  
 alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7 (en el que el cicloalquilo C3-C7 y halogenocicloalquilo C3-C7 pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C1-C6 y halogenoalquilo C1-C6), alcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C6, fenilo, un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno, un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de oxígeno, átomos de azufre y átomos de nitrógeno (en el que el fenilo, el grupo heterocíclico aromático y el grupo heterocíclico no aromático pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 grupos seleccionados cada uno independientemente entre alquilo C1-C6 y halogenoalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halogenocicloalcoxi C3-C7 y halógeno), halógeno e hidroxilo iguales o diferentes,

Z es CH o N,

El anillo A tiene la siguiente fórmula (i), (ii) o (ix):



R<sup>4</sup> es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halógeno, oxo e hidroxilo iguales o diferentes,

R<sup>6</sup> es alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halógeno, oxo e hidroxilo iguales o diferentes,

cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6 y halógeno iguales o diferentes,

alcoxi C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7 y halógeno iguales o diferentes,

alquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C1-C6, cicloalquilo C3-C7 y halógeno iguales o diferentes,

dialquil(C1-C6)amino opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C1-C6, cicloalcoxi C3-C7, y halógeno iguales o diferentes,

un grupo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C6 y halógeno iguales o diferentes,

fenilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, cicloalquilo C3-C7, halogenocicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halogenoalcoxi C1-C6 y halógeno iguales o diferentes, o halógeno,

$R^7$  es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con uno o más cicloalquilo C3-C7, alcoxi C1-C6, halógeno, oxo e hidroxil iguales o diferentes, o halógeno,

$X^1$  y  $X^2$  son cada uno independientemente tetrazolilo, tetrazolinonilo, triazolilo opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C6 y halogenoalquilo C1-C6, triazolinonilo, oxadiazolonilo, alcanoil(C2-C7)aminometilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos iguales o diferentes, o alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)sulfonilaminometilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos iguales o diferentes, o

$R^4$  y  $X^2$  se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar indazolinonilo o benzisoxazonilo, y

$Y^1$  e  $Y^2$  son ambos CH, o uno de  $Y^1$  e  $Y^2$  es CH, y el otro es N,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

$R^1$  es alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, o cicloalquilo C3-C7, y  $R^2$  es un átomo de hidrógeno o cicloalquilo C3-C7,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde  $R^3$  es halogenoalquilo C1-C6 o halogenoalcoxi C1-C6, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

$R^4$  es alquilo C1-C6, y

$X^1$  y  $X^2$  son cada uno independientemente tetrazolilo, tetrazolinonilo, triazolilo, alquil(C1-C6)triazolilo, halogenoalquil(C1-C6)triazolilo, triazolinonilo, oxadiazolonilo, alcanoil(C2-C7)aminometilo, alquil(C1-C6)sulfonilaminometilo, o halogenoalquil(C1-C6)sulfonilaminometilo, o

$R^4$  y  $X^2$  se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar indazolinonilo o benzisoxazonilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde

El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

$R^4$  es alquilo C1-C6, y

$X^1$  y  $X^2$  son cada uno independientemente tetrazolilo, tetrazolinonilo, triazolilo, alquil(C1-C6)triazolilo, halogenoalquil(C1-C6)triazolilo, triazolinonilo u oxadiazolonilo, o

$R^4$  y  $X^2$  se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar indazolinonilo o benzisoxazonilo,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

$R^1$  es alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, o cicloalquilo C3-C7,

$R^2$  es un átomo de hidrógeno o cicloalquilo C3-C7,

$R^3$  es halogenoalquilo C1-C6 o halogenoalcoxi C1-C6,

El anillo A tiene la fórmula (i) o (ii),

R<sup>4</sup> es alquilo C1-C6, y  
 X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente tetrazolilo, tetrazolinonilo, triazolilo, alquil(C1-C6)triazolilo, halogenoalquil(C1-C6)triazolilo, triazolinonilo, oxadiazolonilo, alcanoil(C2-C7)aminometilo, alquil(C1-C6)sulfonilaminometilo, o halogenoalquil(C1-C6)sulfonilaminometilo, o  
 R<sup>4</sup> y X<sup>2</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar indazolinonilo o benzisoxazonilo,

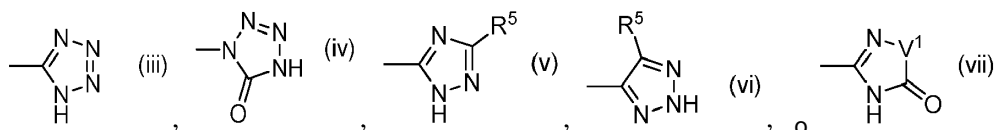
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

