

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 790**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75	(2006.01) A61K 31/381	(2006.01)
C07D 215/38	(2006.01) A61K 31/47	(2006.01)
C07D 333/66	(2006.01) A61K 31/4965	(2006.01)
C07D 333/68	(2006.01) A61K 31/50	(2006.01)
C07D 237/20	(2006.01) A61K 31/505	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01) C07D 401/04	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01) A61K 31/44	(2006.01)
C07D 241/20	(2006.01) C07D 403/04	(2006.01)
C07D 277/46	(2006.01) C07D 417/04	(2006.01)
C07D 213/40	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2014** **PCT/EP2014/051481**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.07.2014** **WO14114779**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2014** **E 14702497 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019** **EP 2948147**

54 Título: **Ácidos ftalámicos N-sustituidos-5 sustituidos como inhibidores de la sortilina**

30 Prioridad:

28.01.2013 DK 201300053
28.01.2013 US 201361757271 P
11.03.2013 DK 201300132
12.03.2013 US 201361776876 P
06.09.2013 DK 201300508
06.09.2013 US 201361874430 P
09.09.2013 US 201361875158 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2019

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (100.0%)
Ottiliavej 9
Valby, DK

72 Inventor/es:

MALTAS, PHILIP JAMES;
WATSON, STEPHEN;
LANGGÅRD, MORTEN y
DAVID, LAURENT

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 719 790 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

Ácidos ftalámicos N-sustituidos-5 sustituidos como inhibidores de la sortilina

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos ácidos ftalámicos N-sustituidos-5 sustituidos que son inhibidores del receptor de sortilina y, por lo tanto, son útiles en terapia y a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

La sortilina (llamada también NTR-3 o GP95) es un receptor de membrana de tipo I que pertenece a la familia del dominio Vps10p (proteína 10 de selección de proteínas vacuolares) de receptores de selección (Willnow et al, Nat Rev Neurosci, 12: 899-909 (2008)) que comprende también SorLA, SorCS1, SorCS2 y SorCS3. La familia Vps10p comparte el dominio extracelular Vps10p de aproximadamente 700 aminoácidos, originalmente identificado como un receptor de selección en *Saccharomyces cerevisiae*, el cual en la sortilina abarca toda la parte extracelular que forma el llamado propulsor beta de 10 láminas, cuya estructura ha sido publicada (Quistgaard et al, Nat Struct Mol Biol, 1: 96-8 (2009)). La sortilina se expresa ampliamente en el sistema nervioso central y periférico en las neuronas, así como en otros tejidos y células incluyendo el hígado, el corazón, los testículos, el útero, el riñón, el músculo esquelético, las células T, las células B y las células NK (Petersen et al., J. Biol. Chem., 272: 3599-3605 (1997); Herman-Borgmeyer et al., Mol. Brain Res., 65: 216-219 (1999)). Herda et al, Immunity, 37(5): 854-66 (2012)). Sólo una pequeña fracción de la proteína se expresa en la superficie celular, mientras que un estimado del 90 % se localiza intracelularmente, aunque la distribución de la sortilina puede estar regulada por las interacciones de los ligandos.

Se ha demostrado que la sortilina media en los efectos pro-apoptóticos de las pro-neurotrofinas, incluyendo pro-NGF, proNT3 y pro-BDNF las cuales, a través de la unión a un complejo de sortilina-P75, inducen la degeneración y la muerte celular en modelos celulares y animales de una serie de trastornos neurodegenerativos (Nykjaer et al, Nature, 427 (6977): 843-8 (2004)). Además, la sortilina media en el tráfico y en la selección de los receptores de neurotrofinas y también es un regulador de la secreción de proBDNF (Evans et al, J Biol Chem, 86 (34): 29556-67 (2011)). Por ello, la sortilina se considera un regulador clave del equilibrio entre los efectos generalmente opuestos de las neurotrofinas maduras y las pro-formas de neurotrofinas. Se ha sugerido tomar como diana la apoptosis mediada por la sortilina-P75 como un mecanismo protector en los trastornos neurodegenerativos basado en estudios en modelos celulares y animales relacionados con afecciones neurodegenerativas agudas y crónicas. Específicamente, se ha sugerido que la sortilina tiene efectos beneficiosos en el dolor ya que se ha encontrado que los ratones knockout con sortilina están protegidos en un modelo de dolor por lesión del nervio preservado (Nykjaer et al, WO 2009/155932 A2).

Además de las pro-neurotrofinas, se han identificado varios coparticipes de unión para la sortilina. Se ha demostrado que la sortilina es un receptor para el neuropéptido neurotensina (Mazella et al, J Biol Chem., 273 (41): 26273-6 (1998)), y más recientemente también que funciona como un receptor para la progranulina (PGRN) (Hu et al, Neuron, 68 (4): 654-67, (2010), Carrasquillo et al., Am J Hum Genet, 87 (6): 890-7 (2010)). Los sitios de unión de neurotensina y progranulina han sido caracterizados y se ha demostrado que se localizan en los mismos aminoácidos (Hu et al, Neuron, 68 (4): 654-67, (2010), Quistgaard et al., Nat Struct Mol Biol, 1: 96-8 (2009), Zheng et al, PLoS One. 2011; 6 (6): e21023 (2011), mientras que se ha sugerido que el sitio de unión de la pro-neurotrofina se localiza en un sitio separado del sitio de unión de la neurotensina (Serup Andersen et al, J Biol Chem. 285 (16): 12210 -22 (2010)) aunque la unión de la pro-neurotrofina es inhibida por la neurotensina en pruebas funcionales.

Recientemente, se ha demostrado que la sortilina media en el aclaramiento de la PGRN mediante la unión seguida por la captación y distribución celular a los lisosomas. La PGRN tiene propiedades neurotróficas y ha sido ligada a la degeneración lobular frontotemporal (FTLD), un trastorno neurodegenerativo caracterizado por inclusiones positivas para la proteína TAR de unión al RNA proteína 43 de unión al DNA (TDP-43). En un subconjunto de pacientes con FTLD, la expresión de PGRN disminuye debido a las mutaciones en el gen GRN. En ratones knockout con sortilina, se ha publicado que aumentaban los niveles de PGRN y se ha encontrado que la deficiencia de sortilina en ratones PGRN +/- aumenta la PGRN hasta al menos el nivel de WT (tipo natural). Por lo tanto, se ha sugerido tomar como diana la sortilina para aliviar o normalizar los niveles de expresión de PGRN para detener o retardar la neurodegeneración en FTLD (Prudencio et al, Proc Natl Acad Sci USA. 109 (52): 21510-5 (2012)). Un cribado amplio de genoma asociado a un SNP cerca del locus del gen SORT1 con niveles de expresión de PGRN y además un estudio de alteración de la expresión y el corte y empalme después de reducir la TDP-43 en el cerebro de ratón por medio de oligonucleótidos antisentido han identificado a la sortilina como uno de los diferentes genes empalmados alternativamente que sugiere un papel para la sortilina en la patología de ALS y TSDP-43 (Polymenidou et al, Nat Neurosci. 14 (4): 459-68 (2011), Carrasquillo et al., Am J Hum Genet.; 87 (6): 890-7 (2010)).

Además de la patología de TDP-43, se han atribuido otras funciones a la PGRN, incluidas en la inflamación y reparación de tejidos. Se ha publicado que la PGRN se une a los receptores de TNF (factor de necrosis tumoral) con alta afinidad (Tang et al, Science, 332 (6028): 478-84 (2011)), modulando de este modo la unión de TNF-alfa y mostrando un efecto proinflamatorio en modelos de ratón de artritis reumatoide. Por lo tanto, se ha sugerido que la selección de sortilina como diana ejerce efectos antiinflamatorios al inhibir el aclaramiento de la PGRN (Nykjaer and

Willnow, Trends Neurosci., 35 (4): 261-70 (2012))

La sortilina se expresa en células inmunitarias y ha sido implicada en trastornos inflamatorios ya que se ha publicado recientemente que la pérdida de sortilina reduce la liberación de IFN-gamma de las células T CTL y TH1 y de las células NK. Se ha sugerido que la sortilina modula las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas mediante la regulación de la secreción de IFN-gamma y que la sortilina puede ser una diana (Herda et al, Immunity, 37 (5): 854-66 (2012)) en la enfermedad inflamatoria del intestino y otros trastornos inflamatorios dependientes de IFN gamma.

Se han descrito una serie de otros copartícipes de unión con la sortilina. Se demostró que el factor de crecimiento CNTF (factor neurotrófico ciliar) se une a la sortilina con alta afinidad y es depurado por captación celular (Larsen et al, Mol Cell Biol. (17): 4175-87 (2010)), por lo que la señalización es modulada por la sortilina a través del complejo de receptor GP103/LIFRbeta, presumiblemente a través de una interacción directa con LIFRbeta. Se observó un efecto similar para las citocinas relacionadas CT-1, LIF, OSM e IL-6. Por lo tanto, se ha sugerido que la sortilina facilita la señalización dependiente de LIFRbeta de tal modo que la modulación de la sortilina puede ser beneficiosa en trastornos en los que el CNTF y las citocinas relacionadas son importantes. Se ha publicado también que la sortilina media en la internalización del receptor opioide kappa (Liu-Chen, 2012, poster, reunión anual de la Society for Neuroscience, 2012) y se ha publicado que un péptido, espadina, que se escinde de la pro-sortilina, se une a los canales de potasio TREK-1 (Mazella et al, PLoS Biol. 8 (4): e1000355, (2010)).

Además, la sortilina es un constituyente principal de las vesículas que contienen transportadores de glucosa 4 (Morris et al, J Biol Chem. 273 (6): 3582-7 (1998)) y se cree que está implicada como una proteína adaptadora cargo en la formación de las vesículas intracelulares sensibles a la insulina de la red trans-Golgi (Bogan et al, Curr Opin Cell Biol. (4): 506-12 (2010)). Intracelularmente, la sortilina interactúa con la apolipoproteína B100 (apoB100, Kjolby et al, Cell Metab, 12 (3): 213-23 (2010)). Recientemente, se ha publicado que la interacción de sortilina-apoB100 era estimulada por la insulina (Chamberlain, Biochem Biophys Res Commun. S0006-291X (12) 02182-1 (2012) publicación electrónica antes de la impresión). La sortilina también está implicada en el tráfico de prosaposina, esfingomielinasa ácida y catepsina H y D a los lisosomas. Se ha publicado recientemente que la sortilina se une a la APOE (apolipoproteína E), un factor de riesgo importante en la enfermedad de Alzheimer, así como a la APP (proteína precursora amiloidea) soluble en las neuronas primarias del hipocampo (Carlo et al, J Neurosci, 33 (1): 358-70 (2013); Gustafsen et al, J Neurosci, 33 (1): 64-71 (2013)).

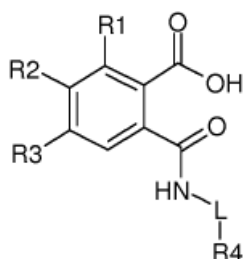
Los polimorfismos genéticos en el cromosoma 1p13 han ligado Sort1 con el metabolismo del colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL) y con el riesgo de infarto de miocardio o enfermedad coronaria arterial en pacientes humanos (Linsel-Nitschke et al, Atherosclerosis, 208 (1): 183-9 (2010), Musunuru et al, Nature, 466 (7307): 714-9 (2010)). En un estudio, se encontró que el aumento de la expresión de sortilina asociado con el polimorfismo rs599839 está correlacionado con niveles más bajos de colesterol-LDL en plasma y con la disminución del riesgo de enfermedad coronaria arterial (Linsel-Nitschke et al, Atherosclerosis., 208 (1): 183 -9 (2010)). Sin embargo, otros estudios dieron a entender que la ausencia de sortilina produjo una disminución de los niveles de colesterol en plasma y una disminución de la formación de placa en la aorta en ratones deficientes para el receptor de LDL (Kjolby et al, Cell Metab, 12 (3): 213-23 (2010)). Por lo tanto, el mecanismo que vincula la sortilina con el metabolismo de las LDL y el efecto neto de la alteración de la expresión de la sortilina aún es un tema de debate (Dubé et al, Bioessays., 33 (6): 430-7 (2011), Strong et al, Curr Atheroscler Rep., 14 (3): 211-8 (2012)) aunque hay acuerdo en que la sortilina se asocia con los niveles de colesterol/LDL circulante y que la modulación de la función de la sortilina puede representar una estrategia para reducir los niveles de LDL circulante y aliviar el riesgo cardiovascular. El documento WO 01/81345 describe derivados de ácido ftalámico para uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas tales como la demencia de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.

Debido a los estudios que asocian la función de la sortilina con la enfermedad y la unión de la sortilina con diversas proteínas implicadas en patologías en el sistema nervioso central así como en el periférico, la sortilina puede representar un objetivo terapéutico atractivo. Sin embargo, aunque ha sido identificado el sitio de unión de los ligandos de sortilina neurotensina y progranulina, hasta la fecha no se ha descrito ningún modulador específico de molécula pequeña de la función de la sortilina.

La presente invención tiene como objetivo proporcionar compuestos que son inhibidores de la sortilina y, como tales, útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la sortilina.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente ciertos compuestos que son inhibidores de la sortilina. Por consiguiente, en una realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula A, que sigue



[A]

en donde

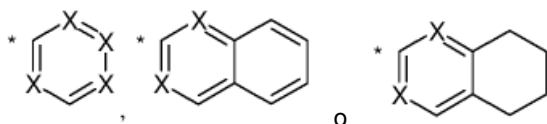
R1 representa H o F,

R2 representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆ halogenado,

5 R3 representa halógeno, H, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ halogenado,

L es un enlace directo o representa CH₂,

R4 representa



* indica el punto de unión.

10 opcionalmente está sustituido con C≡N, 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alquilos halogenados, 1 o 2 alcoxi C₁-C₃ o 1 o 2 halógenos, en donde X indica C o N y N está presente en 1 o 2 posiciones.

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula A anterior y sales farmacéuticamente aceptables del mismo junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula A anterior y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en terapia.

20 En una realización, la invención proporciona compuestos de la anterior fórmula A y sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de las neuronas motoras, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación o aterosclerosis.

En una realización, la invención se refiere al uso de un compuesto de la anterior fórmula A y sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de las neuronas motoras, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación o aterosclerosis.

25 En una realización, la invención se refiere a un compuesto para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de las neuronas motoras, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación o aterosclerosis, comprendiendo el método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la anterior fórmula A y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo a un paciente que lo necesite.

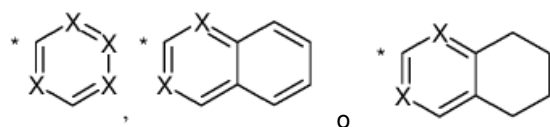
30 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1, muestra que la adición de neurotensina (NT) o el compuesto del Ejemplo 1 en presencia de PGRN bloquea la interacción con la sortilina, como se ve en la figura por el aumento en los niveles de PGRN.

La Figura 2, muestra que la adición de neurotensina o el compuesto del Ejemplo 1 bloquea la unión o endocitosis de PGRN a las células que expresan la sortilina.

35 Descripción detallada de la invención

En realizaciones adicionales, dicho grupo R4 de la fórmula A anterior se puede seleccionar del grupo que comprende

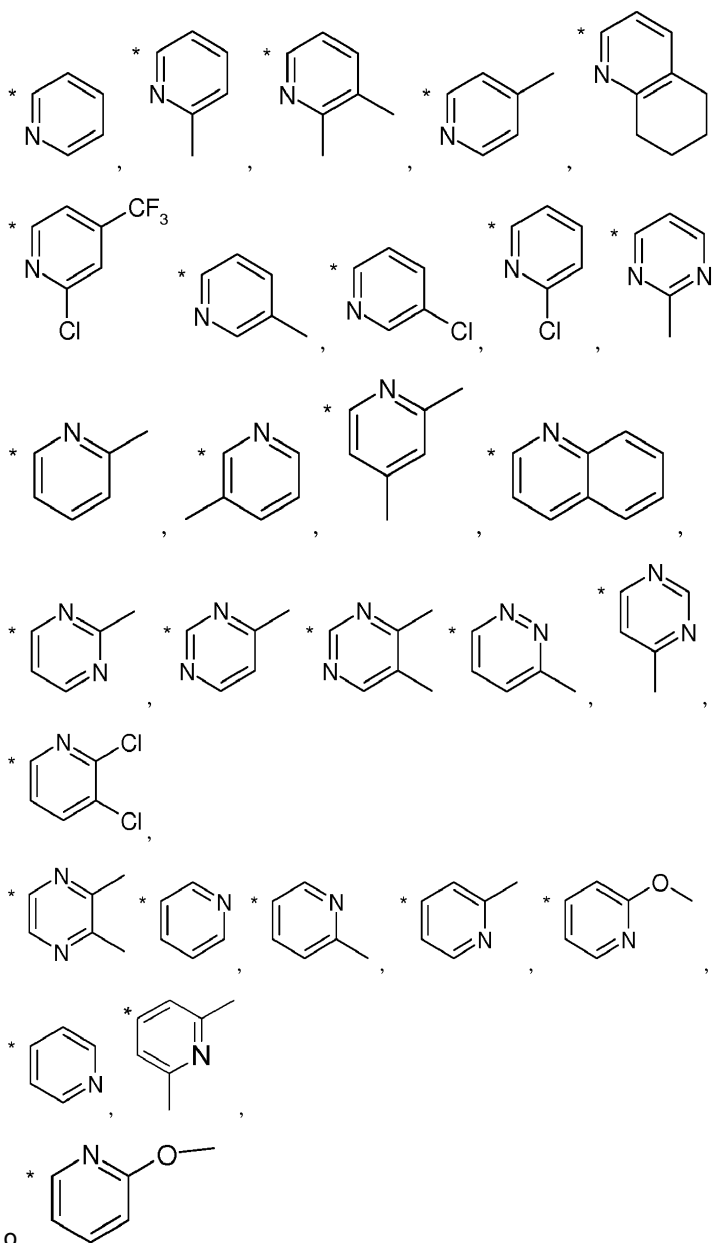


* indica el punto de unión.

- 5 cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con $C\equiv N$, 1 o 2 alquilo C_1-C_3 , 1 o 2 alquilo halogenados, 1 o 2 alcoxi C_1-C_3 o 1 o 2 halógenos, en donde X indica C o N y N está presente en 1 o 2 posiciones.

En otra realización más, el alquilo C_1-C_6 halogenado en R2 y R3 de la fórmula A puede ser cada uno independientemente CF_3 . En otra realización, R2 puede ser Cl, Br o CF_3 y R3 puede ser H o Cl.

- 10 Todavía en otras realizaciones adicionales, el compuesto según la fórmula A anterior puede tener un grupo R4 seleccionado del grupo que comprende



* indica el punto de unión

cuyos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos con C≡N, 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alquilos halogenados, 1 o 2 alcoxi C₁-C₃ o 1 o 2 halógenos.

En una realización específica, el compuesto según la fórmula A se puede seleccionar del grupo que comprende,

ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

5 ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-metil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-cloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 4,5-dicloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-ftalámico

10 ácido N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

ácido N-(4-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

ácido N-(2-metil-piridin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico

ácido 4,5-dicloro-N-(4-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 4,5-dicloro-N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico

15 ácido 4,5-dicloro-N-(2-metil-piridin-4-il)-ftalámico

ácido 4,5-dicloro-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

ácido 5-cloro-6-fluoro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 4,5-dimetil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

20 ácido 2-((4-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

ácido 2-((5,6-dimetilpirazin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

ácido 5-bromo-N-(5-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(5-cloro-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-piridin-2-il-ftalámico

25 ácido 5-bromo-N-(6-cloro-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(4-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(2-metil-piridin-4-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-piridin-3-il)-ftalámico

30 ácido 5-bromo-N-(3-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(4-metil-tiazol-2-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-quinolin-2-il-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(5,6-dicloro-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-3-il)-ftalámico

35 ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridazin-3-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-4-il)-ftalámico

ácido N-(2-metoxi-piridin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico

ácido N-(6-metoxi-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

ácido N-piridin-2-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico

5 ácido N-piridin-4-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico

ácido N-piridin-3-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico

ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-propil-ftalámico

ácido N5-isopropenil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

ácido N5-isopropil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

10 ácido 2-((2-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

ácido 2-((4,5-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

ácido 2-((5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

ácido 2-((6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico

ácido 2-((5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)carbamoil)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico

15 ácido 2-((5,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico

ácido 2-((2-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico

ácido 2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

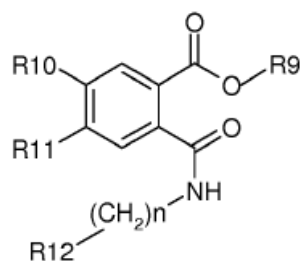
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Los compuestos mencionados anteriormente pueden estar en una composición como único ingrediente activo o en combinación con otros ingredientes activos. Adicionalmente, pueden estar en la composición uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

En ciertos aspectos, la invención se refiere también a profármacos de la fórmula A, y por lo tanto al uso de ciertos compuestos como productos en terapia, que son compuestos de la fórmula C descritos a continuación.

25 Por "profármaco" se entiende un medicamento que se administra inicialmente al cuerpo en una forma inactiva o no totalmente activa, que llega a convertirse en su forma activa a través de los procesos metabólicos normales del cuerpo.

En un aspecto adicional más, la invención se refiere a un profármaco según la fórmula C y al uso de estos compuestos en terapia:



en donde

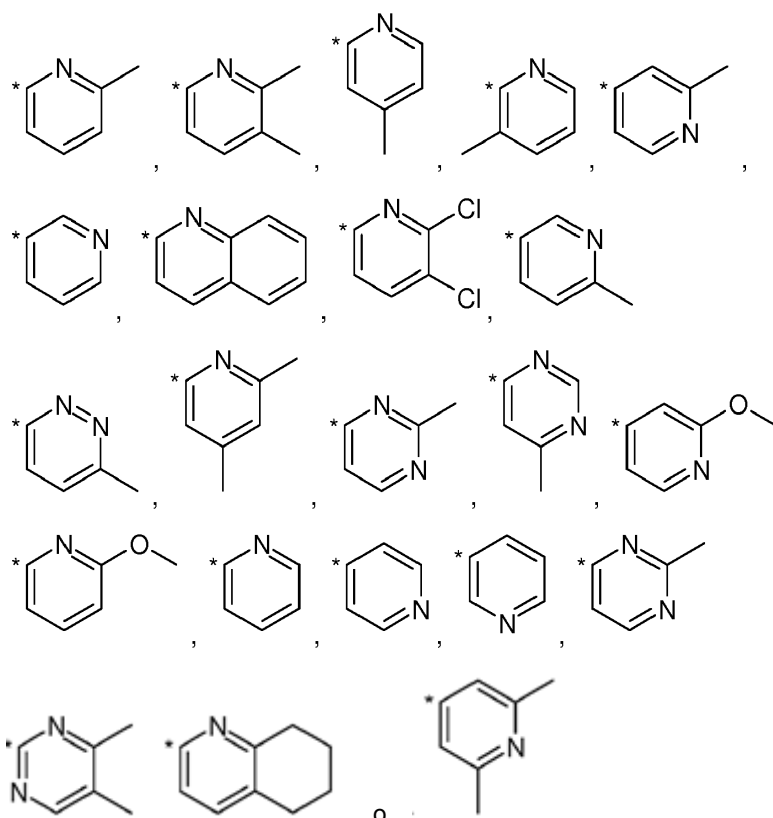
30 R9 representa alquilo C₁-C₆

R10 representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆ halogenado,

R11 representa halógeno, H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ halogenado,

n es 0 o 1,

R12 representa



5

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, R9 representa alquilo C₁-C₄.

En otra realización, los profármacos según la fórmula C puede tener R10 que representa CH₃, CHCH₂, Br, Cl, C≡N o CF₃ y R7 que representa H, CF₃ o Cl.

10 En una realización específica, el profármaco según la fórmula C se puede seleccionar del grupo que comprende

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(5-metil-piridin-2-il)-ftalámico

15 éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(2-metil-piridin-4-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-piridin-3-il-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(3-metil-piridin-2-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(4-metil-tiazol-2-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-quinolin-2-il-ftalámico

20 éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(5,6-dicloro-piridin-2-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-3-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridazin-3-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

25 éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(6-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido N-(2-metoxi-piridin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido N-(6-metoxi-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido N-piridin-2-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido N-piridin-4-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico

5 éster *terc*-butílico del ácido N-piridin-3-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico

No aplicable - no es un profármaco

éster *terc*-butílico del ácido 5-isopropenil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-propil-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido N-(2-metil-pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico

10 éster *terc*-butílico del ácido N-(4,5-dimetil-pirimidin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido N-(5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 5-isopropil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 4,5-dicloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

15 éster isopropílico del ácido 4,5-dicloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

éster metílico del ácido 4,5-dicloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

éster isopropílico del ácido 4,5-dicloro-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

éster etílico del ácido 4,5-dicloro-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

éster metílico del ácido N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-4,5-bis-trifluorometil-ftalámico

20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Se prevé que los profármacos de la fórmula C se puedan administrar en formulaciones farmacéuticas junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. El uso de estos profármacos está previsto para las mismas afecciones médicas que los compuestos de la fórmula A.

25 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se pretende que todos los isómeros ópticos (es decir, enantiómeros o diastereoisómeros) tales como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y cualquier mezcla de los mismos, incluidas las mezclas racémicas, es decir, una mezcla de los estereoisómeros, estén incluidos dentro del alcance de la invención.

30 En este contexto, se entiende que cuando se especifica la forma de los diastereoisómeros, el compuesto está en exceso enantiomérico, por ejemplo, esencialmente en forma pura. Por consiguiente, una realización de la invención se refiere a un compuesto de la invención que tiene un exceso enantiomérico de al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 96 %, preferiblemente al menos el 98 %.

35 Las formas racémicas se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sus sales diastereoisómeras con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto de amina ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en los antípodas ópticos se basa en la cromatografía sobre una matriz ópticamente activa. Los compuestos de la presente invención también se pueden resolver mediante la formación de derivados diastereoisómeros. Se pueden usar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen aquellos expuestos por J. Jaques, A. Collet and S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981). Los compuestos ópticamente activos se pueden preparar también a partir de materiales de partida ópticamente activos.

40 Además, cuando está presente en la molécula un doble enlace o un sistema de anillo total o parcialmente saturado, se pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que todos los isómeros geométricos tales como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de los mismos estén incluidos dentro del alcance de la invención. Del mismo modo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se pretende que estos se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que todas las formas tautoméricas que pueden formar los compuestos estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

5 En el presente contexto, las "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, sales de metales farmacéuticamente aceptables, sales de amonio y de amonio alquilado. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos.

Los ejemplos de sales metálicas incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Los ejemplos de sales de amonio y de amonio alquilado incluyen sales de amonio, de metilo, dimetilo, trimetilo, etilo, hidroxietilo, dietilo, n-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, tetrametilamonio y similares.

10 En el presente contexto, "alquilo" y "alquenilo" significan un hidrocarburo saturado lineal o ramificado. El término "alquenilo" incluye radicales que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En particular, alquilo C_{1-6} o alquenilo C_{2-6} pretenden indicar un hidrocarburo que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono o 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, respectivamente, e igualmente, alquilo C_{1-3} o alquenilo C_{2-3} pretenden indicar un hidrocarburo que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono o 2 o 3 átomos de carbono, respectivamente.

15 Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo y similares. El grupo "alquilo" puede estar sustituido con uno o más, tal como 1, 2 o 3, halógenos, constituyendo así un alquilo halogenado tal como fluoroetilo, trifluorometilo o trifluoroetilo.

20 El término "alcoxi" como se usa en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo, en donde alquilo se define como anteriormente. En particular, se pretende que alcoxi C_{1-3} indique un hidrocarburo que tiene 1, 2 o 3 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi.

En el presente contexto, "halógeno" indica los miembros del grupo 7º principal de la tabla periódica de los elementos, tal como fluoro, cloro, bromo y yodo.

Por "heteroátomo" se entiende que significa azufre, oxígeno o nitrógeno.

25 El término "aromático" se refiere a un resto cíclico o policíclico que tiene un sistema de electrones $(4n + 2)\pi$ conjugado insaturado (donde n es un número entero positivo), a veces denominado sistema de electrones π deslocalizados.

El término "heterocíclico", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a anillos aromáticos o no aromáticos saturados o insaturados que contienen de 5 a 6 átomos en el anillo, donde 1 o 2 de los átomos en el anillo son heteroátomos.

30 El término "heteroaromático" como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un anillo aromático que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo, donde 1 o 2 de los átomos en el anillo son heteroátomos.

35 El término "anillo heterocíclico bicíclico" se refiere a 2 anillos cíclicos fusionados en donde cada uno puede ser saturado o insaturado para formar un "anillo heterocíclico bicíclico" de un total de 8-10 miembros. Este anillo heterocíclico bicíclico puede tener 1 o 2 heteroátomos en uno o ambos anillos. En una realización, el anillo bicíclico constituye un anillo heteroaromático fusionado con un anillo carbocíclico saturado o insaturado (es decir, un anillo cíclico en el que todos los miembros del anillo son átomos de carbono) o un anillo heterocíclico.

Los términos "sustituyentes" o "sustituidos" como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a grupos que se pueden usar para reemplazar el hidrógeno. La molécula sustituida puede ser sustituida adicionalmente en algunas realizaciones de la invención.

40 En el presente contexto, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto pretende indicar una cantidad suficiente para curar, aliviar o detener parcialmente las manifestaciones clínicas de una enfermedad dada y sus complicaciones en una intervención terapéutica que comprende la administración de dicho compuesto. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como "cantidad terapéuticamente eficaz". Las cantidades eficaces para cada propósito dependerán de la gravedad de la enfermedad o lesión, así como del peso y el estado general del
45 sujeto. Se puede entender que la determinación de una dosis apropiada se puede lograr utilizando experimentación de rutina, por ejemplo, construyendo una matriz de valores y ensayando diferentes puntos de la matriz, lo que se encuentra dentro de las habilidades normales de un médico capacitado.

50 En el presente contexto, el término "tratamiento" y "tratar" significa el control y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad. El término pretende incluir el espectro completo de tratamientos para una enfermedad dada que sufre el paciente, tal como la administración de un compuesto activo para aliviar los síntomas o complicaciones, retrasar la progresión de la enfermedad, aliviar o paliar los síntomas y complicaciones, y/o para curar o eliminar la enfermedad. El paciente a tratar es preferiblemente un mamífero, en particular un ser humano. En el presente contexto, "enfermedad" se puede usar como sinónimo de trastorno, afección, mal funcionamiento, disfunción y similares.

Como se ha establecido anteriormente, los inhibidores de la sortilina se pueden usar en el tratamiento de enfermedad neurodegenerativa, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de las neuronas motoras, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación o aterosclerosis.

5 Por lo tanto, los compuestos descritos en la fórmula A, los compuestos de la fórmula C como profármacos o la composición que comprende dichos compuestos se pueden usar en un método para el tratamiento seleccionado del grupo que comprende la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ictus, lesión cerebral traumática, degeneración de la retina, degeneración de fotorreceptores inducida por la luz, epilepsia, trastorno bipolar, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), degeneración lobular frontotemporal (FTLD), atrofia muscular espinal, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor agudo y crónico, prevención y tratamiento del dolor establecido, dolor neuropático, dolor
10 lumbar, dolor postoperatorio, dolor inflamatorio, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple y aterosclerosis.

En una realización, el compuesto de la presente invención se administra en una cantidad de aproximadamente 0,001 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día. En particular, las dosis diarias pueden estar en el intervalo de 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día.
15 Las dosis exactas dependerán de la frecuencia y modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del sujeto a tratar, la naturaleza y la gravedad de la afección a tratar, de cualquier enfermedad concomitante que se deba tratar, del efecto deseado del tratamiento y de otros factores conocidos por los expertos en la técnica.

Una dosis oral típica para adultos estará en el intervalo de 1-1000 mg/día de un compuesto de la presente invención, tal como 1-500 mg/día.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos como un compuesto puro o en combinación con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocido según técnicas convencionales tales como las descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 Edition, PA, 2005. En el presente contexto, "excipiente",
25 "vehículo", "diluyente", "adyuvante" y similares se utilizan como sinónimos y se pretende que signifiquen lo mismo.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administración por cualquier vía adecuada, tal como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se podrá apreciar que la vía preferida dependerá de la condición general y de la edad del sujeto a
30 tratar, de la naturaleza de la afección a tratar y del ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas farmacéuticas sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, comprimidos para chupar, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, se pueden preparar con recubrimientos.

35 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables, acuosas y no acuosas, estériles, así como polvos estériles para ser reconstituídos en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de su uso.

40 Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

De forma conveniente, los compuestos de la invención se administran en una forma farmacéutica unitaria que contiene dichos compuestos en una cantidad de aproximadamente 0,1 a 500 mg, tal como 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg o 250 mg de un compuesto de la presente invención.

45 Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones del compuesto de la invención en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o cacahuete. Dichas soluciones acuosas deben ser tamponadas adecuadamente, si es necesario, y el diluyente líquido se debe convertir primero en isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están fácilmente disponibles por métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

50 Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o agentes de carga sólidos inertes, solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de celulosa y alquilo inferior. Ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. Las composiciones farmacéuticas
55 formadas combinando el compuesto de la invención y los vehículos farmacéuticamente aceptables se administran entonces fácilmente en una variedad de formas farmacéuticas adecuadas para las vías de administración descritas.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que pueden incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles por vía oral pueden estar en forma de polvo o gránulos, de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o de una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

Si se utiliza un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede ser un comprimido, por ejemplo, colocado en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellet o en forma de una pastilla o comprimido para chupar. La cantidad de vehículo sólido puede variar, pero generalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.

Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril, tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Los comprimidos se pueden preparar mezclando el ingrediente activo con adyuvantes y/o diluyentes ordinarios, seguido por la compresión de la mezcla en una máquina de comprimir convencional. Los ejemplos de adyuvantes o diluyentes comprenden: almidón de maíz, almidón de patata, talco, estearato de magnesio, gelatina, lactosa, gomas y similares. Se puede usar cualquier otro adyuvante o aditivo usado generalmente para estos fines tales como colorantes, saborizantes, conservantes, etc. siempre que sean compatibles con los ingredientes activos.

El uso de los términos "un", "uno" y "una" y "el" y "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención se debe interpretar que abarca tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en la presente memoria o se contradiga claramente por el contexto. Por ejemplo, la frase "el compuesto" se debe entender que se refiere a varios "compuestos" de la invención o aspecto particular descrito, a menos que se indique otra cosa.

La descripción en la presente memoria de cualquier aspecto o aspectos de la invención utilizando términos tales como "que comprende", "que tiene", "que incluye" o "que contiene" con referencia a un elemento o elementos intenta proporcionar apoyo para un aspecto similar o aspecto de la invención que "consiste en", "consiste esencialmente en", o "comprende sustancialmente" ese elemento o elementos particulares, a menos que se indique otra cosa o se contradiga claramente por el contexto (p. ej., una composición descrita en la presente memoria que comprende un elemento particular se debe entender que describe también una composición que consiste en ese elemento, a menos que se establezca otra cosa o se contradiga claramente por el contexto).

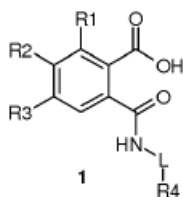
Experimental

Abreviaturas y productos químicos utilizados

aq = acuoso. Salmuera = solución acuosa saturada de cloruro de sodio (p. ej., Sigma-Aldrich S7653). CDCl_3 = cloroformo deuterado (p. ej., Aldrich 225789). DCM = cloruro de metileno/diclorometano (p. ej., Sigma-Aldrich 270997). DIPEA = di-iso-propil etil amina (p. ej., Sigma-Aldrich 387649). DMF = dimetilformamida (p. ej., Sigma-Aldrich 227056). DMSO- d_6 = dimetilsulfóxido deuterado (p. ej., Aldrich 296147). Et_3N = trietilamina (p. ej., Sigma-Aldrich T0886). Et_2O = éter dietílico (p. ej. Sigma-Aldrich 346136). EtOAc = acetato de etilo (p. ej., Fluka 34972). EtOH = etanol (p. ej., Sigma-Aldrich 459844). h = hora u horas. HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio. Heptanos (p. ej., Sigma-Aldrich 730491). K_3PO_4 (p. ej., Sigma-Aldrich P5629). LCMS = cromatografía de líquidos/espectrometría de masas. LiOH = hidróxido de litio (p. ej., Sigma-Aldrich 545856). MeOH = metanol (p. ej., Sigma-Aldrich 34860). MgSO_4 (p. ej., Sigma-Aldrich M7506). Microondas = un reactor de microondas iniciador de Biotage. Min = minuto o minutos. NaHCO_3 (p. ej., Sigma-Aldrich S6014). NaOt-Bu = *tert*-butoxido de sodio (p. ej., Aldrich 359270). Na_2SO_4 = sulfato de sodio (p. ej., Sigma-Aldrich 238597). NMP = 1-metil-2-pirrolidinona (p. ej., Sigma-Aldrich 443778). NMR = resonancia magnética nuclear. PDA = matriz de fotodiodos. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ = acetato de paladio (II) (p. ej., Aldrich 683124). $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ = dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (p. ej., Aldrich 208671). Éter de petróleo (p. ej., Sigma-Aldrich 77379). POCl_3 = cloruro de fosforilo (p. ej., Aldrich 262099). HPLC preparativa = cromatografía de líquidos preparativa de alta resolución. Piridina (p. ej., Sigma-Aldrich 270970). Rt = temperatura ambiente. Gel de sílice = tamaño de partícula 100-200 mallas (75-150 μm). SFC = cromatografía de fluidos supercríticos. SOCl_2 = cloruro de tionilo (p. ej., Sigma-Aldrich 320536). TFA = ácido trifluoroacético (p. ej., Sigma-Aldrich T6508). THF = tetrahidrofurano (p. ej., Sigma-Aldrich 401757). TLC = cromatografía en capa fina. Tolueno (p. ej., Sigma-Aldrich 244511). tR = tiempo de retención.

Nombres

Los nombres químicos se obtuvieron utilizando el software MDL ISIS/DRAW 2.5 de los sistemas de información MDL



Los compuestos de la fórmula general 1 se pueden preparar según el Esquema 1 donde un intermedio correspondiente de ftalimida X es hidrolizado con una base tal como, por ejemplo, hidróxido de litio.

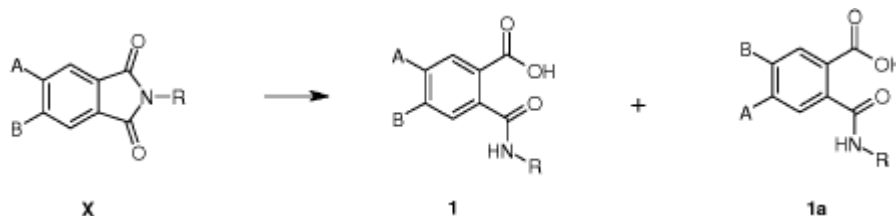
Con fines ilustrativos, se utilizan los grupos A y B en los siguientes esquemas.

5 Se podrá apreciar que cuando el sustituyente $A \neq B$ se puede obtener una mezcla de dos isómeros 1 y 1a (esquema 1), estos isómeros se pueden separar para obtener los compuestos puros mediante, por ejemplo, HPLC preparativa.

Cuando $B = H$ sólo el isómero 1 es el objeto de esta invención, y el isómero alternativo 1a puede ser descartado.

Cuando $A = B$, sólo se obtendrá un único compuesto, es decir 1 y 1a son idénticos. Los isómeros individuales 1 y 1a se pueden caracterizar inequívocamente mediante técnicas de NMR

Esquema 1



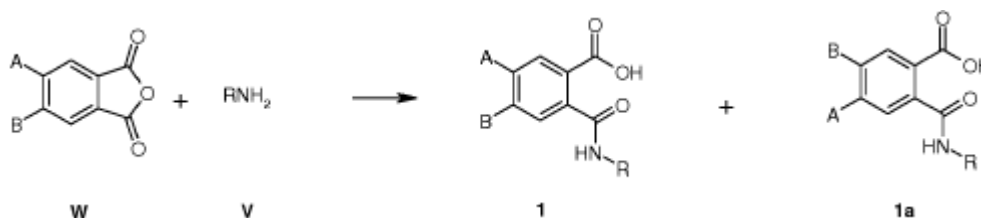
Los intermedios de ftalimida de la fórmula general X se pueden preparar a su vez, por tratamiento del correspondiente anhídrido ftálico W con el correspondiente compuesto amino V en, por ejemplo, ácido acético a reflujo (esquema 2).

Esquema 2



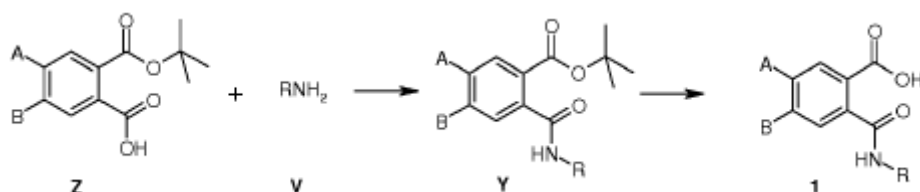
Alternativamente los compuestos de la fórmula general 1 (y 1a) se pueden preparar también por reacción directa de un compuesto amino V y el correspondiente anhídrido ftálico W en, por ejemplo, acetona (esquema 3).

Esquema 3



Alternativamente los compuestos de la fórmula general 1 se pueden preparar según la reacción química del esquema 4. El acoplamiento de un compuesto amino V utilizando, por ejemplo, un agente de acoplamiento tal como HATU, con un intermedio de la fórmula general Z proporciona un intermedio Y, a partir del cual el compuesto de la fórmula general 1 se puede obtener por desbutilación del éster utilizando, por ejemplo, TFA

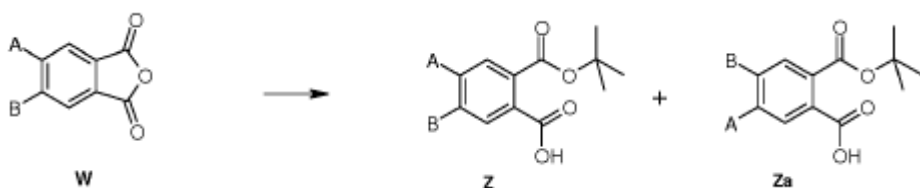
Esquema 4



Los intermedios de tipo Z (y Za) se pueden preparar por alcoholisis de un anhídrido ftálico correspondiente W con, por ejemplo, el alcóxido en agua, y separación de los isómeros Z y Za por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC) (esquema 5).

5

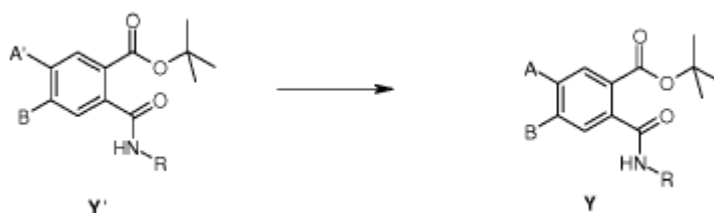
Esquema 5



Los intermedios de tipo Y se pueden preparar también por modificación o funcionalización de uno de los sustituyentes de otro intermedio de tipo Y, por ejemplo, un intermedio de tipo Y' (esquema 6). Por ejemplo, en un intermedio de tipo Y' en donde el sustituyente A' contiene un alqueno o alquino, el sustituyente A' se puede reducir, por ejemplo, con hidrógeno y paladio sobre un catalizador de carbono hasta un sustituyente alternativo A (esquema 6) para obtener el intermedio Y.

10

Esquema 6



Además un intermedio de tipo Z se puede preparar también por modificación o funcionalización de uno de los sustituyentes de otro intermedio de tipo Z, por ejemplo, un intermedio de tipo Z' (esquema 7). Por ejemplo, cuando el sustituyente A' de un intermedio de tipo Z' es un átomo de bromo, el bromo se puede convertir en otro sustituyente A (esquema 7) utilizando, por ejemplo, un acoplamiento catalizado por metal de transición, para obtener un intermedio de tipo Z.

15

Esquema 7

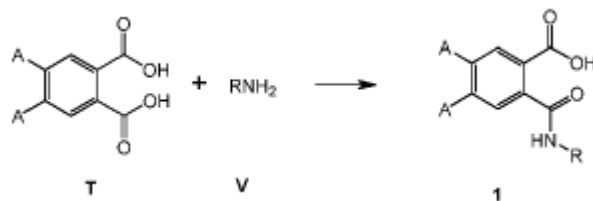


20

Adicionalmente, los compuestos de la fórmula general 1 se pueden preparar según la reacción química del esquema 8. El acoplamiento de un compuesto amino V utilizando, por ejemplo, un agente de acoplamiento tal como HATU, a un intermedio simétrico (es decir, A = B) de la fórmula general T puede proporcionar los compuestos de la fórmula general 1 directamente.

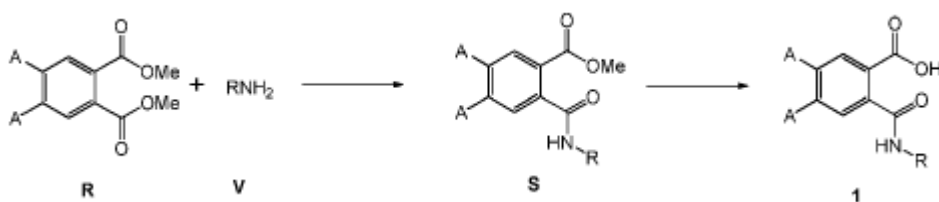
25

Esquema 8



Adicionalmente, los compuestos de la fórmula general 1 se pueden preparar según la reacción química del esquema 9. El acoplamiento de un compuesto amino V utilizando, por ejemplo, trimetilaluminio, a un intermedio simétrico (es decir, $A = B$) de la fórmula general R proporciona un intermedio S. El compuesto de la fórmula general 1 se puede obtener ahora por hidrólisis del éster utilizando, por ejemplo, hidróxido de litio.

Esquema 9



Ejemplos

La invención se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

Métodos analíticos

LC-MS

Método A:

Se realizaron LC-MS en Waters Aquity UPLC-MS que consiste en Waters Aquity, que incluye el administrador de columnas, el administrador de disolventes binarios, el organizador de muestras, el detector de PDA (que opera a 254 nM), el detector ELS y SQ-MS equipado con una fuente APPI que funciona en modo de iones positivos.

Condiciones de LC: La columna era Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm ; 2,1x50 mm operando a 60 °C con 1,2 mL/min de un gradiente binario que consiste en agua + ácido fórmico al 0,1 % (A) y acetonitrilo + agua al 5 % + ácido fórmico al 0,1 %.

Gradiente:	0,00 min	10 % de B
	1,00 min	99,9 % de B
	1,01 min	10 % de B
	1,15 min	10 % de B

Tiempo total de realización: 1,15 min

Método B:

Se realizaron LC-MS en Waters Aquity UPLC-MS que consiste en Waters Aquity, que incluye el administrador de columnas, el administrador de disolventes binarios, el organizador de muestras, el detector de PDA (que opera a 254 nM), el detector ELS y TQ-MS equipado con una fuente APPI que funciona en modo de iones positivos.

Condiciones de LC: La columna era Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm ; 2,1x50 mm operando a 55 °C con 0,4 mL/min de un gradiente binario que consiste en agua + ácido fórmico al 0,1 % (A) y acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %.

Gradiente:	0,00 min	3 % de B
	0,50 min	3 % de B

1,50 min	90 % de B
1,80 min	90 % de B
2,20 min	95 % de B
3,20 min	95 % de B
4,00 min	3 % de B

Tiempo total de realización: 4,00 min

Método C:

Se realizaron LC-MS en Waters Aquity UPLC-MS que consiste en Waters Aquity, que incluye el administrador de columnas, el administrador de disolventes binarios, el organizador de muestras, el detector de PDA (que opera a 254 nM), el detector ELS y TQ-MS equipado con una fuente APPI que funciona en modo de iones positivos.

- 5 Condiciones de LC: La columna era ZORBAX RX C18 1,8 µ; 2,1x50 mm operando a 55 °C con 0,4 mL/min de un gradiente binario que consiste en agua + ácido fórmico al 0,01 % (A) y acetonitrilo + ácido fórmico a 0,01 (B)

Gradiente:	0,00 min	5 % de B
	1,00 min	5 % de B
	4,00 min	95 % de B
	6,00 min	95 % de B
	6,10 min	5 % de B

Tiempo total de realización: 6,10 min

Método D:

- 10 Se realizaron LC-MS en Waters Aquity UPLC-MS que consiste en Waters Aquity, que incluye el administrador de columnas, el administrador de disolventes binarios, el organizador de muestras, el detector de PDA (que opera a 254 nM), el detector ELS y el TQ-MS equipado con una fuente APPI que funciona en modo de iones positivos.

Condiciones de LC: La columna era BEH C18 1,7µ; 2,1x100 mm operando a 55 °C con 0,4 mL/min de un gradiente binario que consiste en agua + ácido fórmico al 0,1 % (A) y acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 (B).

Gradiente:	0,00 min	5 % de B
	0,60 min	5 % de B
	3,00 min	95 % de B
	5,00 min	100 % de B
	6,00 min	100 % de B
	6,10 min	5 % de B

Tiempo total de realización: 6,10 min

Los tiempos de retención (t_R) se expresan en minutos basados en la traza UV a 254 nm.

SFC

- 15 Las SFC se realizaron en un sistema Thar SFC-80 que consiste en un administrador de muestras, un inyector y un colector, bombas P-50 para CO₂ y co-disolvente y un detector Gilson UV-Visible (modelo 151, que funciona a 235 nm). Se utilizó una columna Lux Cellulose-2 (250x30 mm) junto con 25 % de DEA al 0,5 % en etanol como co-

disolvente con un caudal total de 80 g/min a 160 bares. Las muestras se cargaron a 50 mg/inyección.

HPLC preparativa

Método 1:

5 Las HPLC preparativas se realizaron en un sistema de purificación Gilson GX-281 que consiste en un administrador de muestras, un inyector y un colector, bombas de disolventes binarios (modelo 334) y un detector Gilson UV-Visible (modelo 155, que funciona a 254 nm y 215 nm). Se utilizó una columna CHIRALPAK IC 5 μ : 250x30 mm que se eluyó con hexano/etanol (70:30) con un caudal de 25 mL/min.

Método 2:

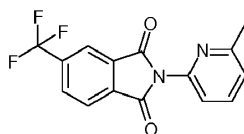
10 Las HPLC preparativas se realizaron en un sistema de purificación Gilson GX-281 que consiste en un administrador de muestras, un inyector y un colector, bombas de disolventes binarios (modelo 334) y un detector Gilson UV-Visible (modelo 155, que funciona a 254 nm y 215 nm). Se utilizó una columna CHIRALPAK IC 5 μ : 250x30 mm que se eluyó con DEA al 0,1 % en hexano/etanol (90:10) con un caudal de 25 mL/min.

NMR

15 Los espectros de ^1H NMR se registraron a 400 MHz en instrumentos Varian-VNMRS-400 o Varian MR-400 o a 600 MHz en un instrumento Bruker Avance AV-III-600. Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de ppm con respecto al tetrametilsilano, a menos que se indique otra cosa. Se utilizan las siguientes abreviaturas o sus combinaciones para la multiplicidad de señales de NMR: br = ancho, d = doblete, m = multiplete, q = cuadruplete, quint = quintete, s = singlete y t = triplete.

Intermedios

20 Intermedio X1

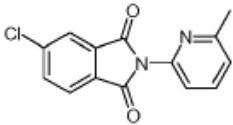
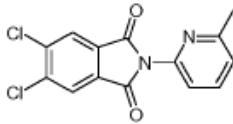
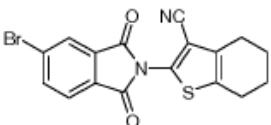
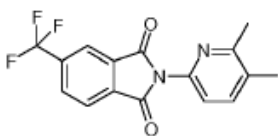
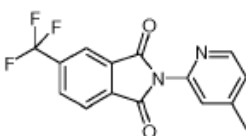
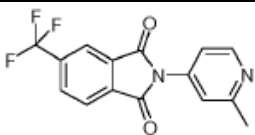
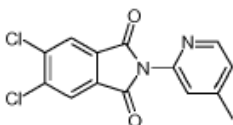
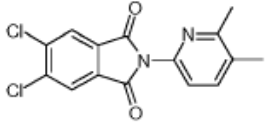
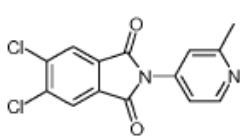


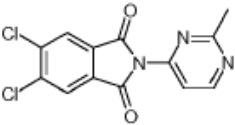
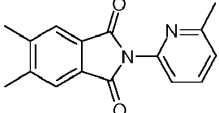
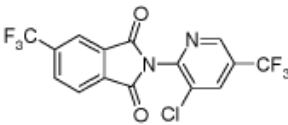
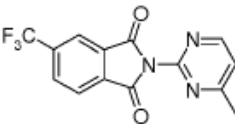
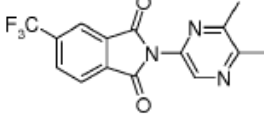
25 Se calentó a reflujo durante 5 h una solución de anhídrido trifluorometil-ftálico (1,5 g, 6,9 mmol) y 2-amino-6-picolina (0,75 g, 6,9 mmol) en ácido acético (10 mL). Después de enfriar a temperatura ambiente, el contenido de la reacción se vertió sobre agua helada y se agitó durante 10 minutos, tiempo durante el cual precipitó un sólido. Este sólido se recogió por filtración y se lavó con éter dietílico (25 mL) para obtener el intermedio X1 (1,0 g, 3,3 mmol, 48 %) como un sólido blanquecino.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,32-8,30 (2H, m), 8,20-8,18 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,96-7,92 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,42-7,41 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,37-7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,52 (3H, s).

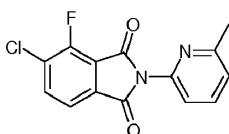
30 Los intermedios X2 a X18 se prepararon a partir de los anhídridos ftálicos correspondientes de una manera análoga al intermedio X1.

Intermedio número	Estructura	Variaciones de condiciones y datos espectroscópicos.
X2		6-Metil-piridin-2-ilamina y trietilamina (3 eq.) en tolueno. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8,09 (1H, br s), 7,94-7,91 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,83-7,75 (2H, m), 7,26 (1H, s), 7,24-7,19 (1H, m), 2,62 (3H, s).
X3		6-Metil-piridin-2-ilamina y trietilamina (3 eq.) en tolueno. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 7,84-7,82 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,78-7,74 (2H, m), 7,58-7,56 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23-7,19 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,54 (3H, s).

X4		6-Metil-piridin-2-ilamina y trietilamina (3 eq.) en tolueno. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 7,94-7,88 (2H, m), 7,81-7,73 (2H, m), 7,24-7,18 (2H, m), 2,62 (3H, s).
X5		6-Metil-piridin-2-ilamina en ácido acético. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8,30 (2H, s), 7,95-7,91 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,41-7,40 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,35-7,33 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,51 (3H, s).
X6		2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-benzo[b]tiofeno-3-carbonitrilo en ácido acético. El producto crudo se usó sin purificación.
X7		2-amino-5,6-dimetilpiridina en ácido acético. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8,31 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,19-8,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78-7,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,29-7,27 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,46 (3H, s), 2,33 (3H, s).
X8		2-amino-4-picolina en ácido acético. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8,55-8,54 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,23 (1H, s), 8,12-8,07 (2H, m), 7,26-7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23-7,21 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,47 (3H, s).
X9		4-amino-2-picolina en ácido acético. El producto crudo se usó sin purificación.
X10		4-metil-piridin-2-amina en ácido acético. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8,53-8,52 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,04 (2H, s), 7,23 (1H, s), 7,21-7,20 (1H, d, J = 5,2 Hz), 2,45 (3H, s).
X11		2-amino-5,6-dimetilpiridina en ácido acético. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8,29 (2H, s), 7,77-7,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,27-7,25 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,49 (3H, s), 2,32 (3H, s).
X12		4-amino-2-picolina y trietilamina (3 e q.) en tolueno. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 8,61-8,60 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,33 (2H, s), 7,40 (1H, s), 7,36-7,34 (1H, d, J = 5,2 Hz), 2,54 (3H, s).

X13		2-metilpirimidin-4-amina y trietilamina (3 eq.) en tolueno. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,94-8,92 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,35 (2H, s), 7,48-7,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 2,68 (3H, s).
X15		2-amino-6-metilpiridina en acetonitrilo. 170 °C (microondas) durante 10 min. LCMS Método A: tR = 0,65 min, m/z = 267,2 [M + H] ⁺
X16		3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-amina y trietilamina (3 eq.) en tolueno. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9,17-9,17 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,93-8,92 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,46 (1H, s), 8,39-8,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,31-8,29 (1H, d, J = 8,0 Hz).
X17		4-metilpirimidin-2-amina en ácido acético. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,89-8,88 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,35-8,32 (2H, m), 8,23-8,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,60-7,59 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,58 (3H, s).
X18		5,6-dimetilpirazin-2-amina en ácido acético. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 8,51 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,34-8,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,22-8,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,58 (3H, s), 2,55 (3H, s).

Intermedio X14



Sintetizado según el Esquema 10.

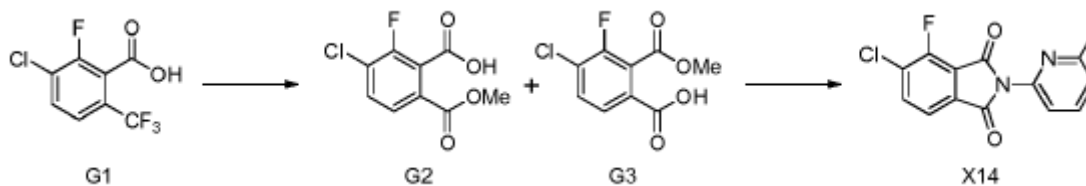
- 5 Se añadió ácido sulfúrico fumante (al 30 %, 4 mL) a ácido 3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (G1, 0,294 g, 1,21 mmol) y la solución marrón resultante se calentó a 150 °C durante 2 h. Después de enfriar a 0 °C se añadió MeOH frío (5 mL) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h. Por purificación por cromatografía rápida en columna (gradiente de disolvente EtOAc 0-100 % en heptano durante 20 minutos) se obtuvo una mezcla
- 10 inseparable, aproximadamente 1:1 de éster 1-metílico de ácido 4-cloro-3-fluoro-ftálico y éster 1-metílico de ácido 3-cloro-2-fluoro-ftálico (G2 + G3, 0,210 g, 0,91 mmol, 75 %).

^1H NMR (mezcla de isómeros aproximadamente 1:1, CDCl_3 , 600 MHz) δ : 10,67 (2H, br s), 7,85-7,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,74-7,71 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,57-7,50 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,91 (3H, s).

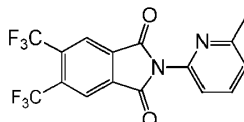
- 15 Se añadió cloruro de fosforilo (0,060 mL, 0,64 mmol) a una solución de éster 1-metílico de ácido 4-cloro-3-fluoro-ftálico (0,050 g, 0,21 mmol), éster 1-metílico de ácido 3-cloro-2-fluoro-ftálico (0,050 g, 0,21 mmol) y 2-amino-6-metilpiridina (0,046 g, 0,43 mmol) en piridina (4 mL) a 0 °C. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se añadió metanol (2 mL) y se eliminaron los disolventes al vacío para dar un producto anaranjado crudo que se purificó por cromatografía rápida en columna (gradiente de disolvente EtOAc 0-100 % en heptano durante 16 minutos y luego 5 minutos EtOAc al 100 %). El intermedio X15 (0,0198 g, 0,068 mmol, 33 %) se aisló como un sólido blanco.

- 20 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz) δ : 7,81-7,78 (1H, dd, J = 7,6, 8,7 Hz), 7,72-7,70 (1H, dd, J = 1,1, 8,5 Hz), 7,56-7,54 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,45-7,41 (1H, dd, J = 7,1, 8,4 Hz), 6,89-6,86 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,60 (3H, s).

Esquema 10



Intermedio X19



5 Sintetizado según el esquema 11.

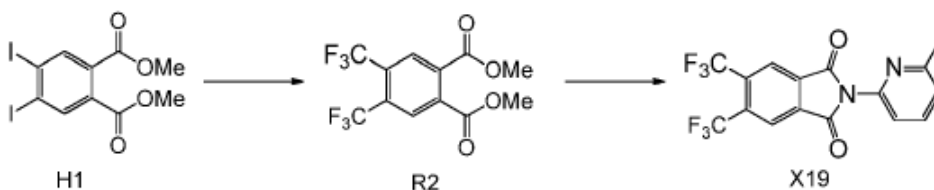
A una solución de 4,5-diiodofthalato de dimetilo (H1, 4,0 g, 8,96 mmol) en DMF (40,0 mL) se añadió CuI (5,1 g, 26,9 mmol) y FSO₂CF₂CO₂Me (13,77 g, 71,74 mmol) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 18 h. Después se diluyó la mezcla con agua enfriada con hielo y se extrajo con EtOAc (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el intermedio R2 (1,8 g, 61 %) como un sólido blanco.

10 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,18 (2H, s), 3,95 (6H, s).

Se añadió solución de trimetilaluminio (0,45 mL, 0,909 mmol, tolueno 2,0 M) a una solución de intermedio R2 (150 mg, 0,45 mmol) y 6-metilpiridin-2-amina (53,9 mg, 0,49 mmol) en tolueno (2,0 mL) y se agitó la reacción a 110 °C durante 3 h. Se sometió entonces la solución a reparto entre EtOAc y agua, se separó la capa orgánica y los disolventes se eliminaron a presión reducida. Por purificación por cromatografía en columna se obtuvo el intermedio X19 (100 mg, 59 %) como un sólido amarillo pálido.

15 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,45 (2H, s), 7,84-7,80 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,31-7,29 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23-7,21 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,64 (3H, s).

Esquema 11



20 Intermedio X20

Sintetizado según el esquema 12.

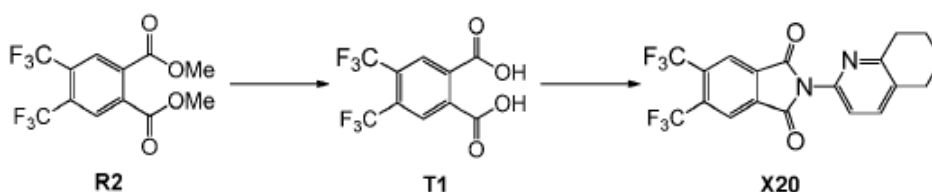
Se añadió LiOH·H₂O (50 mg, 1,212 mmol) a una solución de intermedio R2 (200 mg, 0,606 mmol) en THF/H₂O (1:1, 6,0 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se eliminó el THF a presión reducida, se acidificó el producto crudo con HCl 1 N y se filtró y se secó el sólido resultante para obtener el intermedio T1 (140 mg, 77 %) como un sólido blanco.

25 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,50 (2H, br), 8,29 (2H, s).

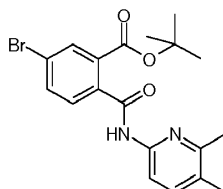
Se añadieron HATU (283 mg, 0,746 mmol) y DIPEA (0,27 mL, 1,49 mmol) a una solución de intermedio T1 (150 mg, 0,496 mmol) y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-amina (73 mg, 0,496 mmol) en DCM (5,0 mL) a 0 °C. Se agitó después la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 18 h antes de ser inactivada con agua (50 mL), extraída con EtOAc (50 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrada a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el intermedio X20 (85 mg, 41 %) como un sólido amarillo pálido.

30 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,53 (2H, s), 7,74-7,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,28-7,26 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,84-2,83 (4H, m), 1,86-1,79 (4H, m).

Esquema 12



Intermedio Y21

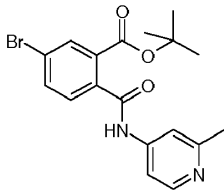
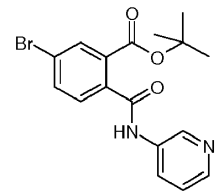
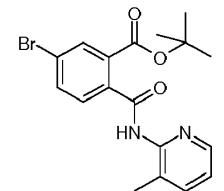
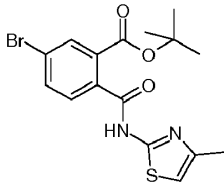
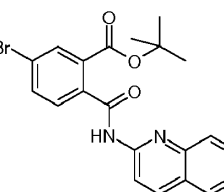
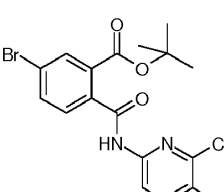


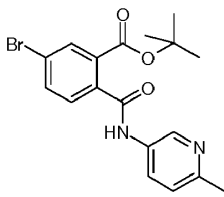
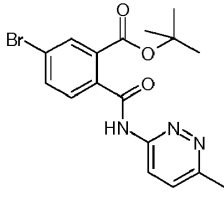
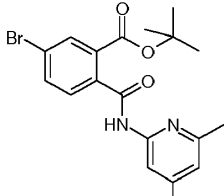
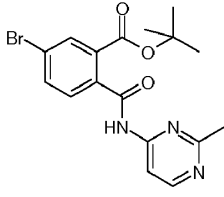
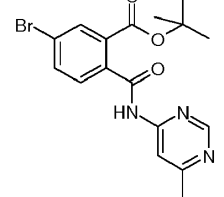
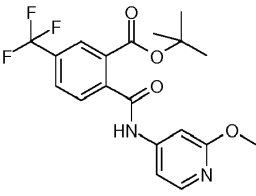
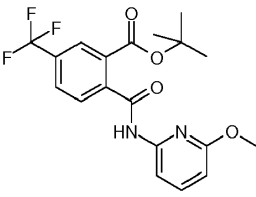
Se añadió DIPEA (0,257 g, 1,99 mmol) a una suspensión de intermedio Z48 (0,20 g, 0,66 mmol), 5,6-dimetilpiridin-2-amina (0,097 g, 0,80 mmol) y HATU (0,38 g, 1,00 mmol) en DCM (15 mL) a 0 °C. Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h antes de ser inactivada con agua, extraída con DCM (2 x 40 mL), lavada con salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. Se eliminaron los disolventes al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía rápida en columna (acetato de etilo al 10 % en hexano) para obtener el intermedio Y21 (0,091 g, 0,22 mmol, 34 %) como un sólido blanco.

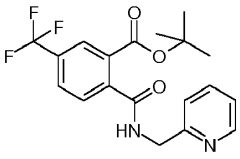
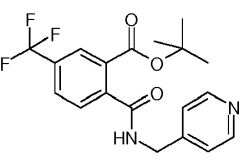
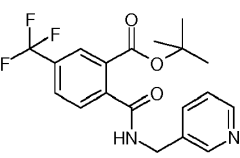
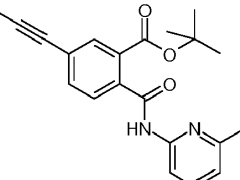
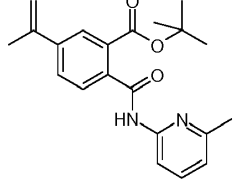
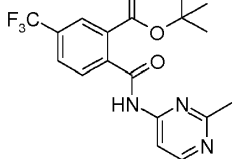
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,86 (1H, s), 7,95-7,93 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,89-7,88 (1H, d, *J* = 2,0 Hz), 7,81-7,79 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,56-7,54 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,47-7,45 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 2,35 (3H, s), 2,22 (3H, s), 1,36 (9H, s).

Los siguientes intermedios Y22-42, Y44-Y46 e Y48 se prepararon de una manera análoga al intermedio Y21 a partir de los intermedios Z49-Z51.

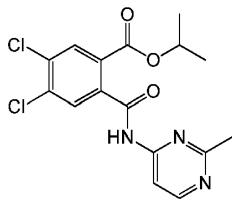
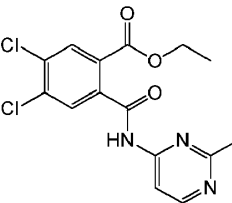
Intermedio número	Estructura	Variaciones de condiciones y datos espectroscópicos.
Y22		A partir del intermedio Z49 Sintetizado utilizando POCl ₃ en piridina. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,09 (1H, s), 8,05-8,00 (3H, m), 7,76-7,72 (2H, m), 7,03-7,01 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,45 (3H, s), 1,37 (9H, s).
Y23		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando POCl ₃ en piridina. ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ: 8,15-8,13 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 8,08 (1H, s), 8,05-8,04 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,68-7,63 (2H, m), 7,41-7,39 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,94-6,92 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,43 (3H, s), 1,43 (9H, s).
Y24		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando POCl ₃ en piridina. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 10,92 (1H, s), 8,19-8,18 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 8,05 (1H, s), 7,92-7,91 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,84-7,82 (1H, dd, <i>J</i> = 2,0, 8,0 Hz), 7,48-7,46 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,99-6,98 (1H, d, <i>J</i> = 4,8), 2,35 (3H, s), 1,37 (9H, s).

Y25		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.
Y26		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,69 (1H, s), 8,86-8,85 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 8,31-8,30 (1H, d, <i>J</i> = 4,0 Hz), 8,17-8,15 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,97-7,96 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 7,91-7,89 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 7,58-7,56 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,41-7,38 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 4,4 Hz), 1,374 (9H, s).
Y27		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando POCl₃ en piridina. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,56 (1H, s), 8,26-8,25 (1H, d, <i>J</i> = 3,6 Hz), 7,86-7,83 (2H, m), 7,70-7,69 (1H, d, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,59-7,57 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,23-7,20 (1H, dd, <i>J</i> = 4, 8, 7,2 Hz), 2,26 (3H, s), 1,45 (9H, s).
Y28		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 12,59 (1H, s), 7,93-7,92 (1H, d, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,89-7,85 (1H, dd, <i>J</i> = 10,8, 2,8 Hz), 7,55-7,52 (1H, d, <i>J</i> = 10,8 Hz), 6,82 (1H, s), 2,28-2,28 (3H, d, <i>J</i> = 1,2 Hz), 1,37 (9H, s).
Y29		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando POCl₃ en piridina. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,74 (1H, s), 8,58-8,56 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 8,24-8,22 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 8,00-7,99 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,81-7,79 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,75-7,73 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,66-7,61 (2H, m), 7,49-7,41 (2H, m), 1,45 (9H, s).
Y30		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando POCl₃ en piridina. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,29-8,27 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 8,14 (1H, s), 8,06-8,05 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,83-7,80 (1H, d, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,71-7,69 (1H, dd, <i>J</i> = 1,6, 7,6Hz), 7,40-7,38 (1H, d, <i>J</i> = 8,4), 1,47 (9H, s).

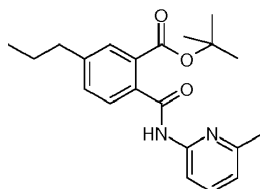
Y31		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,51-8,50 (1H, d, <i>J</i> = 3,2 Hz), 8,21-8,18 (1H, dd, <i>J</i> = 3,2, 11,2 Hz), 7,99-7,98 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,90 (1H, s), 7,70-7,67 (1H, dd, <i>J</i> = 2,4, 11,2 Hz), 7,48-7,45 (1H, d, <i>J</i> = 10,8 Hz), 7,18-7,16 (1H, d, <i>J</i> = 11,2 Hz), 2,54 (3H, s), 1,48 (9H, s).
Y32		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. LCMS Método C: tR = 3,24 min, m/z = 392,08 [M + H]⁺
Y33		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,19 (1H, s), 8,04-8,03 (1H, d, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,99 (1H, s), 7,66-7,63 (1H, dd, <i>J</i> = 2,0, 8,4 Hz), 7,39-7,37 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,75 (1H, s), 2,36 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,46 (9H, s).
Y34		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,61-8,59 (1H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,10-8,08 (1H, d, <i>J</i> = 5,6 Hz), 8,07-8,06 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 7,72-7,69 (1H, dd, <i>J</i> = 2,0, 8,4 Hz), 7,41-7,39 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 2,61 (3H, s), 1,47 (9H, s).
Y35		A partir del intermedio Z48 Sintetizado utilizando POCl₃ en piridina. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,37 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,96-7,95 (1H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 7,88-7,85 (1H, dd, <i>J</i> = 2,0, 8,4 Hz), 7,51-7,49 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 2,47 (3H, s), 1,37 (9H, s).
Y36		A partir del intermedio Z49 Sintetizado utilizando POCl₃ en piridina. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,89 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,09-8,07 (2H, d, <i>J</i> = 5,6 Hz), 7,84-7,82 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,22 (1H, s), 7,20-7,18 (1H, dd, <i>J</i> = 1,2, 5,6 Hz), 3,84 (3H, s), 1,38 (9H, s).
Y37		A partir del intermedio Z49 Sintetizado utilizando POCl₃ en piridina. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, TMS) δ: 10,95 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,03-8,01 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,81-7,73 (3H, m), 6,58-6,56 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 3,81 (3H, s), 1,38 (9H, s).

Y38		A partir del intermedio Z49 Sintetizado utilizando anhídrido propilfosfónico y DIPEA. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,16-9,13 (1H, t, <i>J</i> = 5,8 Hz), 8,53-8,51 (1H, d, <i>J</i> = 4,8 Hz), 8,01-7,99 (2H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,81-7,75 (2H, m), 7,46-7,44 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,30-7,27 (1H, q, <i>J</i> = 4,0 Hz), 4,56-4,55 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 1,47 (9H, s).
Y39		A partir del intermedio Z49 Sintetizado utilizando anhídrido propilfosfónico y DIPEA. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,18-9,15 (1H, t, <i>J</i> = 6,4 Hz), 8,53-8,52 (2H, d, <i>J</i> = 5,2 Hz), 8,02-8,00 (2H, m), 7,78-7,76 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,39-7,38 (2H, d, <i>J</i> = 5,6 Hz), 4,50-4,49 (2H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,47 (9H, s).
Y40		A partir del intermedio Z49 Sintetizado utilizando anhídrido propilfosfónico y DIPEA. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 9,14-9,12 (1H, t, <i>J</i> = 5,6 Hz), 8,59 (1H, s), 8,48-8,47 (1H, d, <i>J</i> = 4,4 Hz), 7,99-7,97 (2H, d, <i>J</i> = 6,8 Hz), 7,79-7,77 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,72-7,70 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,39-7,36 (1H, q, <i>J</i> = 4,2 Hz), 4,50-4,48 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 1,46 (9H, s).
Y41		A partir del intermedio Z50 Sintetizado utilizando POCl₃ en piridina. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, TMS) δ: 8,16-8,14 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 8,09-8,06 (1H, d, <i>J</i> = 11,2 Hz), 7,90 (1H, s), 7,66-7,62 (1H, t, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,53-7,51 (1H, dd, <i>J</i> = 1,6, 8,0 Hz), 7,45-7,43 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,93-6,91 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,43 (3H, s), 2,07 (3H, s), 1,45 (9H, s).
Y42		A partir del intermedio Z51 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,19-8,17 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,00-7,99 (1H, d, <i>J</i> = 1,6 Hz), 7,66-7,60 (2H, m), 7,50-7,48 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,93-6,91 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 5,47 (1H, s), 5,21 (1H, s), 2,44 (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,45 (9H, s).
Y44		A partir del intermedio Z49 Sintetizado utilizando NMI y cloruro de metanosulfonilo en DCM. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,55 (1H, s), 8,65-8,63 (1H, d, <i>J</i> = 5,6 Hz), 8,09 (1H, s), 8,06-7,98 (2H, m), 7,80-7,78 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,52 (3H, s), 1,38 (9H, s).

Y45		A partir del intermedio Z49 Sintetizado utilizando NMI y cloruro de metanosulfonilo en DCM. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,05 (1H, s), 8,26 (1H, s), 7,99-7,97 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,91-7,89 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,77 (1H, s), 2,28 (3H, br s), 2,13 (3H, s), 1,38 (9H, s).
Y46		A partir del intermedio Z49 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8,21 (1H, br s), 8,18 (1H, s), 8,09-8,07 (1H, d, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,79-7,77 (1H, d, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,64-7,62 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,44-7,42 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 2,75-2,71 (4H, q, <i>J</i> = 6,0 Hz), 1,88-1,76 (4H, m), 1,47 (9H, s).
Y48		A partir del intermedio Z49 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,78 (1H, s), 8,11-8,06 (2H, m), 7,80-7,78 (1H, d), 7,34 (2H, s), 2,39 (6H, s), 1,38 (9H, s).
Y49		A partir del intermedio Z52 Sintetizado utilizando HATU y DIPEA. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,03 (1H, s), 8,02-8,0 (1H, d, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,96 (1H, s), 7,86 (1H, s), 7,75-7,71 (1H, t, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,03-7,01 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,49 (3H, s), 1,36 (9H, s).
Y50		A partir del intermedio Z53 Sintetizado utilizando POCl₃ en piridina. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,01 (1H, s), 8,01 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,90 (1H, s), 7,75-7,71 (1H, t, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,03-7,01 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 5,05-4,99 (1H, m), 2,41 (3H, s), 1,14 (6H, d, <i>J</i> = 4,0 Hz).
Y51		A partir del intermedio Z54 Sintetizado utilizando POCl₃ en piridina. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,21 (1H, s), 8,11-8,09 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 8,05 (1H, s), 7,67-7,63 (2H, m), 6,95-6,93 (1H, d, <i>J</i> = 7,6 Hz), 3,86 (3H, s), 2,42 (3H, s).

Y52		A partir del intermedio Z53 Sintetizado utilizando anhídrido propilfosfónico y DIPEA. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,45 (1H, s), 8,63-8,62 (1H, d, J = 5,6Hz), 8,04 (1H, s), 7,96 (2H, s), 5,06-5,00 (1H, m), 2,52 (3H, s), 1,15 (6H, d, J = 4,0 Hz).
Y53		A partir del intermedio Z55 Sintetizado utilizando anhídrido propilfosfónico y DIPEA. ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ: 11,44 (1H, s), 8,63-8,61 (1H, d, J = 5,6Hz), 8,06 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,96-7,95 (1H, d, J = 5,6Hz), 4,24-4,18 (2H, q, J = 7,2Hz), 2,52 (3H, s), 1,16-1,13 (3H, t, J = 7,0Hz).

Intermedio Y43

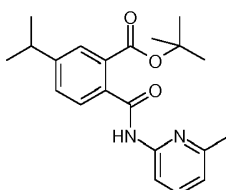


5 A una solución de intermedio Y41 (250 mg, 0,71 mmol) en EtOH (2,5 mL) se añadió paladio al 10 % sobre carbono (250 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 8 horas a temperatura ambiente bajo H₂ (presión del balón). Después de completar la reacción (controlada por TLC), se filtró la mezcla de reacción a través de celita y se concentró el filtrado a presión reducida para obtener el intermedio Y43 (100 mg, 0,28 mmol, 40 %).

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 8,18-8,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,06 (1H, br s), 7,72-7,71 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,65-7,61 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,45-7,43 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,35-7,32 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 6,92-6,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,67-2,63 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,43 (3H, s), 1,72-1,64 (2H, m), 1,57 (9H, s), 0,96-0,93 (3H, t, J = 7,2 Hz).

El siguiente intermedio, Y47, se preparó de manera análoga al intermedio Y43.

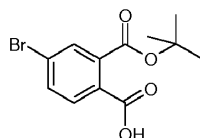
Intermedio Y47



15 Sintetizado a partir del intermedio Y42 en MeOH bajo una atmósfera de H₂ a 414 kPa (60 psi).

LCMS Método D: t_R = 3,47 min, m/z = 355,10 [M + H]⁺

Intermedio Z48



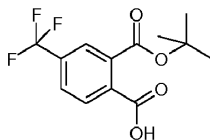
20 Se añadió DMAP (10,8 g, 88 mmol) a una solución de anhídrido 4-bromoftálico (20 g, 88 mmol) y t-BuOH (8,4 mL, 88 mmol) en DCM (200 mL) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (200 mL) y se lavó con HCl 2 M (150 mL x 2). Los disolventes se eliminaron a presión reducida para obtener un sólido blanco que contiene el intermedio Z48 y su isómero. Esta mezcla se separó por SFC para obtener

el intermedio Z48 (3,0 g, 10 mmol, 12 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,76-7,74 (2H, m), 7,67-7,65 (1H, dd J = 1,6, 8,0 Hz), 1,57 (9H, s).

El siguiente intermedio, Z49, se preparó de manera análoga al intermedio Z48,

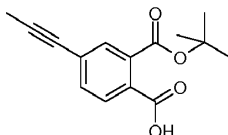
Intermedio Z49



Sintetizado a partir de anhídrido 4-trifluorometil-ftálico.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,72 (1H, s), 8,01-7,98 (2H, m), 7,83-7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 1,52 (9H, s).

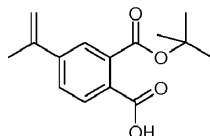
Intermedio Z50



A una solución de intermedio Z48 (500 mg, 1,7 mmol) en DMF (5 mL), se añadieron DIPA (2 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (58 mg, 0,083 mmol) y CuI (31 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se purgó con gas propino durante 20 minutos antes de que la mezcla de reacción fuera calentada a 80 °C y fuera agitada durante 16 h. Al término de la reacción (controlada por TLC), se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (20 mL), se lavó con agua (20 mL), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a presión reducida. Por purificación por cromatografía rápida en columna (EtOAc al 20 % en éter de petróleo) se obtuvo el intermedio Z50 (300 mg, 1,2 mmol, 68 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,30 (1H, s), 7,64-7,55 (3H, m), 2,08 (3H, s), 1,51 (9H, s).

Intermedio Z51

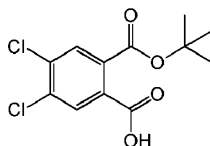


A una solución de intermedio Z48 (1,0 g, 3,3 mmol) y 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (0,80 mL, 6,66 mmol) en DMF/agua (10,0 mL, 4:1) se añadieron K₃PO₄ (1,55 mg, 7,32 mmol) y S-Phos (34 mg, 0,83 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con argón durante 30 min. Se añadió Pd(OAc)₂ (93 mg, 0,42 mmol) y se calentó la mezcla a 85 °C y se agitó durante 22 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 mL) y se lavó con agua (20 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los disolventes se evaporaron a presión reducida. Por purificación por cromatografía rápida en columna (EtOAc al 50 % en éter de petróleo) se obtuvo el intermedio Z51 (700 mg, 2,7 mmol, 81 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 13,15 (1H, br s), 7,69-7,68 (2H, d, J = 0,8 Hz), 7,62 (1H, s), 5,56 (1H, s), 5,25 (1H, s), 2,13 (3H, s), 1,50 (9H, s).

LCMS Método C: tR = 3,34 min, m/z = 263,16 [M-H]⁺

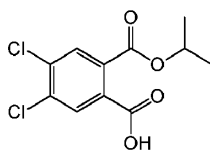
Intermedio Z52



Se añadió t-BuOH (0,170 g, 2,30 mmol) a una solución de 5,6-dicloroisobenzofurano-1,3-diona (0,500 g, 2,30 mmol) y DMAP (0,281 g, 2,304 mmol) en DCM (10 mL) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 12 h antes de concentración al vacío para obtener el intermedio Z52 (0,631 g, 94 %). El producto crudo se

usó sin purificación adicional.

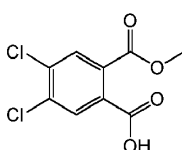
Intermedio Z53



5 Se calentó a reflujo durante 18 h una solución de 5,6-dicloroisobenzofurano-1,3-diona (500 mg, 2,3 mmol) en 2-propanol (5 mL). Se concentró la reacción al vacío para dar el intermedio Z3 (500 mg, 79 %) como un sólido blanco.

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 13,73 (1H, s, br), 7,97 (1H, s), 7,92 (1H, s), 5,12 a 5,06 (1H, m), 1,29 (6H, d, $J = 4,0$ Hz).

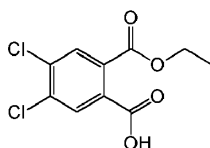
Intermedio Z54



10 Se calentó a reflujo durante 18 h una solución de 5,6-dicloroisobenzofurano-1,3-diona (200 mg, 0,921 mmol) en MeOH (2 mL). Se concentró la mezcla de reacción al vacío para dar el intermedio Z54 (200 mg, 87 %) como un sólido blanco.

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 13,77 (1H, s, br), 8,00 (1H, s), 7,96 (1H, s), 3,81 (3H, s).

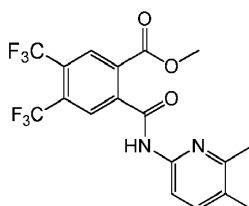
Intermedio Z55



15 Una mezcla de 5,6-dicloroisobenzofurano-1,3-diona (600 mg, 2,76 mmol) en EtOH (20,0 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), se concentró la mezcla de reacción a vacío para obtener el intermedio Z55 (600 mg, 83 %).

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,73 (1H, br), 7,99 (1H, s), 7,94 (1H, s), 4,30-4,25 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 1,30-1,26 (3H, t, $J = 7,2$ Hz).

20 Intermedio S52



25 A una solución de intermedio R2 (100 mg, 0,303 mmol) y 5,6-dimetilpiridin-2-amina (43 mg, 0,333 mmol) en tolueno (2,0 mL) se añadió trimetil-aluminio (2,0 M en tolueno, 0,29 mL, 0,606 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 3 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), se inactivó la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el intermedio S52 (60 mg, 47 %) como un sólido amarillo pálido.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11,12 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,29 (1 H, s), 7,91-7,89 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,59-7,57 (1H, d, $J = 7,6\text{Hz}$), 3,82 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,23 (3H, s).

30 **Profármacos**

Se podrá apreciar que un intermedio de tipo X puede funcionar como un profármaco de un compuesto de la fórmula [A], ya que después de la administración, un intermedio de tipo X se puede convertir *in vivo* para dar un compuesto

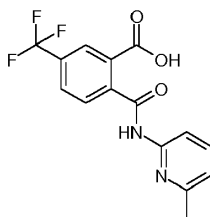
de la fórmula A, de hecho en un proceso análogo a la síntesis de compuestos de la fórmula A y tipo 1 según el esquema 1. Se podrá apreciar que cuando el sustituyente A $\neq$ B se puede obtener una mezcla de dos isómeros 1 y 1a. Cuando B = H, solo el isómero 1 es el objeto de esta invención, y el isómero alternativo 1a no lo es. Cuando A = B, solamente se obtendrá un único compuesto.

5 Por ejemplo, el intermedio X1 puede dar el ejemplo 1 y el correspondiente regioisómero que no es un objeto de esta invención, en una relación que se puede determinar por las condiciones exactas de la conversión *in vivo*. Los intermedios simétricamente sustituidos X10,11,12,13,15, 19 y 20 podrían dar los ejemplos de producto único 10,11,12,13,15,47 y 48 respectivamente.

10 De manera similar, los ésteres simples de moléculas de la fórmula A podrían actuar como profármacos a partir de los cuales se libera *in vivo* un compuesto de la fórmula A. Dichos ésteres pueden incluir, pero no se limitan a los intermedios de tipo Y y S.

Ejemplos

Ejemplo 1: Ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico



15 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (0,27 g, 6,5 mmol) a una suspensión del intermedio X1 (1,0 g, 3,3 mmol) en THF/H₂O (1:1, 10 ml) y se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se acidificó entonces la reacción con una solución saturada de ácido cítrico, y el precipitado resultante se filtró y se lavó con éter dietílico (20 ml). El sólido se secó al vacío para obtener una mezcla de isómeros del producto como un sólido blanco. Por separación de los isómeros mediante HPLC preparativa (método 1) se obtuvo el compuesto del título (0,075 g, 0,23 mmol, 7 %) como un sólido blanco.

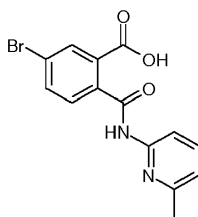
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,51 (1H, s), 10,96 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,01-7,98 (2H, m), 7,75-7,69 (2H, m), 7,02-7,00 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,40 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,46 min, m/z = 325,1 [M+H]⁺

25 De una manera análoga a la preparación del Ejemplo 1 de los intermedios, se prepararon los ejemplos 2-18, 47 y 48 a partir de los intermedios X2-20.

Ejemplo 2: Ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio X2



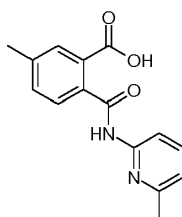
Sintetizado utilizando hidróxido de sodio en etanol/agua (2:1)

30 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 10,80 (1H, br s), 7,95-7,94 (2H, m), 7,83-7,80 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,72-7,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,48-7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00-6,98 (1H, d, J = 7,2 Hz), 2,39 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,41 min, m/z = 335,0 [M+H]⁺

Ejemplo 3: Ácido 5-metil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio X3



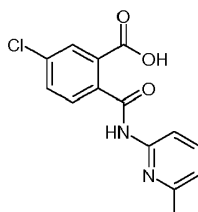
Sintetizado utilizando hidróxido de sodio en MeOH/agua (2:1)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,87 (1H, br s), 10,70 (1H, s), 7,97-7,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,70-7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,40 (2H, s), 6,98-6,97 (1H, d, J = 7,2 Hz), 2,39 (6H, s).

5 LCMS Método A: t_R = 0,36 min, m/z = 271,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 4: Ácido 5-cloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio X4



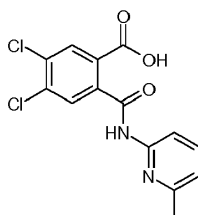
Sintetizado utilizando hidróxido de sodio en MeOH/agua (2:1)

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,32 (1H, br s), 10,89 (1H, s), 7,97-7,95 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,82-7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,72-7,67 (2H, m), 7,55-7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00-6,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,40 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,39 min, m/z = 291,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 5: Ácido 4,5-dicloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio X5



15

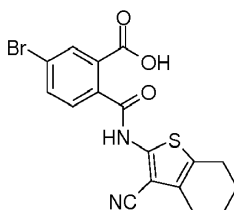
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/agua (1:1)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,48 (1H, s), 10,97 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,97-7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,85 (1H, s), 7,72-7,68 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,01-6,99 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,40 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,51 min, m/z = 325,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20 Ejemplo 6: Ácido 5-bromo-N-(3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio X6



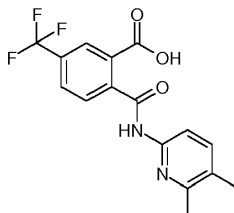
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/agua (1:1)

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,55 (1H, br s), 12,19 (1H, br s), 8,06-8,04 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,91-7,88 (1H, dd, J = 8,2, 2,1 Hz), 7,51-7,49 (1H, d, J = 8,2 Hz), 2,65-2,61 (2H, m), 2,53-2,49 (2H, m), 1,80-1,74 (4H, m).

LCMS Método B: tR = 1,71 min, m/z = 403,3 [M-H]⁺

Ejemplo 7: Ácido N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

5 A partir del intermedio X7



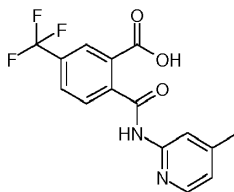
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/agua (1:1)

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,48 (1H, br s), 10,87 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,00-7,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,91-7,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,74-7,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,56-7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,35 (3H, s), 2,22 (3H, s).

10 LCMS Método A: tR = 0,46 min, m/z = 339,1 [M + H]⁺

Ejemplo 8: Ácido N-(4-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

A partir del intermedio X8



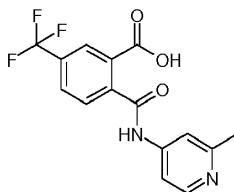
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/agua (1:1)

15 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,53 (1H, br s), 10,94 (1H, s), 8,19-8,17 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,13 (1H, s), 8,03-8,01 (2H, m), 7,76-7,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,00-6,98 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,35 (3H, s).

LCMS Método A: tR = 0,42 min, m/z = 325,1 [M + H]⁺

Ejemplo 9: Ácido N-(2-metil-piridin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico

A partir del intermedio X9



20

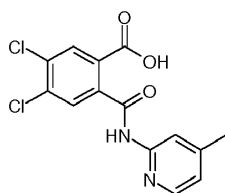
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/agua (1:1)

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,80 (1H, br s), 10,89 (1H, s), 8,34-8,33 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,17 (1H, s), 8,08-8,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,83-7,81 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42-7,41 (1H, d, J = 4,4 Hz), 2,44 (3H, s).

LCMS Método A: tR = 0,40 min, m/z = 325,1 [M + H]⁺

25 Ejemplo 10: Ácido 4,5-dicloro-N-(4-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio X10



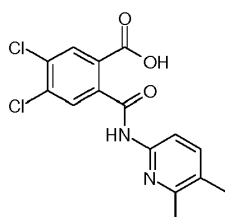
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/agua (1:1)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,50 (1H, s), 10,93 (1H, s), 8,19-8,17 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,02 (2H, s), 7,86 (1H, s), 6,99-6,98 (1H, d, J = 4,8 Hz), 2,40 (3H, s).

5 LCMS Método A: t_R = 0,46 min, m/z = 325,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 11: Ácido 4,5-dicloro-N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio X11



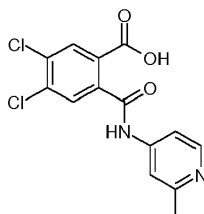
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/agua (1:1)

10 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,46 (1H, br s), 10,84 (1H, s), 7,99 (1H, s), 7,89-7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, s), 7,55-7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,35 (3H, s), 2,22 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,50 min, m/z = 339,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 12: Ácido 4,5-dicloro-N-(2-metil-piridin-4-il)-ftalámico

A partir del intermedio X12



15

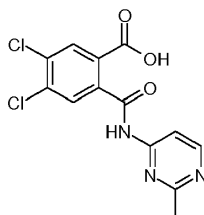
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/ H_2O (1:1)

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,66 (1H, br s), 10,96 (1H, s), 8,34-8,33 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,06 (1H, s), 7,95 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,41-7,40 (1H, d, J = 4,4 Hz), 2,49 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,45 min, m/z = 325,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20 Ejemplo 13: Ácido 4,5-dicloro-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

A partir del intermedio X13



Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/agua (1:1)

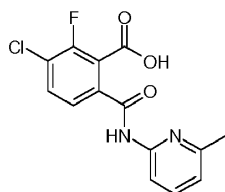
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,61 (1H, s), 11,38 (1H, s), 8,61-8,59 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,04 (1H, s), 7,95-7,93

(1H, d, J = 5,2 Hz), 7,91 (1H, s), 2,51 (3H, s).

LCMS Método A: tR = 0,46 min, m/z = 326,0 [M+H]⁺

Ejemplo 14: Ácido 5-cloro-6-fluoro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio X14



5

Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/agua (1:1)

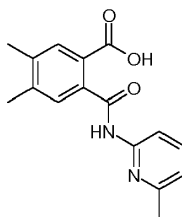
¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz): 11,11 (1H, s), 7,92-7,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,82-7,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,74-7,70 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,63-7,59 (1H, d, J = 9,7 Hz), 7,06-7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz), 2,43 (3H, s).

LCMS Método A: tR = 0,37 min, m/z = 309,1 [M+H]⁺

10

Ejemplo 15: Ácido 4,5-dimetil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio X15



Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/agua (1:1)

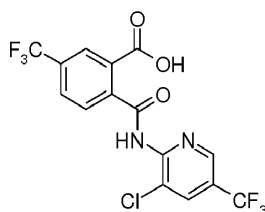
15

¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ: 12,77 (1H, br s), 10,67 (1H, s), 8,00-7,95 (1H, br d, J = 7,0 Hz), 7,71-7,67 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,62 (1H, s), 7,28 (1H, s), 6,99-6,96 (1H, d, J = 7,0 Hz), 2,40 (3H, s), 2,29 (6H, s).

LCMS Método A: tR = 0,41 min, m/z = 285,2 [M+H]⁺

Ejemplo 16: Ácido 2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

A partir del intermedio X16



20

Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/H₂O (1:1)

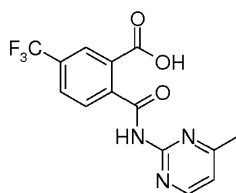
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,65 (1H, s), 11,20 (1H, s), 8,79 (1H, s), 8,55-8,54 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,14 (1H, s), 8,07-8,05 (1H, dd, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,81-7,79 (1H, d, J = 8,0 Hz).

LCMS Método A: tR = 0,69 min, m/z = 413,0 [M+H]⁺

Ejemplo 17: Ácido 2-((4-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

25

A partir del intermedio X17



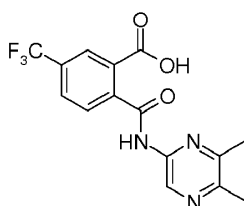
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/H₂O (1:1)

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,51 (1H, br s), 11,10 (1H, s), 8,39-8,38 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,13 (1H, s), 7,99-7,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,64-7,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00-6,99 (1H, d, J = 4,4 Hz), 2,22 (3H, s)

5 LCMS Método A: tR = 0,48 min, m/z = 326,1 [M+H]⁺

Ejemplo 18: Ácido 2-((5,6-dimetilpirazin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

A partir del intermedio X18

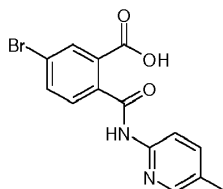


Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/H₂O (1:1)

10 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,58 (1H, br s), 11,17 (1H, s), 9,09 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,04-8,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,79-7,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,46 (3H, s), 2,43 (3H, s).

LCMS Método A: tR = 0,54 min, m/z = 340,1 [M+H]⁺

Ejemplo 19: Ácido 5-bromo-N-(5-metil-piridin-2-il)-ftalámico



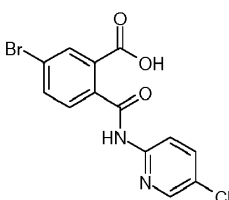
15 Una solución de 5-bromo-isobenzofurano-1,3-diona (1,0 g, 4,42 mmol) y 2-amino-5-picolina (0,41 g, 4,42 mmol) en acetona (140 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes a presión reducida y la mezcla de isómeros resultante se separó por HPLC preparativa (método 2) para obtener el compuesto del título (0,060 g, 0,18 mmol, 4 %) como un sólido blanco.

20 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,33 (1H, br s), 10,85 (1H, s), 8,15 (1H, br, s), 8,06-8,04 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,96-7,95 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,83-7,81 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,65-7,63 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,49-7,47 (1H, d, J = 8,4), 2,26 (3H, s).

LCMS Método A: tR = 0,40 min, m/z = 335,0 [M+H]⁺

Los siguientes ejemplos, 20-22, se prepararon de una manera análoga al ejemplo 19, partiendo de 5-bromo-isobenzofurano-1,3-diona.

25 Ejemplo 20: Ácido 5-bromo-N-(5-cloro-piridin-2-il)-ftalámico

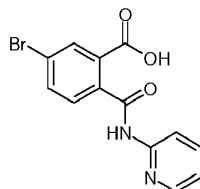


Sintetizado utilizando 2-amino-5-cloropiridina

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,40 (1H, br s), 11,19 (1H, br s), 8,39-8,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,20-8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,98-7,93 (2H, m), 7,85-7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,52-7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz).

LCMS Método A: tR = 0,59 min, m/z = 354,9 [M+H]⁺

Ejemplo 21: Ácido 5-bromo-N-piridin-2-il-ftalámico

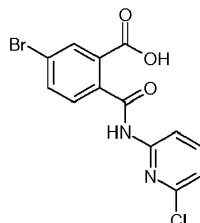


Sintetizado utilizando 2-amino-piridina

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,36 (1H, br s), 10,92 (1H, s), 8,33-8,32 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,16-8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,98-7,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,85-7,80 (2H, m), 7,50-7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,15-7,12 (1H, dd, J = 4,8, 6,4 Hz).

LCMS Método A: tR = 0,38 min, m/z = 321,0 [M + H]⁺

Ejemplo 22: Ácido 5-bromo-N-(6-cloro-piridin-2-il)-ftalámico

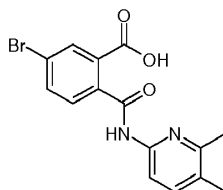


Sintetizado utilizando 2-amino-6-cloropiridina.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,41 (1H, br s), 11,25 (1H, s), 8,15-8,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,98-7,98 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,91-7,79 (2H, m), 7,51-7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,25-7,23 (1H, d, J = 7,6 Hz).

LCMS Método A: tR = 0,60 min, m/z = 354,9 [M + H]⁺

Ejemplo 23: Ácido 5-bromo-N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico



Una solución del intermedio Y21 (0,090 g, 0,22 mmol) en TFA/DCM (1:1, 2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de completar la reacción (controlada por TLC), se concentró la mezcla de reacción a vacío para obtener un sólido que se lavó con éter dietílico (6 x 9 mL) para dar el compuesto del título (0,045 g, 0,13 mmol, 59 %) como un sólido blanco.

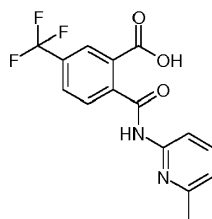
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,29 (1H, br s), 10,75 (1H, s), 7,95-7,94 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89-7,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,82-7,79 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,54-7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47-7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,35 (3H, s), 2,21 (3H, s).

LCMS Método A: tR = 0,41 min, m/z = 348,9 [M + H]⁺

Los siguientes ejemplos 1, 2, 24-46 y 51 se prepararon de manera análoga al ejemplo 23 a partir de los intermedios apropiados Y22-48,

Ejemplo 1: Ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

A partir del intermedio Y22

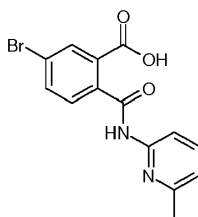


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,51 (1H, s), 10,96 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,01-7,98 (2H, m), 7,75-7,69 (2H, m), 7,02-7,00 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,40 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,46 min, m/z = 325,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

5 Ejemplo 2: Ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y23

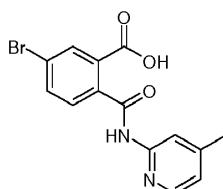


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,31 (1H, br s), 10,86 (1H, s), 7,95 (2H, m), 7,82-7,70 (2H, m), 7,48-7,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00-6,98 (1H, d, J = 6,8 Hz), 2,39 (3H, s).

10 LCMS Método A: t_R = 0,41 min, m/z = 335,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 24: Ácido 5-bromo-N-(4-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y24

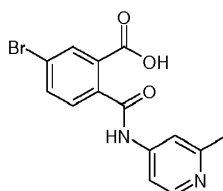


15 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,34 (1H, br s), 10,84 (1H, s), 8,18 -8,17 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,01 (1H, s), 7,97-7,96 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,84-7,82 (1H, dd, J = 2,0, 8,4Hz), 7,48-7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,98-6,97 (1H, d, J = 4,8), 2,34 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,37 min, m/z = 335,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 25: Ácido 5-bromo-N-(2-metil-piridin-4-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y25

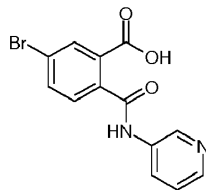


20 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14,20 (1H, br s), 11,33 (1H, s), 8,52-8,50 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,07-8,07 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,96-7,94 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,83 (1H, s), 7,72-7,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60-7,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,58 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,36 min, m/z = 335,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

25 Ejemplo 26: Ácido 5-bromo-N-piridin-3-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y26



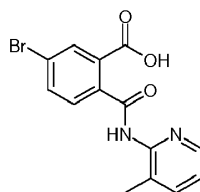
5

^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,47 (1H, br s), 10,60 (1H, s), 8,81-8,80 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,31-8,30 (1H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz), 8,11-8,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,02-8,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,91-7,88 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,57-7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,41-7,38 (1H, dd, J = 8,4, 4,8 Hz).

LCMS Método A: t_R = 0,33 min, m/z = 321,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 27: Ácido 5-bromo-N-(3-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y27



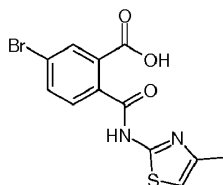
10

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ : 10,63 (1H, br s), 8,28 (1H, s), 7,96-7,95 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,88-7,86 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,79-7,77 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,57-7,55 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,29-7,26 (1H, t, J = 5,2 Hz), 2,30(3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,36 min, m/z = 335,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 28: Ácido 5-bromo-N-(4-metil-tiazol-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y28



15

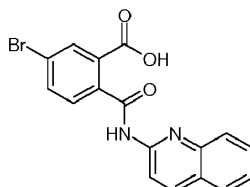
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,43 (1H, br s), 12,66 (1H, s), 7,99-7,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87-7,84 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,56-7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,81-6,81 (1H, d, J = 0,8 Hz), 2,27 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,52 min, m/z = 341,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 29: Ácido 5-bromo-N-quinolin-2-il-ftalámico

20

A partir del intermedio Y29



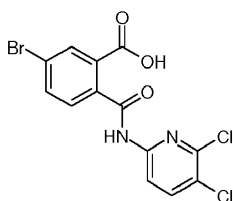
^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,40 (1H, br s), 11,27 (1H, s), 8,39 (2H, m), 7,99-7,92 (2H, m), 7,87-7,84 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,80-7,50 (4H, m).

LCMS Método A: t_R = 0,51 min, m/z = 370,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25

Ejemplo 30: Ácido 5-bromo-N-(5,6-dicloro-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y30

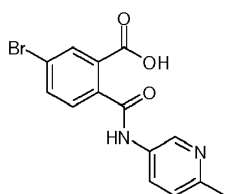


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,40 (1H, br s), 11,6 (1H, s), 8,17-8,12 (2H, m), 7,98-7,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,85-7,83 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,53-7,50 (1H, d, J = 8,4 Hz).

LCMS Método A: t_R = 0,68 min, m/z = 388,8 $[M+H]^+$

5 Ejemplo 31: Ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-3-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y31

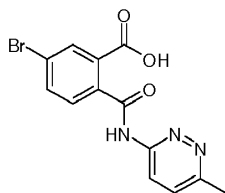


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,49 (1H, s), 8,67-8,66 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,00-7,95 (2H, m), 7,89-7,87 (1H, dd, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,55-7,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,24-7,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,49 (3H, s).

10 LCMS Método A: t_R = 0,34 min, m/z = 335,0 $M+H]^+$

Ejemplo 32: Ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridazin-3-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y32

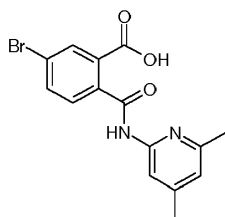


15 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,42 (1H, br s), 11,45 (1H, s), 8,27-8,25 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,00-7,99 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87-7,85 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,61-7,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 2,49 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,39 min, m/z = 336,0 $[M+H]^+$

Ejemplo 33: Ácido 5-bromo-N-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y33

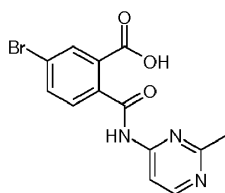


20 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,29 (1H, br, s), 10,79 (1H, s), 7,94 (1H, s), 7,82-7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,46-7,44 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,84 (1H, s), 2,34 (3H, s), 2,29 (3H, s)

LCMS Método A: t_R = 0,40 min, m/z = 348,9 $[M+H]^+$

Ejemplo 34: Ácido 5-bromo-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y34

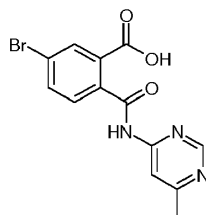


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,40 (1H, br s), 11,41 (1H, s), 8,59-8,58 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,98-7,94 (2H, m), 7,85-7,83 (1H, dd, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,51-7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,51 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,38 min, m/z = 336,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Ejemplo 35: Ácido 5-bromo-N-(6-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y35

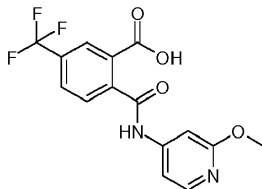


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,46 (1H, s), 11,28 (1H, s), 8,74 (1H, s), 8,04 (1H, s), 8,00 (1H, s), 7,87-8,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,51-7,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,46 (3H, s).

10 LCMS Método A: t_R = 0,41 min, m/z = 336,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 36: Ácido N-(2-metoxi-piridin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico

A partir del intermedio Y36

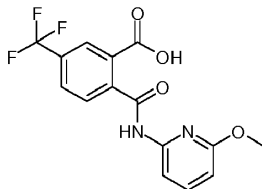


15 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,69 (1H, br s), 10,78 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,09-8,05 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,82-7,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,17 (1H, s), 7,15-7,14 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,83 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,45 min, m/z = 341,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 37: Ácido N-(6-metoxi-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico

A partir del intermedio Y37

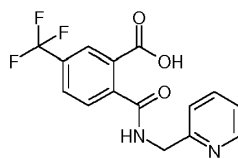


20 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,55 (1H, br s), 10,84 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,01-8,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,76-7,72 (3H, m), 6,56-6,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 3,81 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,62 min, m/z = 341,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 38: Ácido N-piridin-2-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico

A partir del intermedio Y38

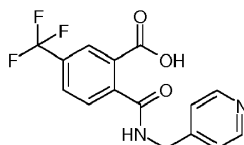


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,55 (1H, br s), 9,11-9,08 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,51-8,50 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,07 (1H, s), 8,02-8,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,79-7,73 (2H, m), 7,53-7,51 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,29-7,26 (1H, q, J = 4,0 Hz), 4,54-4,53 (2H, d, J = 6,4 Hz).

5 LCMS Método A: t_R = 0,35 min m/z = 325,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 39: Ácido N-piridin-4-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico

A partir del intermedio Y39

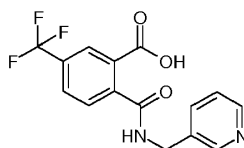


10 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,62 (1H, s), 9,10-9,07 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,52-8,51 (2H, d, J = 5,6 Hz), 8,08 (1H, s), 8,02-8,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,74-7,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43-7,41 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,49-4,47 (2H, d, J = 6,0 Hz).

LCMS Método 450: t_R = 0,34 min, m/z = 325,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 40: Ácido N-piridin-3-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico

A partir del intermedio Y40

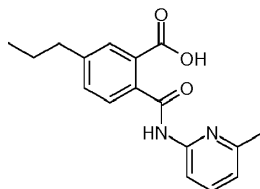


15 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 9,12-9,10 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,72 (1H, s), 8,64-8,62 (1H, d, J = 4,4 Hz), 8,14-8,12 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,08 (1H, s), 8,02-8,00 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,73-7,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,67-7,63 (1H, q, J = 4,4 Hz), 4,56-4,54 (2H, d, J = 6,0 Hz).

LCMS Método A: t_R = 0,34 min, m/z = 325,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 41: Ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-propil-ftalámico

20 A partir del intermedio Y43

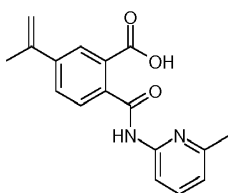


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,88 (1H, br s), 10,70 (1H, s), 7,97-7,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,70-7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, s), 7,42 (2H, s), 6,98-6,97 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,66-2,62 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,39 (3H, s), 1,66-1,57 (2H, m), 0,92-0,89 (3H, t, J = 7,2 Hz).

25 LCMS Método A: t_R = 0,48 min, m/z = 299,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$

Ejemplo 42: Ácido N 5-isopropenil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y42

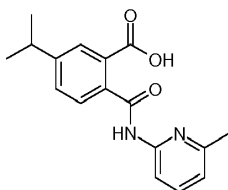


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 10,81 (1H, s), 7,96-7,95 (1H, m), 7,90 (1H, s), 7,74-7,69 (2H, m), 7,51-7,49 (1H, d, J = 8 Hz), 7,01-6,99 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,55 (1H, s), 5,23 (1H, s), 2,40 (3H, s), 2,15 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,45 min, m/z = 297,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 Ejemplo 43: Ácido N 5-isopropil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

A partir del intermedio Y47

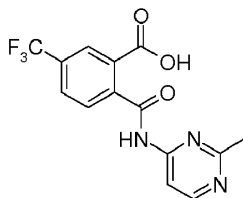


^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12,90 (1H, br s), 10,70 (1H, s), 7,96-7,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,70-7,66 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,49-7,43 (2H, m), 6,98-6,96 (1H, d, J = 7,6 Hz), 3,17-2,96 (1H, m), 2,39 (3H, s), 1,24 (6H, d, J = 8,8 Hz).

10 LCMS Método A: t_R = 0,47 min, m/z = 299,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 44: Ácido 2-((2-metilpirimidin-4-il)carbamoyl)-5-(trifluorometil)benzoico

A partir del intermedio Y44

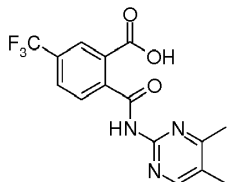


15 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 11,52 (1H, s), 8,65-8,63 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,15 (1H, s), 8,06-8,04 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,01-8,00 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,79-7,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 2,53 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,43 min, m/z = 326,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 45: Ácido 2-((4,5-dimetilpirimidin-2-il)carbamoyl)-5-(trifluorometil)benzoico

A partir del intermedio Y45

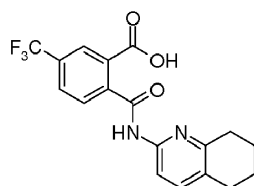


20 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13,44 (1H, br s), 10,97 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,97-7,96 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,62-7,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,17 (3H, br s), 2,10 (3H, s).

LCMS Método A: t_R = 0,51 min, m/z = 340,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Ejemplo 46: Ácido 2-((5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)carbamoyl)-5-(trifluorometil)benzoico

A partir del intermedio Y46

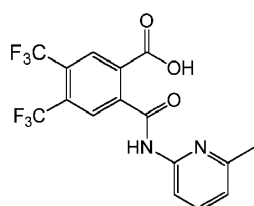


¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,49-13,46 (1H, d, J = 10 Hz), 10,92 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,00-7,98 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,92-7,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,74-7,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,50-7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,72-2,60 (4H, m), 1,81-1,73 (4H, m).

5 LCMS Método A: tR = 0,51 min, m/z = 365,1 [M+H]⁺

Ejemplo 47: Ácido 2-((6-metilpiridin-2-il)carbamoyl)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico

A partir del intermedio X19



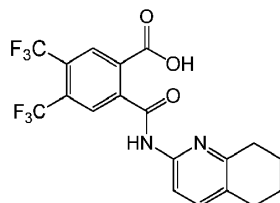
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/H₂O (1:1)

10 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 14,0 (1H, s, br), 11,29 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,75-7,71 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,039-7,021 (1H, d, J = 7,2 Hz), 2,41 (3H, s).

LCMS Método A: tR = 0,61 min, m/z = 392,9 [M+H]⁺

Ejemplo 48: Ácido 2-((5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)carbamoyl)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico

A partir del intermedio X20



15

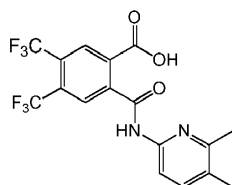
Sintetizado utilizando hidróxido de litio monohidrato en THF/H₂O (1:1)

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 13,90 (1H, br), 11,05 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,92-7,90 (1H, d, J = 8,4Hz), 7,52-7,50 (1H, d, J = 8,0Hz), 2,72-2,71 (4H, m), 1,76-1,74 (4H, m).

LCMS Método A: tR = 0,66 min, m/z = 433,1 [M+H]⁺

20 Ejemplo 49: Ácido 2-((5,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoyl)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico

A partir del intermedio S52



25

Se añadió LiOH.H₂O (12 mg, 0,285 mmol) a una solución de intermedio S52 (60 mg, 0,142 mmol) en THF/H₂O (1:1) (3,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se eliminó el THF a vacío y el material crudo se acidificó con HCl 1 N. El sólido resultante se filtró, se lavó con pentano y se secó a presión reducida para obtener el compuesto del título (45 mg, 78 %) como un sólido blanco.

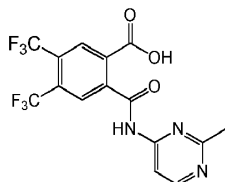
¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 11,41 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,92-7,90 (1H, d, J = 7,2Hz), 7,57-7,55

(1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$), 2,36 (3H, s), 2,22 (3H, s).

LCMS Método A: $t_R = 0,61\text{ min}$, $m/z = 407,0\text{ [M+H]}^+$

Ejemplo 50: Ácido 2-((2-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico

A partir del intermedio T1



5

A una solución de intermedio T1 (100 mg, 0,331 mmol) y 2-metilpirimidin-4-amina (36 mg, 0,331 mmol) en DCM (3,0 mL) se añadieron HATU (188 mg, 0,496 mmol) y DIPEA (0,18 mL, 0,993 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una vez completada la reacción (controlada por TLC), se diluyó la mezcla de reacción con agua (50 ml), se extrajo con EtOAc (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (100 mg, 77 %) como un sólido blanco.

10

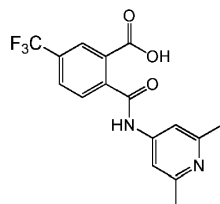
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14,07 (1H, br), 11,61 (1H, s), 8,63-8,62 (1H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 8,36 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,95 (1H, s), 2,49 (3H, s).

LCMS Método A: $t_R = 0,55\text{ min}$, $m/z = 393,9\text{ [M + H]}^+$

Ejemplo 51: Ácido 2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

15

A partir del intermedio Y48



$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 14,0 (1H, br), 11,56 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,16-8,14 (1H, d, $J = 8,0\text{ Hz}$), 7,87-7,85 (1H, d, $J = 8,0\text{ Hz}$), 7,73 (2H, s), 2,61 (6H, s).

LCMS Método A: $t_R = 0,42\text{ min}$, $m/z = 339,0\text{ [M + H]}^+$

20

Expresión y purificación de proteínas.

El dominio extracelular de la sortilina humana (78-755) que incluye el propéptido (34-77) de Q99425 y una marca 6xHis en C-terminal se expresó en células HEK 293 utilizando el vector de expresión episomal pCEP-PU. El dominio extracelular de sortilina expresada se purificó a partir de medio de cultivo en una columna de Ni^{2+} NTA-agarosa (Qiagen) según las instrucciones del fabricante.

25

La progranulina humana (P28799; 18-593) se expresó en células HEK 293F utilizando el vector de expresión pcDNA 3.1(-). La purificación a partir del medio de cultivo se realizó mediante captura sobre capto-Q (GE-healthcare). Las fracciones que eluyen de la columna se precipitaron con sulfato de amonio 2 M y se centrifugaron. El precipitado se disolvió en PBS y se separó en una columna de exclusión de tamaño S200. Las fracciones con progranulina se identificaron por SDS-PAGE y se agruparon en consecuencia.

30

La parte pro del factor de crecimiento del nervio beta humano (P01138; 19-121) se expresó como una fusión C-terminal a GST utilizando el plásmido de expresión pGEX en células BL21 de *E. coli*. La inducción se inició al añadir IPTG 1 mM y se continuó durante 4 horas. Las células se recogieron por centrifugación y se lisaron utilizando el kit de "extracción de proteínas del destructor de bloques" de Novagen. El lisado limpio se purificó utilizando las columnas GSTrap (GE healthcare) según las instrucciones del fabricante.

35

La his-sortilina de ratón se compró de R&D Systems.

Ensayo de afinidad para hSortilina

La afinidad del compuesto se determinó midiendo el desplazamiento de la unión de la 3H-neurotensina a la hSortilina utilizando un formato de ensayo basado en SPA.

5 El ensayo de sortilina se llevó a cabo en un volumen total de 40 µl en tampón de ensayo HEPES 50 mM pH 7,4 que contenía NaCl 100 mM, CaCl₂ 2,0 mM, BSA al 0,1 % y Tween-20 al 0,1 %. Se preincubaron concentraciones variables de compuestos durante 30 minutos a temperatura ambiente con 6his-sortilina 150 nM. Se añadió [³H]-neurotensina 5 nM como radioligando y se definió la unión inespecífica como la unión en presencia de neurotensina 20 µM. Se añadieron perlas de imagen de quelato de Ni (Perkin Elmer) y la placa se agitó lentamente en la oscuridad durante 60 minutos. Se dejó que las perlas de imagen tuvieran un tiempo de reposo mínimo de 6 horas antes de que se leyera la placa en un ViewLux con un tiempo de exposición de 360 segundos. La evaluación de la dosis-respuesta de los compuestos se realizó con 10 concentraciones de fármacos (que cubren 3 decenas). Los valores IC₅₀ se calcularon por regresión no lineal utilizando la concentración-respuesta sigmoidea (pendiente variable) utilizando Xlfit 4 (IDBS, Reino Unido). Los resultados se dieron como valores de Ki (nM) derivados de valores de IC₅₀ ajustados por ordenador convertidos a valores de Ki utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1 + (L/K_d))$). La K_d para neurotensina (NTS) se determinó a 100 nM

Ejemplo Número	Unión de NTS a hSortilina IC ₅₀ (nM)	Ki de hSortilina
1	450	429
2	1200	1143
3	6400	6095
4	1400	1333
5	830	790
6	4000	
7	170	162
8	1000	952
9	700	667
10	2200	2095
11	480	457
12	1800	1714
13	480	457
14	4200	4000
15	3400	3238
16	360	343
17	360	343
18	240	229
19	1700	1619
20	990	943
21	3600	3429
22	1600	1524
23	570	543
24	2400	2286

25	1800	1714
26	5500	5238
27	64 % *	
28	3600	3429
29	1300	1238
30	2100	2000
31	70 % *	
32	3200	3048
33	970	924
34	490	467
35	2000	1905
36	750	714
37	1300	1238
38	1600	1524
39	7500	7143
40	4800	4571
41	3600	3429
42	5200	4952
43	1100	1048
44	300	286
45	200	190
46	88	84
47	1200	1144
48	760	721
49	750	734
50	620	599
51	640	614

* Inhibición a 50 μ M

Ensayo de afinidad para mSortilina

La afinidad del compuesto se determinó midiendo el desplazamiento de la unión de ^3H -neurotensina a mSortilina utilizando un formato de ensayo basado en SPA.

El ensayo de sortilina se llevó a cabo en un volumen total de 40 μ l en tampón de ensayo HEPES 50 mM pH 7,4 que contenía NaCl 100 mM, CaCl_2 2,0 mM, BSA al 0,1 % y Tween-20 al 0,1 %. Se preincubaron concentraciones variables de compuestos durante 30 minutos a temperatura ambiente con 6his-Sortilina 150 nM. Se añadió [^3H]-

neurotensina 5 nM como radioligando y se definió la unión inespecífica como la unión en presencia de neurotensina 20 μ M. Se añadieron perlas de imagen de quelato de Ni (Perkin Elmer) y la placa se agitó lentamente en la oscuridad durante 60 minutos. Se dejó que las perlas de imagen tuvieran un tiempo de reposo mínimo de 6 horas antes de que se leyera la placa en un ViewLux con un tiempo de exposición de 360 segundos. La evaluación de la dosis-respuesta de los compuestos se realizó con 10 concentraciones de fármacos (que cubren 3 decenas). Los valores IC_{50} se calcularon por regresión no lineal utilizando la concentración-respuesta sigmoidea (pendiente variable) utilizando Xlfit 4 (IDBS, Reino Unido). Los resultados se dieron como valores de K_i (nM) derivados de valores de IC_{50} ajustados por ordenador convertidos a valores de K_i utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff ($K_i = IC_{50}/(1 + (L/K_d))$). La K_d para neurotensina se determinó a 100 nM

Ejemplo Número	Unión NTS a mSortilina IC_{50} (nM)	K_i de mSortilina
1	220	210

Inhibición de la parte Pro de ProNGF a la hSortilina

La inhibición de proNGF a sortilina se determinó midiendo la unión de la parte pro de proNGF a sortilina utilizando tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo. La parte pro de proNGF se fusionó con la marca GST y la sortilina se marcó con His. Se usó un anticuerpo GST con marcaje de europio y un anticuerpo His con marca XL665 para detectar la unión de pro-GST a his-sortilina. La señal se genera una vez que las proteínas interactúan entre sí para acercar los anticuerpos marcados.

El ensayo de pro-sortilina se llevó a cabo en un volumen total de 20 μ l en tampón de ensayo HEPES 50 mM pH 7,4 que contenía NaCl 100 mM, $CaCl_2$ 2,0 mM, BSA al 0,1 % y Tween-20 al 0,1 %. Se incubaron concentraciones variables de compuestos durante 15 minutos a temperatura ambiente con 6his-sortilina 50 nM y pro-GST 6 nM. Se añadieron anti-GST-Eu 4 nM y anti-His-XL665 25 nM junto con KF (concentración final 200 mM) y después de 150 minutos de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, se midió la fluorescencia con una excitación de 320 nm y emisión dual de 665 y 615 nm en un lector de envión (Perkin Elmer). La señal se expresó en términos de relación HTRF (intensidad de fluorescencia a 665 nm/intensidad de fluorescencia a 615 nm x 10.000). La inhibición de la unión de proGST a sortilina se expresó como un porcentaje de inhibición de la respuesta de control a neurotensina 20 μ M (100 % de inhibición) en relación con un control basal de tampón (0 % de inhibición). Los valores IC_{50} se calcularon por regresión no lineal utilizando la concentración-respuesta sigmoidea (pendiente variable) utilizando Xlfit 4 (IDBS, Reino Unido).

Ejemplo Número	IC_{50} (nM)
1	260

Inhibición de hProgranulina a hSortilina

La inhibición de la progranulina a la sortilina se determinó midiendo la unión de la progranulina de proNGF a his-sortilina utilizando tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo. Se usó un anticuerpo de progranulina con marcaje de europio y un anticuerpo de His con marca de XL665 para detectar la unión de progranulina a his-sortilina. La señal se genera una vez que las proteínas interactúan entre sí para acercar los anticuerpos marcados.

El ensayo de progranulina-sortilina se realizó en un volumen total de 20 μ l en un tampón de fosfato 50 mM, pH 7,0 que contenía BSA al 0,1 %. Se incubaron concentraciones variables de compuestos durante 15 min a temperatura ambiente con 6his-sortilina 50 nM y progranulina 4 nM. Se añadieron anti-progranulina-Eu 0,7 nM y anti-His-XL665 7 nM junto con KF (concentración final 200 mM) y después de 120 minutos de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, se mantuvo la placa a 4 °C durante la noche y al día siguiente, se midió la fluorescencia con una excitación de 320 nm y emisión dual de 665 y 615 nm en el lector de envión (Perkin Elmer). La señal se expresó en términos de relación HTRF (intensidad de fluorescencia a 665 nm/intensidad de fluorescencia a 615 nm x 10.000). La inhibición de la unión de progranulina a sortilina se expresó como un porcentaje de inhibición de la respuesta de control a neurotensina 20 μ M (100 % de inhibición) en relación con un control basal de tampón (0 % de inhibición). Los valores IC_{50} se calcularon por regresión no lineal utilizando la concentración-respuesta sigmoidea (pendiente variable) utilizando Xlfit 4 (IDBS, Reino Unido).

Ejemplo Número	IC_{50} (nM)
1	1800

Ensayo de endocitosis de la PGRN endógena

Se generaron líneas celulares estables que expresan sortilina humana (S-18) transfectando células HEK293 con un vector de expresión de sortilina humana, seguido de unas pocas rondas de pases con el agente de selección apropiado.

5 Se encontró que las células HEK293 y las células S-18 segregan PGRN continuamente en el medio sin ninguna estimulación. La progranulina se une a la sortilina y sufre endocitosis (Hu et al. 2010). El bloqueo de la interacción de sortilina y progranulina produce una acumulación de PGRN en el medio. Los compuestos que no bloquean la interacción de la sortilina y la progranulina no tienen ningún efecto sobre los niveles de PGRN en el medio.

10 El día 1, se siembran las células S-18 en una placa de 96 pocillos. Después de 24 horas, se reemplaza completamente el medio o con medio o con uno de los compuestos de ensayo. Todos los compuestos se ensayaron a 10 μ M a menos que se especifique otra cosa. El medio se recoge el día 3 y se analiza utilizando ELISA para PGRN (R&D). La viabilidad celular se evalúa por Cell TiterGlo (Pro Mega) para evaluar el efecto citotóxico de los compuestos.

15 Se añadieron diferentes compuestos a las células S-18 para evaluar el efecto sobre la progranulina. La neurotensina es un ligando natural para la sortilina y bloquea la unión de la sortilina a la progranulina lo que produce una acumulación de progranulina en el medio. La adición de neurotensina o el Ejemplo 1 a las células S-18 muestra un aumento de PGRN en el medio de cultivo celular en un 85-100 % en comparación con los pocillos control.

Por otro lado, la neurotensina codificada (LIYPRNEYELRKP) o el Estándar 1 no se unen a la sortilina y los niveles de PGRN en el medio son similares a los de los pocillos no tratados.

20 En un modelo experimental similar pero ligeramente diferente, se permite que la PGRN se acumule durante 24 horas, por lo que los compuestos pueden competir con la PGRN para unirse a la sortilina. El día 2, se añaden los compuestos a las células y se incuban durante 24 horas más, cuando se recoge el medio y se analizan los niveles de PGRN utilizando el kit ELISA.

25 La neurotensina y el Ejemplo 1, compiten con PGRN en el medio, aumentan los niveles de PGRN en el medio de cultivo celular. La neurotensina codificada y el Estándar 1 no tuvieron ningún efecto sobre la endocitosis de la PGRN como se muestra en la Figura 1.

Ensayo de progranulina por Cellomics

30 En este ensayo se utilizaron células HEK 293 transfectadas (con plásmidos control o de expresión de sortilina) o células HEK293 estables que expresan sortilina humana (S-18). Las células se tripsinizan y se colocan en placas de 96 pocillos. En el caso de células transfectadas transitoriamente, se colocaron 24 horas después de la transfección en placas de 96 pocillos. Al día siguiente, se cambió completamente el medio y los compuestos de ensayo se añadieron a las células durante 30 min seguido por PGRN durante 60 min. Al final del estudio (después de 1,5 horas), se fijaron y se tiñeron las células para determinar la sortilina y la progranulina. Todas las placas teñidas se analizaron mediante Cellomics Array Scan (Thermo Fischer) y se calculó la intensidad media de tinción para la PGRN y la sortilina por célula en cada pocillo.

35 La progranulina utilizada en este ensayo se recogió del medio después de la transfección transitoria de plásmidos de expresión de progranulina en células HEK 293. Los niveles de PGRN se midieron utilizando el kit ELISA para PGRN (R&D).

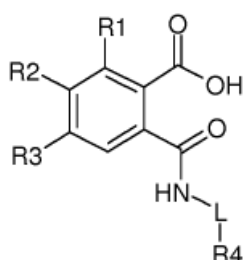
40 La adición de PGRN a los pocillos sufrió fácilmente endocitosis y llevó a un aumento de la señal fluorescente en los pocillos transfectados con sortilina. La adición de neurotensina, o del compuesto del Ejemplo 1, evita la unión de la sortilina a la progranulina (Figura 2). Por lo tanto, la PGRN no sufrió endocitosis y la intensidad de fluorescencia de la PGRN fue similar a los niveles de control.

45 La neurotensina codificada no se unió a la sortilina y se usó como control negativo. En los pocillos tratados con neurotensina codificada o con Estándar 1, la PGRN se unió a la sortilina y sufrió endocitosis y la intensidad de la fluorescencia aumentó significativamente como se ve en los pocillos tratados sólo con PGRN.

La neurotensina codificada tiene la secuencia de: LIYPRNEYELRKP

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula A



[A]

en donde

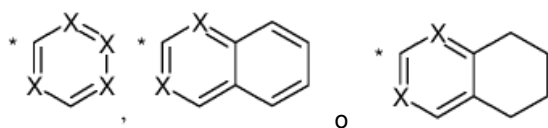
5 R1 representa H o F,

R2 representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆ halogenado,

R3 representa halógeno, H, alquilo C₁-C₆, o alquilo C₁-C₆ halogenado,

L es un enlace directo o representa CH₂,

R4 se selecciona del grupo que comprende



opcionalmente sustituido con C≡N, 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alquilos halogenados, 1 o 2 alcoxi C₁-C₃ o 1 o 2 halógenos,

X representa C o N, en donde N está presente en 1 o 2 posiciones y

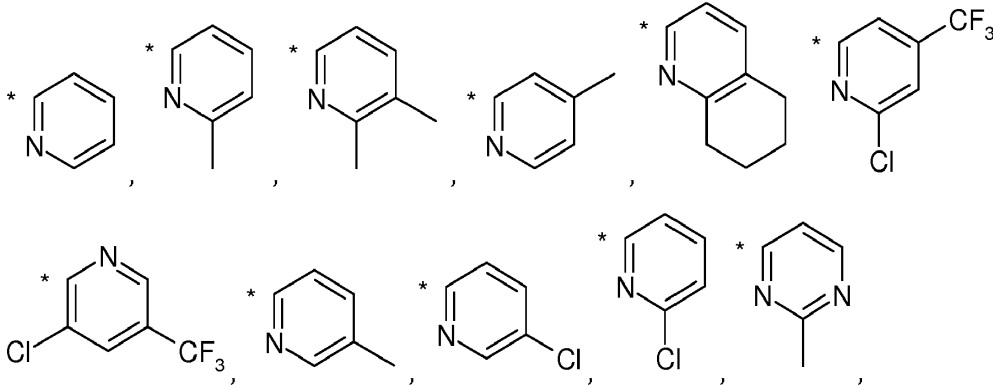
* indica el punto de unión,

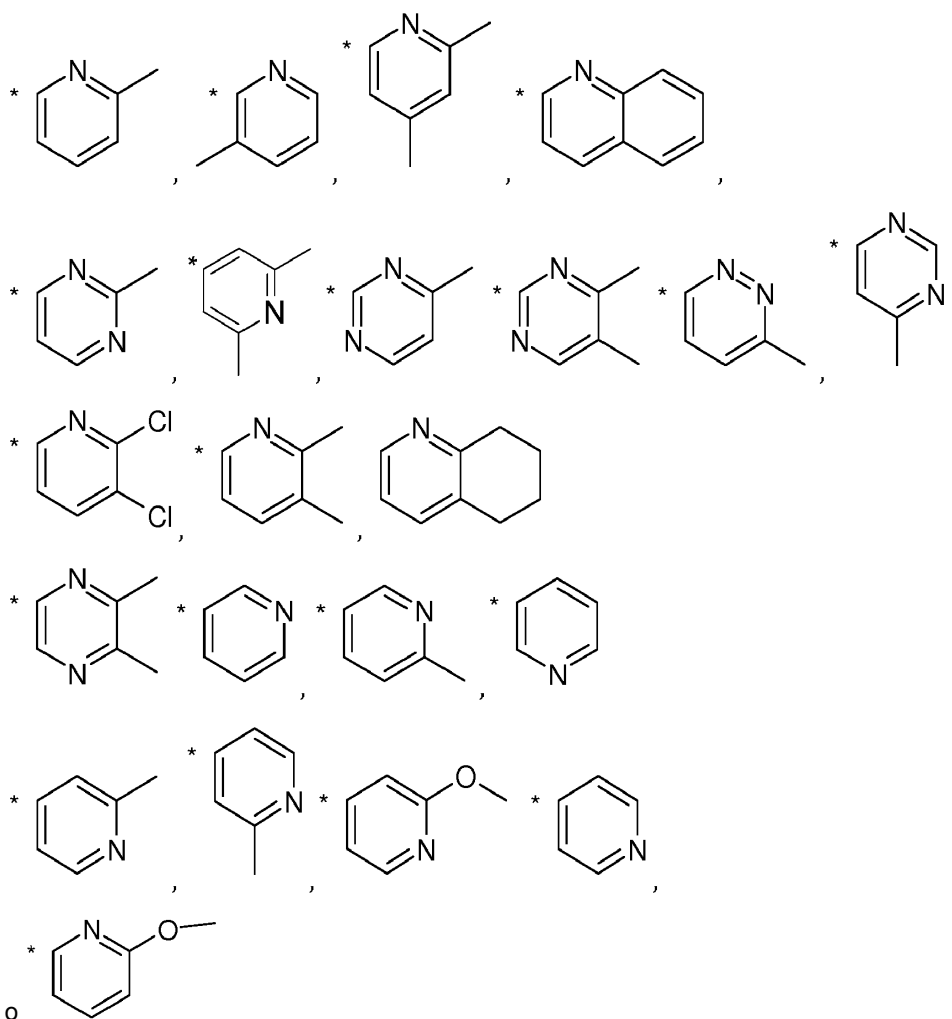
y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el alquilo halogenado es CF₃.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R2 es Cl, Br o CF₃ y R3 es H o Cl.

4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R4 se selecciona del grupo que comprende





opcionalmente sustituido con C≡N, 1 o 2 alquilos C₁-C₃, 1 o 2 alquilos halogenados, 1 o 2 alcoxi C₁-C₃ o 1 o 2 halógenos,

en donde * indica el punto de unión.

- | | |
|----|--|
| 5. | El compuesto según la reivindicación 1, siendo seleccionado dicho compuesto del grupo que comprende |
| 10 | <p>ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico</p> <p>ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico</p> <p>ácido 5-metil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico</p> <p>ácido 5-cloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico</p> |
| 15 | <p>ácido 4,5-dicloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico</p> <p>ácido N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico</p> <p>ácido N-(4-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico</p> <p>ácido N-(2-metil-piridin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico</p> <p>ácido 4,5-dicloro-N-(4-metil-piridin-2-il)-ftalámico</p> |
| 20 | <p>ácido 4,5-dicloro-N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico</p> <p>ácido 4,5-dicloro-N-(2-metil-piridin-4-il)-ftalámico</p> <p>ácido 4,5-dicloro-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico</p> |

- ácido 5-cloro-6-fluoro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- ácido 4,5-dimetil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- ácido 2-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico
- ácido 2-((4-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico
- 5 ácido 2-((5,6-dimetilpirazin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico
- ácido 5-bromo-N-(5-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-(5-cloro-piridin-2-il)-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-piridin-2-il-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-(6-cloro-piridin-2-il)-ftalámico
- 10 ácido 5-bromo-N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-(4-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-(2-metil-piridin-4-il)-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-piridin-3-il)-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-(3-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- 15 ácido 5-bromo-N-quinolin-2-il-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-(5,6-dicloro-piridin-2-il)-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-3-il)-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridazin-3-il)-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico
- 20 ácido 5-bromo-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico
- ácido 5-bromo-N-(6-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico
- ácido N-(2-metoxi-piridin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico
- ácido N-(6-metoxi-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico
- ácido N-piridin-2-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico
- 25 ácido N-piridin-4-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico
- ácido N-piridin-3-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico
- ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-propil-ftalámico
- ácido N 5-isopropenil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- ácido N 5-isopropil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- 30 ácido 2-((2-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico
- ácido 2-((4,5-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico
- ácido 2-((5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico
- ácido 2-((6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico
- ácido 2-((5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il)carbamoil)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico
- 35 ácido 2-((5,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico
- ácido 2-((2-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-4,5-bis(trifluorometil)benzoico
- ácido 2-((2,6-dimetilpiridin-4-il)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

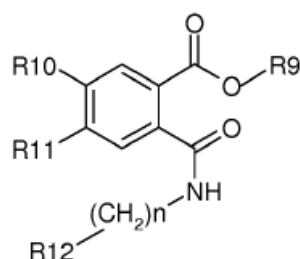
6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y uno o más excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 7. Un compuesto o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en terapia.

8. Un compuesto o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de las neuronas motoras, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación o aterosclerosis.

10 9. Un compuesto o una composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 8, en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ictus, lesión cerebral traumática, degeneración de la retina, degeneración de fotorreceptores inducida por la luz, epilepsia, trastorno bipolar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración lobular frontotemporal, atrofia muscular espinal, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor agudo y crónico, prevención y tratamiento del dolor establecido, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor postoperatorio, dolor inflamatorio, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, aterosclerosis y esclerosis múltiple.

10. Un profármaco del compuesto de la reivindicación 1, según la fórmula C



en donde

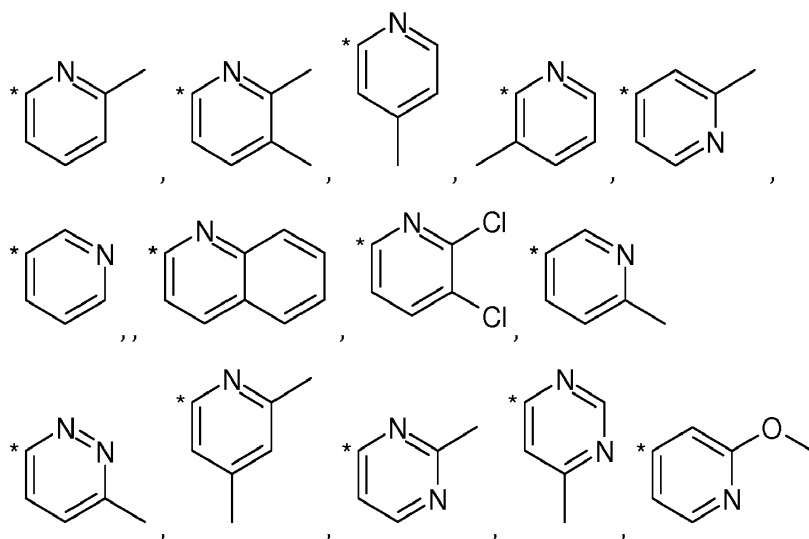
R9 representa alquilo C₁-C₆

20 R10 representa halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆ o alquilo C₁-C₆ halogenado,

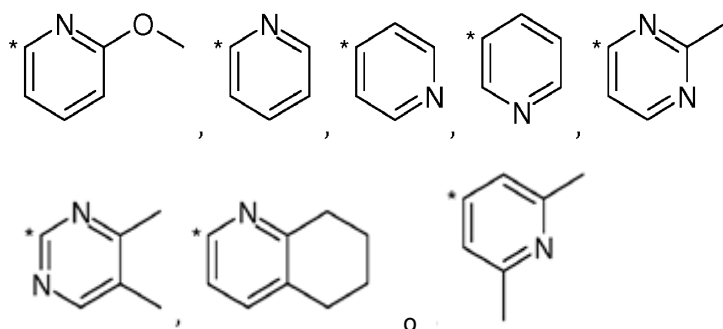
R11 representa halógeno, H, alquilo C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆ halogenado,

n es 0 o 1,

R12 se selecciona del grupo que comprende



25



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 11. El profármaco según la reivindicación 10, en donde R10 representa CH₃, CHCH₂, Br, Cl, C≡N o CF₃ y R7 representa H, CF₃ o Cl.
12. El profármaco según la reivindicación 10, siendo seleccionado dicho profármaco del grupo que comprende
- éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico
- 10 éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(5-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(2-metil-piridin-4-il)-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-piridin-3-il-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(3-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- 15 éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-quinolin-2-il-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(5,6-dicloro-piridin-2-il)-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridin-3-il)-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(6-metil-piridazin-3-il)-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(4,6-dimetil-piridin-2-il)-ftalámico
- 20 éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-bromo-N-(6-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido N-(2-metoxi-piridin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido N-(6-metoxi-piridin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido N-piridin-2-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico
- 25 éster *terc*-butílico del ácido N-piridin-4-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido N-piridin-3-ilmetil-5-trifluorometil-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-isopropenil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido N-(6-metil-piridin-2-il)-5-propil-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido N-(2-metil-pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico
- 30 éster *terc*-butílico del ácido N-(4,5-dimetil-pirimidin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido N-(5,6,7,8-tetrahydro-quinolin-2-il)-5-trifluorometil-ftalámico
- éster *terc*-butílico del ácido 5-isopropil-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido N-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-5-trifluorometil-ftalámico

éster *terc*-butílico del ácido 4,5-dicloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

éster isopropílico del ácido 4,5-dicloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

éster metílico del ácido 4,5-dicloro-N-(6-metil-piridin-2-il)-ftalámico

5 éster isopropílico del ácido 4,5-dicloro-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

éster etílico del ácido 4,5-dicloro-N-(2-metil-pirimidin-4-il)-ftalámico

éster metílico del ácido N-(5,6-dimetil-piridin-2-il)-4,5-bis-trifluorometil-ftalámico

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 13. Una composición farmacéutica que comprende un profármaco según la reivindicación 10 y uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

14. Un profármaco según la reivindicación 10 o una composición farmacéutica según la reivindicación 13, para uso en terapia.

15 15. Un profármaco según la reivindicación 10 o una composición farmacéutica según la reivindicación 13, para uso en un método para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, enfermedad psiquiátrica, enfermedad de las neuronas motoras, neuropatías periféricas, dolor, neuroinflamación o aterosclerosis.

20 16. Un profármaco o una composición farmacéutica según la reivindicación 15, para uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ictus, lesión cerebral traumática, degeneración de la retina, degeneración de fotorreceptores inducida por la luz, epilepsia, trastorno bipolar, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración lobular frontotemporal, atrofia muscular espinal, neuropatía periférica, neuropatía diabética, dolor agudo y crónico, prevención y tratamiento del dolor establecido, dolor neuropático, dolor lumbar, dolor postoperatorio, dolor inflamatorio, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, aterosclerosis y esclerosis múltiple.

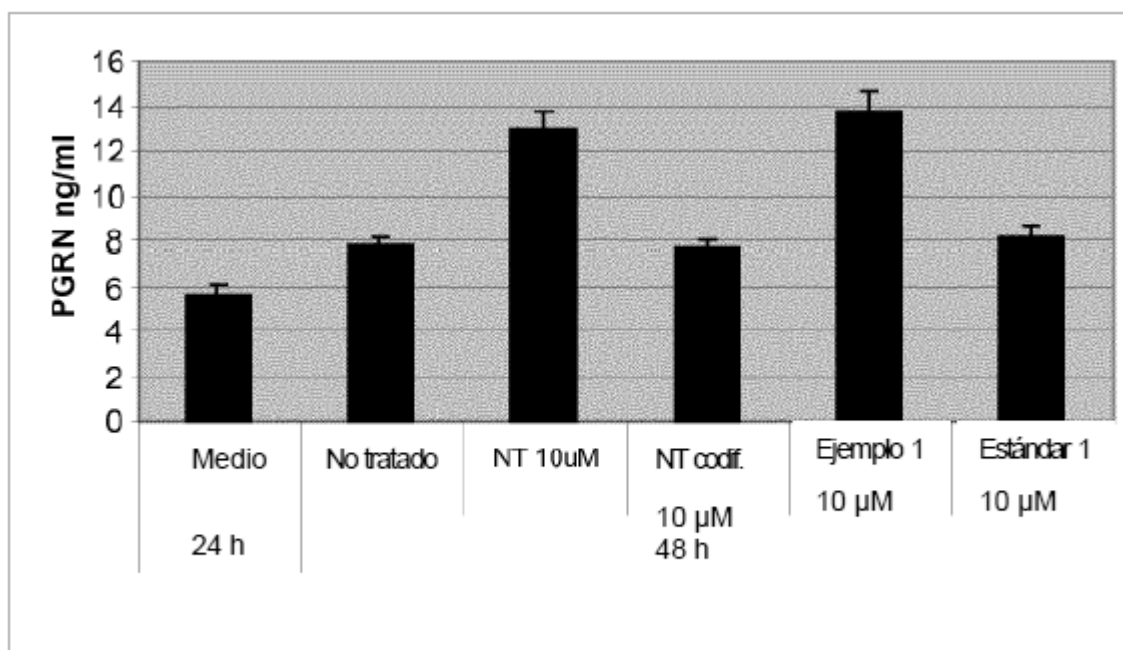


Figura 1

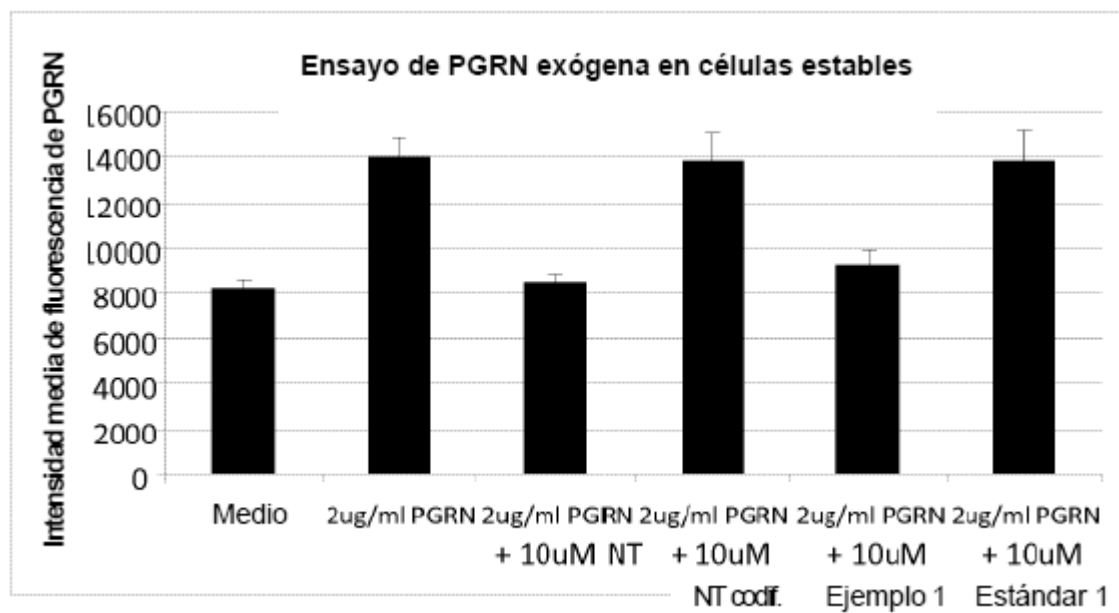


Figura 2