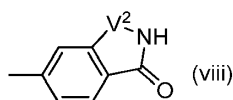
R<sup>4</sup> es alquilo C1-C6, y

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente la siguiente fórmula (iii), (iv), (v), (vi) o (vii):



donde R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno, alquilo C1-C6 o halogenoalquilo C1-C6 y V<sup>1</sup> es NH u O, o

R<sup>4</sup> y X<sup>2</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar la siguiente fórmula (viii):



en donde V<sup>2</sup> es NH u O,

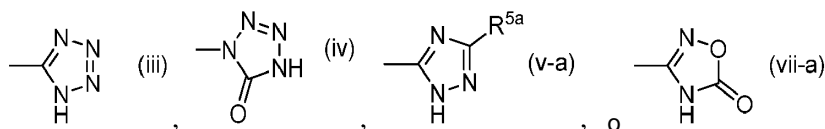
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde

El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

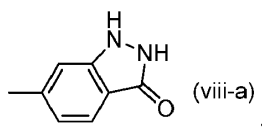
R<sup>4</sup> es alquilo C1-C6,

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente la siguiente fórmula (iii), (iv), (v-a) o (vii-a):



donde R<sup>5a</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C6, o

R<sup>4</sup> y X<sup>2</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar la siguiente fórmula (viii-a):



Y<sup>1</sup> es CH, y  
 Y<sup>2</sup> es CH o N,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

R<sup>1</sup> es ciclopropilo,

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno,

R<sup>3</sup> es fluoroalquilo C1-C6 o fluoroalcoxi C1-C6, y

El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

R<sup>1</sup> es trifluorometilo,  
R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno,

R<sup>3</sup> es fluoroalcoxi C1-C6,

10 Z es CH, y

El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde

R<sup>1</sup> es metilo,

R<sup>2</sup> es ciclopropilo,

R<sup>3</sup> es fluoroalcoxi C1-C6,

20 Z es CH, y

El anillo A tiene la fórmula (i) o la fórmula (ii),

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R<sup>1</sup> es alquilo C1-C6, halogenoalquilo C1-C6, o cicloalquilo C3-C7,

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno o cicloalquilo C3-C7,

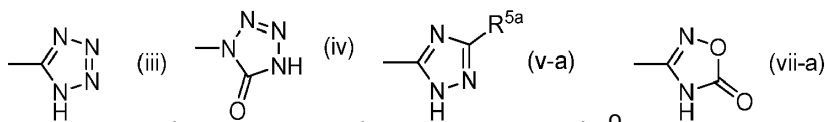
R<sup>3</sup> es halogenoalquilo C1-C6 o halogenoalcoxi C1-C6,

30 Z es CH o N,

El anillo A tiene la fórmula (i) o (ii),

R<sup>4</sup> es alquilo C1-C6,

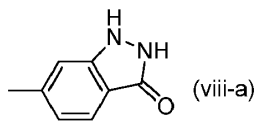
X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son cada uno independientemente la siguiente fórmula (iii), (iv), (v-a) o (vii-a):



donde R<sup>5a</sup> es un átomo de hidrógeno o alquilo C1-C6, o

R<sup>4</sup> y X<sup>2</sup> se combinan entre sí en sus extremos junto con el benceno adyacente para formar la fórmula (viii-a):

40



Y<sup>1</sup> es CH, y

Y<sup>2</sup> es CH o N, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

45

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde

R<sup>1</sup> es halogenoalquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C7,

R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno,

50 R<sup>3</sup> es halogenoalcoxi C1-C6,

El anillo A tiene la fórmula (i),

X<sup>1</sup> es la fórmula (iv), (v-a) o (vii-a), y

Z es CH,

55

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.



14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

- 5 N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-4-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]bencenosulfonamida;  
 N-(4-ciclopropilisoquinolin-3-il)-6-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida;  
 N-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-6-(1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida;  
 N-(4-(trifluorometil)isoquinolin-3-il)-6-(3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-N-[4-(trifluorometoxi)bencil]piridin-3-sulfonamida;  
 10 ácido 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-metilbenzoico; y  
 ácido 4-((4-ciclopropilisoquinolin-3-il)[4-(trifluorometoxi)bencil]amino)sulfonil)-2-(dimetilamino)benzoico,

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como ingrediente activo.

16. El uso del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento.