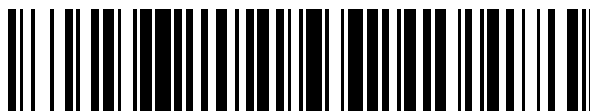


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 953**

51 Int. Cl.:

C07C 311/16 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2014 PCT/EP2014/053858**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.09.2014 WO14131847**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2014 E 14707372 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017 EP 2961732**

54 Título: **Sulfamoilarilamidas y el uso de las mismas como medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B**

30 Prioridad:

28.02.2013 EP 13157232

31.05.2013 EP 13170069

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

04.08.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE**

72 Inventor/es:

**VANDYCK, KOEN;
LAST, STEFAAN JULIEN y
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 628 953 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

Sulfamoilarilamidas y el uso de las mismas como medicamentos para el tratamiento de la hepatitis B.

Técnica anterior

5 El virus de la Hepatitis B (VHB) es un virus de ADN parcialmente bicatenario (ADNbc), con envoltura, de la familia Hepadnavirus (*Hepadnaviridae*). Su genoma contiene 4 marcos de lectura solapados: el gen precore/core; el gen polimerasa; los genes L, M y S, que codifican las 3 proteínas con envoltura y el gen X.

10 En la infección, el genoma de ADN parcialmente bicatenario (el ADN circular relajado; ADNcr) se convierte en un ADN circular covalentemente cerrado (ADNccc) en el núcleo de la célula huésped y se transcriben los ARNm víricos. Una vez encapsulado, el ARN pregenómico (ARNpg), que también codifica proteína core y Pol, sirve como la plantilla para la transcripción inversa, que regenera el genoma de ADNbc parcialmente (ADNcr) en la nucleocápside.

El VHB ha producido epidemias en partes de Asia y África y es endémico en China. El VHB ha infectado a aproximadamente 2.000 millones de personas en el mundo, de los cuales aproximadamente 350 millones de personas han desarrollado infecciones crónicas. El virus hace que la enfermedad hepatitis B y la infección crónica estén correlacionadas con un riesgo enormemente aumentado de desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular.

15 La transmisión del virus de la hepatitis B resulta de la exposición a sangre o fluidos corporales infecciosos, mientras que se ha detectado ADN vírico en la saliva, las lágrimas y la orina de portadores crónicos con ADN de alto título en suero.

Existe una vacuna eficaz y tolerada, pero las opciones de tratamiento directo están limitadas en la actualidad a interferón y los siguientes antivíricos; tenofovir, lamivudina, adefovir, entecavir y telbivudina.

20 Además, se identificaron heteroarildihidropirimidinas (las HAP) como una clase de inhibidores de VHB en cultivo de tejido y modelos de animales (Weber et al., *Antiviral Res.* 54: 69-78).

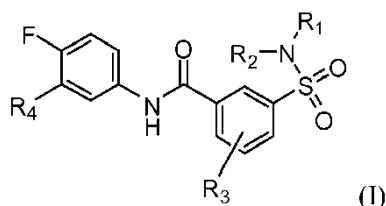
La patente internacional WO/2013/006394, publicada el 10 de enero de 2.013, se refiere a una subclase de Sulfamoilarilamidas activa contra el VHB.

25 Entre los problemas que pueden encontrar los antivíricos directos de VHB son: toxicidad, mutagenicidad, carencia de selectividad, deficiente eficacia, deficiente biodisponibilidad y dificultad de síntesis.

Hay una necesidad de inhibidores de VHB adicionales que puedan resolver al menos una de estas desventajas o que presenten ventajas adicionales tales como potencia aumentada o una ventana de seguridad aumentada.

Descripción de la invención

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



30 o un estereoisómero o forma tautómera de la misma, en la que:

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más R₅,

R₃ representa hidrógeno o metilo;

35 R₄ representa metilo;

Cada R₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -C≡CH, -CN, -OH, oxo, alquiloxi C₁-C₄, -C(=O)O-R₆, -C(=O)N(R₆)₂, -N(R₆)₂, -NR₉C(=O)-R₆, -N R₉C(=O)O-R₆ y SO₂R₉;

Cada R₆ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R₉ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

40 o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 La invención también se refiere a los compuestos de la Fórmula (I) para uso como un medicamento, preferiblemente para uso en la prevención o el tratamiento de una infección por VHB en un mamífero.

En un aspecto más, la invención se refiere a una combinación de un compuesto de la Fórmula (I) y otro inhibidor de VHB.

Definiciones

10 El término "alquilo C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical hidrocarbilo de la Fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número que oscila de 1 a 3. En el caso de que alquilo C₁₋₃ esté acoplado a un radical más, se refiere a una Fórmula C_nH_{2n}. Los grupos alquilo C₁₋₃ comprenden de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. Alquilo C₁₋₃ incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados con entre 1 y 3 átomos de carbono y así incluye aquéllos como, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo e *i*-propilo.

15 Alquilo C₁₋₄ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificados, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como el grupo definido por alquilo C₁₋₃ y butilo y similares.

Alquilo C₁₋₆ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificados, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tales como los grupos definidos por alquilo C₁₋₄ y pentilo, hexilo, 2-metilbutilo y similares.

20 Alquilo C₁₋₈ como un grupo o parte de un grupo define radicales hidrocarbonados saturados, de cadena lineal o ramificados, que tienen de 1 a 8 átomos de carbono tales como los grupos definidos por alquilo C₁₋₆ y heptilo, octilo y sus isómeros estructurales ramificados.

El término "alquilo C₁₋₃" como un grupo o parte de un grupo se refiere a un radical que tiene la Fórmula --OR^c en la que R^c es alquilo C₁₋₃. Ejemplos no limitantes de alquilo C₁₋₃ adecuados incluyen metiloxi (también metoxi), etiloxi (también etoxi), propiloxi e isopropiloxi.

25 El término oxo, C(=O), o carbonilo se refiere a un grupo constituido por un átomo de carbono unido mediante doble enlace a un átomo de oxígeno.

También se debería observar que las posiciones de los radicales en cualquier resto molecular usado en las definiciones puede ser cualquier parte en dicho resto siempre que sea químicamente estable. Por ejemplo, piridilo incluye: 2-piridilo, 3-piridilo y 4-piridilo; pentilo incluye 1-pentilo, 2-pentilo y 3-pentilo.

30 Cuando cualquier variable (por ejemplo, alquilo C₁₋₄) tiene lugar más de una vez en cualquier constituyente, cada definición es independiente.

35 Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la Fórmula (I) son aquéllas en las que el contraión es farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable. Sin embargo, las sales que tienen un contraión farmacéuticamente inaceptable también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable de la Fórmula (I). Todas las sales, sean o no farmacéuticamente aceptables se incluyen en el ámbito de la presente invención.

40 Las formas de sales de adición farmacéuticamente aceptables o fisiológicamente tolerables que pueden formar los compuestos de la presente invención pueden prepararse de manera conveniente usando los ácidos apropiados, tales como, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, por ejemplo ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico; hemisulfúrico, nítrico; fosfórico y ácidos similares o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acético, aspártico, dodecilsulfúrico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico, maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-amino-salicílico, pamoico y ácidos similares.

45 En cambio, dichas formas de sales de adición de ácido pueden convertirse por tratamiento con una base apropiada en la forma alcalina libre. El término "sales" también comprende los hidratos y las formas de adición de disolvente que pueden formar los compuestos de la presente invención. Ejemplos de dichas formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

50 También pueden existir los presentes compuestos en sus formas tautómeras. Por ejemplo, las formas tautómeras de los grupos amido (-C(=O)-NH-) son iminoalcoholes (-C(OH)=N-). Se desea que las formas tautómeras, aunque no indicadas de manera explícita en la Fórmula estructural representada en la presente memoria, estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

El término formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la presente invención, como se usó

anteriormente, define todos los posibles compuestos preparados de los mismos átomos unidos por la misma secuencia de enlaces pero con diferentes estructuras tridimensionales que no son intercambiables, que pueden poseer los compuestos de la presente invención. A menos que se mencione o se indique de otro modo, la denominación química de un compuesto incluye la mezcla de todas las posibles formas estereoquímicamente isómeras que puede poseer dicho compuesto. Dicha mezcla puede contener todos los diastereómeros y/o enantiómeros de la estructura molecular básica de dicho compuesto. Se desea que todas las formas estereoquímicamente isómeras de los compuestos de la presente invención tanto en forma pura como en mezcla entre sí estén incluidas dentro del alcance de la presente invención.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y los compuestos intermedios como se menciona en la presente memoria se definen como isómeros sustancialmente exentos de otras formas enantiómeras o diastereómeras de la misma estructura molecular básica de dichos compuestos o compuestos intermedios. En particular, el término "estereoisómeramente puro" se refiere a compuestos o compuestos intermedios que tienen un exceso estereoisomérico de al menos 80% (es decir, mínimo 90% de un isómero y máximo 10% de los otros posibles isómeros) hasta un exceso estereoisomérico de 100% (es decir, 100% de un isómero y nada del otro), más en particular, compuestos o compuestos intermedios con un exceso estereoisomérico de 90% hasta 100%, incluso más en particular con un exceso estereoisomérico de 94% hasta 100% y lo más en particular con un exceso estereoisomérico de 97% hasta 100%. Los términos "enantiómicamente puro" y "diastereómicamente puro" deberían entenderse de una manera similar, pero entonces considerando el exceso enantiomérico, respectivamente el exceso diastereomérico de la mezcla en cuestión.

Las formas estereoisómeras puras de los compuestos y compuestos intermedios de esta invención pueden obtenerse por la aplicación de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden separarse los enantiómeros entre sí por la cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con ácidos o bases ópticamente activos. Son ejemplos de los mismos ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoluoltartárico y ácido camfosulfónico. Alternativamente, pueden separarse los enantiómeros por técnicas cromatográficas usando fases estacionarias quirales. Dichas formas estereoquímicamente isómeras puras pueden proceder también de las correspondientes formas estereoquímicamente isómeras puras de los materiales de partida apropiados, siempre que la reacción tenga lugar de manera estereoespecífica. Preferiblemente, si se desea un estereoisómero específico, dicho compuesto se sintetizará por métodos estereoespecíficos de preparación. Estos métodos emplearán ventajosamente materiales de partida enantiómicamente puros.

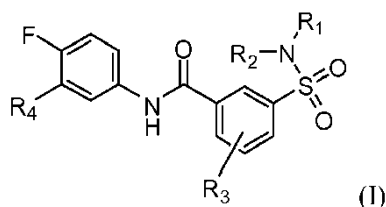
Los racematos diastereoméricos de la Fórmula (I) pueden obtenerse por separado por métodos convencionales. Los métodos de separación física apropiados que pueden emplearse ventajosamente son, por ejemplo, cristalización selectiva y cromatografía, por ejemplo, cromatografía de columna.

También se desea que la presente invención incluya todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. Como ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

Descripción detallada de la invención.

Siempre que se use de ahora en adelante, el término "compuestos de la Fórmula (I)" o "los presentes compuestos" o término similar significa que incluye los compuestos de Fórmula (I) general (Ib), sales, formas estereoisómeras y mezclas racémicas o cualquier subgrupo de los mismos.

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



o un estereoisómero o forma tautómera de los mismos, en la que:

R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más R₅,

R₃ representa hidrógeno o metilo;

R₄ representa metilo;

Cada R₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -C≡CH, -CN, -OH, oxo, alquiloxi C₁-

C_4 , $-C(=O)O-R_6$, $-C(=O)N(R_6)_2$, $-N(R_6)_2$, $-NR_9C(=O)-R_6$, $-NR_9C(=O)O-R_6$ y SO_2R_9 ;

Cada R_6 representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R_9 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En una realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula (I) en la que:

R_1 representa hidrógeno;

R_2 representa alquilo C_1-C_8 sustituido con uno o más R_5 ,

R_3 representa Hidrógeno o metilo;

R_4 representa metilo;

10 R_5 se selecciona del grupo que consiste en: $-C\equiv CH$, $-CN$, $-OH$, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)O-R_6$, $-C(=O)N(R_6)_2$, $-N(R_6)_2$, $-NR_9C(=O)-R_6$, $-NR_9C(=O)O-R_6$ y SO_2R_9 ;

R_6 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R_9 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En una realización más, se proporcionan compuestos de la Fórmula (I) en la que:

R_1 representa hidrógeno;

R_2 representa alquilo C_1-C_6 sustituido con un R_5 ,

R_3 representa hidrógeno;

R_4 representa metilo;

20 R_5 se selecciona del grupo que consiste en: $-C\equiv CH$, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)O-R_6$, $-C(=O)N(R_6)_2$, $-N(R_6)_2$, $-NHC(=O)-R_6$ y $-NHC(=O)O-R_6$;

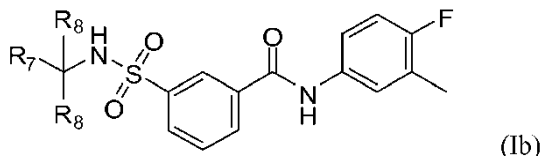
R_6 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En otra realización, se proporcionan compuestos de la Fórmula (I) en la que el grupo alquilo C_1-C_8 como se define en R_2 representa un alquilo C_2-C_6 ramificado.

En otra realización más, al menos un R_5 es $-OH$.

En una subrealización, dichos compuestos se representan por la Fórmula (Ib):



en la que:

30 R_7 se selecciona del grupo que consiste en: $-C\equiv CH$, $-CN$, $-C(=O)O-R_6$, $-C(=O)N(R_6)_2$ y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: $-C\equiv CH$, $-CN$, $-OH$, oxo, alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)O-R_6$, $-C(=O)N(R_6)_2$, $-N(R_6)_2$, $-NR_9C(=O)-R_6$, $-NR_9C(=O)O-R_6$ y SO_2R_9 ;

R_6 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ;

R_9 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y en la que

35 Cada R_8 representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con OH.

En una subrealización, se proporcionan compuestos según la Fórmula (Ib) en la que R_7 se selecciona del grupo que consiste en: $-C\equiv CH$, $-CN$, $-C(=O)O-R_6$, $-C(=O)N(R_6)_2$ y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: $-C\equiv CH$, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)O-R_6$, $-C(=O)N(R_6)_2$, $-N(R_6)_2$, $-NHC(=O)-R_6$ y $-NHC(=O)O-R_6$;

R_6 representa hidrógeno o alquilo C_1-C_3 y en la que

Cada R_8 representa independientemente hidrógeno o alquilo C_1-C_2 opcionalmente sustituido con OH. En un aspecto, un R_8 es alquilo C_1-C_2 sustituido con OH.

En otra subrealización, se proporciona compuestos según la Fórmula (Ib) en la que R_7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con: $-C\equiv CH$, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , $-C(=O)O-R_6$, $-C(=O)N(R_6)_2$, $-N(R_6)_2$, $-NHC(=O)-R_6$ y $-NHC(=O)O-R_6$.

También se prevé que combinaciones adicionales de cualquiera de las subrealizaciones o realizaciones preferidas estén en el alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos según la invención son un compuesto o un estereoisómero o forma tautómera del mismo con una Fórmula seleccionada de la tabla 1.

En un aspecto más, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) como se especifica en la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable. Una cantidad profilácticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para evitar la infección por VHB en individuos con riesgo de ser infectados. Una cantidad terapéuticamente eficaz en este contexto es una cantidad suficiente para evitar la infección por VHB, para reducir la infección por VHB en individuos infectados. En otro aspecto más, esta invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se especifica en la presente memoria, que comprende mezclar íntimamente un portador farmacéuticamente aceptable con una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), como se especifica en la presente memoria.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en varias formas farmacéuticas para fines de administración. Como composiciones apropiadas se pueden citar todas las composiciones empleadas normalmente para administrar por vía sistémica fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, opcionalmente en forma de sal de adición, como el ingrediente activo en mezcla íntima con un portador farmacéuticamente aceptable, portador que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas son deseables en forma farmacéutica unitaria adecuada, en particular, para administración por vía oral, por vía rectal, por vía percutánea o por inyección parenteral. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y disoluciones o portadores sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el portador comprenderá normalmente agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Las disoluciones inyectables, por ejemplo, pueden prepararse en las que el portador comprenda disolución salina, disolución de glucosa o una mezcla de disolución salina y disolución de glucosa. También pueden prepararse suspensiones inyectables en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. También se incluyen preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse, poco antes de su uso, en preparaciones de forma líquida. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el portador comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo en la piel. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por inhalación oral o insuflación en la forma de una disolución, una suspensión o un polvo seco usando cualquier sistema de suministro conocido en la técnica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas ya mencionadas en forma farmacéutica unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. La forma farmacéutica unitaria, como se usa en la presente memoria, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, supositorios, paquetes de polvos, obleas, disoluciones o suspensiones inyectables y similares y múltiples segregados de los mismos. Los compuestos de Fórmula (I) son activos como inhibidores del ciclo de replicación del VHB y se pueden usar en el tratamiento y la profilaxis de infección por VHB o enfermedades asociadas a VHB. Lo último incluye fibrosis hepática progresiva, inflamación y

necrosis que conduce a cirrosis, enfermedad hepática de fase terminal y carcinoma hepatocelular. Debido a sus propiedades antivíricas, en particular sus propiedades anti-VHB, los compuestos de Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, son útiles en la inhibición del ciclo de replicación del VHB, en particular en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados con VHB, y para la profilaxis de infecciones por VHB.

5 También se describe un método para tratar un animal de sangre caliente, en particular ser humano, infectado por VHB, o que está en riesgo de infección por VHB, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I).

Los compuestos de la Fórmula (I) son activos como inhibidores del ciclo de replicación del VHB y pueden usarse en el tratamiento y la profilaxis de infección por VHB o enfermedades asociadas al VHB. Lo último incluye fibrosis hepática progresiva, inflamación y necrosis que conduce a cirrosis, enfermedad hepática de fase terminal y carcinoma hepatocelular.

Debido a sus propiedades antivíricas, en particular sus propiedades anti-VHB, los compuestos de la Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, son útiles en la inhibición del ciclo de replicación del VHB, en particular en el tratamiento de animales de sangre caliente, en particular seres humanos, infectados por VHB y para la profilaxis de infecciones por VHB. También se describe un método para tratar un animal de sangre caliente, en particular ser humano, infectado por VHB, o con riesgo de infección por VHB, comprendiendo dicho método la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I).

Los compuestos de Fórmula (I), como se especifica en la presente memoria, pueden usarse, por lo tanto, como medicina, en particular como medicina para tratar o prevenir la infección por VHB. Dicho uso como medicina o método de tratamiento comprende la administración sistémica a individuos infectados por VHB o a individuos susceptibles de infección por VHB de una cantidad eficaz para combatir las afecciones asociadas a infección por VHB o una cantidad eficaz para prevenir la infección por VHB.

La presente invención también se refiere al uso de los presentes compuestos en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de infección por VHB. En general se considera que una cantidad diaria eficaz antivírica sería de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg o aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas subdosis pueden formularse como formas farmacéuticas unitarias, por ejemplo, conteniendo aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg o aproximadamente 1 a aproximadamente 300 mg o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg o aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg de principio activo por forma farmacéutica unitaria.

La presente invención también se refiere a asociaciones de un compuesto de Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, como se especifica en la presente memoria, con otros agentes anti-VHB. El término "asociación" puede referirse a un producto o estuche que contiene (a) un compuesto de Fórmula (I), como se especificó anteriormente y (b) al menos otro compuesto capaz de tratar infección por VHB (en la presente memoria designado como agente anti-VHB), como una preparación asociada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por VHB. En una realización, la invención se refiere a una asociación de un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos con al menos un agente anti-VHB. En una particular realización, la invención se refiere a la asociación de un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, con al menos dos agentes anti-VHB. En una particular realización, la invención se refiere a una asociación de un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos, con al menos tres agentes anti-VHB. En una realización particular, la invención se refiere a una asociación de un compuesto de la Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos con al menos cuatro agentes anti-VHB.

La asociación de agentes anti-VHB conocidos previamente, tales como interferón- α (IFN- α), interferón- α pegilado, 3TC, adefovir o una asociación de los mismos y un compuesto de Fórmula (I) o cualquier subgrupo de los mismos puede usarse como una medicina en un tratamiento asociado.

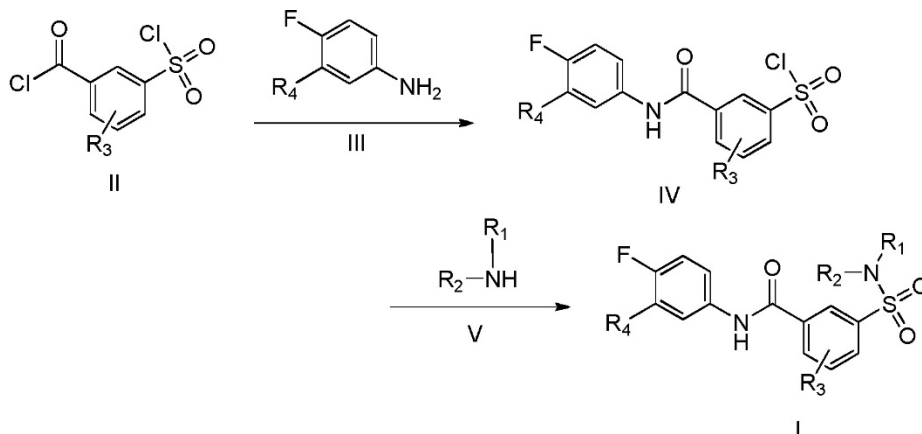
Síntesis genérica:

El sustituyente representado por R² en esta sección de síntesis general significa que incluye todo sustituyente o especie reactiva que sea adecuada para la transformación en cualquier sustituyente R² según la presente invención sin carga excesiva para el experto en la materia.

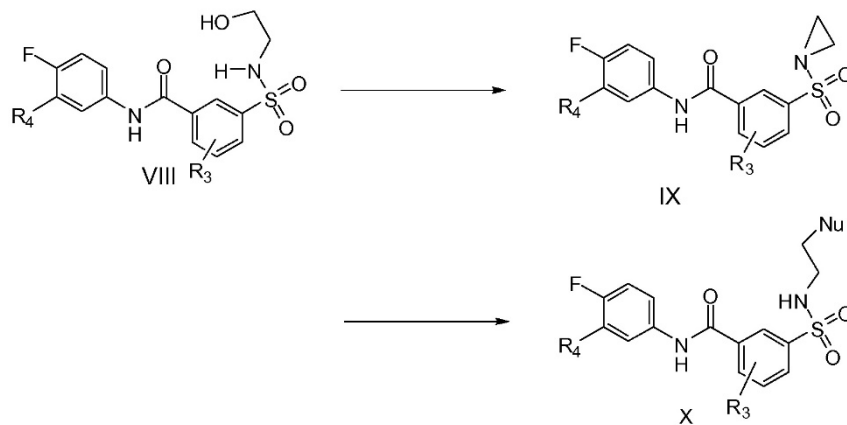
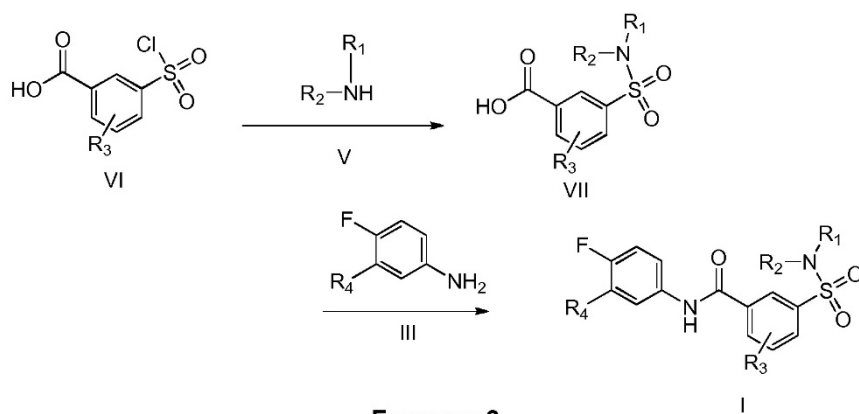
50 Una posible síntesis de compuesto de Fórmula (I) general se describe en el esquema 1 y 2.

Se puede hacer reaccionar de manera selectiva un cloruro de ácido carboxílico de Fórmula II general con una anilina de Fórmula III general, por ejemplo, en un disolvente orgánico como CH₂Cl₂ en presencia de una base orgánica como trietilamina o DIPEA (N, N-diisopropiletilamina), o, como otro ejemplo, por adición de la anilina III a una disolución de tolueno que se somete a reflujo de compuesto II, que da como resultado compuesto IV. La funcionalidad cloruro de ácido sulfónico restante en el compuesto IV se hace reaccionar además con una amina de Fórmula V general, dando como resultado un compuesto de Fórmula (I) general. Alternativamente, un compuesto de Fórmula (I) general podía obtenerse como se describe en el esquema 2. Esta vez el cloruro VI de ácido sulfónico se

hace reaccionar con una amina de Fórmula V general, por ejemplo, en un disolvente orgánico como CH₂Cl₂ en presencia de una base orgánica como trietilamina o DIPEA o, como otro ejemplo, en presencia de Na₂CO₃ en una mezcla de H₂O/THF. El compuesto VII resultante se acopla con anilina de Fórmula III general en presencia de un reactivo activantes como por ejemplo HATU y una base orgánica como trietilamina o DIPEA.



5



Una vía sintética para los compuestos de Fórmula X general se describe en el Esquema 3. Se prepara un derivado VIII de aminoetanol, como se describe en el esquema 1 para los compuestos de Fórmula (I) general, se transforma en un derivado IX de aziridina por tratamiento con diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo y PPh₃ en THF. Se hace reaccionar la aziridina de Fórmula IX general con un nucleófilo Nu, dando como resultado un compuesto de Fórmula X general. Ejemplos de dichos nucleófilos (Nu) son, pero no se limitan a, amoníaco, metanamina y dimetilamina. En el caso de que se use amoníaco, se puede hacer reaccionar la amina primaria resultante con, por ejemplo, cloruro de acetilo o cloroformiato de metilo, como se usa, por ejemplo, en la síntesis de los compuestos 1 y 9. Ejemplos de compuestos sintetizados según la vía descrita en el esquema 3, son los compuestos 2 y 3.

Síntesis de compuestos:

10 Métodos CL-EM:

Método A: fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de detención: 10 min; tiempo del gradiente (min) [%A/%B] 0,0 [100/0] a 1 [100/0] a 5 [40/60] a 7,5 [40/60] a 8,0 [100/0]; flujo: 0,8 ml/min; temp., de la columna: 50°C, YMC-PACK ODS-AQ, 50×2,0 mm 5 µm

15 Método B: fase móvil A : H₂O (TFA al 0,1%; B:CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de detención: 10 min; tiempo del gradiente (min) [%A/%B] 0,0 [90/10] a 0,8 [90/10] a 4,5 [20/80] a 7,5 [20/80] a 8,0 [90/10]; flujo: 0,8 ml/min; temp., de la columna: 50°C, YMC-PACK ODS-AQ, 50×2,0 mm 5 µm

Método C: fase móvil A : H₂O (TFA al 0,1%); B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de detención: 10 min; tiempo del gradiente (min) [%A/%B] 0,0 [90/10] a 0,8 [90/10] a 4,5 [20/80] a 7,5 [20/80]; 9,5 [90/10] flujo: 0,8 ml/min; temp., de la columna: 50°C; Agilent TC-C18, 50×2,1 mm, 5 µm.

20 Método D : fase móvil A: H₂O (NH₃.H₂O al 0,05%); B: CH₃CN Tiempo de detención: 10 min; tiempo del gradiente (min) [%A/%B] 0,0 [100/0] a 1 [100/0] a 5 [40/60] a 7,5 [40/60]; 8 [100/0] flujo: 0,8 ml/min; temp., de la columna: 40 °C, XBridge Shield-RP18, 50*2,1 mm, 5 µm

25 Método E: fase móvil A: H₂O (TFA al 0,1%; B: CH₃CN (TFA al 0,05%) Tiempo de detención: 10 min; Postime: 0,5 min; tiempo del gradiente (min) [%A/%B] 0 [100/0] a 1 [100/0] a 5 [40/60] a 7,5 [15/85] a 9,5 [100/0]; flujo: 0,8 ml/min; temp., de la columna: 50°C, Agilent TC-C18, 50×2,1 mm, 5 µm.

30 Método F: La medición de CL se realizó usando un sistema Acquity UPLC (Waters) con calentador de columna (fijado a 55°C). Se llevó a cabo UPLC (cromatografía líquida de ultrarresolución, por sus siglas en inglés) de fase inversa en una columna C18 híbrida de etilsiloxano/sílice de puente (BEH, por sus siglas en inglés) (1,7 µm, 2,1 x 50 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para hacer funcionar una condición de gradiente de 95% de A y 5% de B a 5% de A y 95% de B en 1,3 minutos y mantenerse durante 0,3 minutos. Se usó un volumen de inyección de 0,5 µl. El voltaje de cono fue 10 V para modo de ionización positiva y 20 V para modo de ionización negativa.

35 Método G: La medición de CL se realizó usando un Acquity UPLC (Waters) con calentador de columna (fijado a 55°C). Se llevó a cabo UPLC (cromatografía líquida de ultrarresolución) de fase inversa en una columna Acquity UPLC HSS T3 (1,8 µm, 2,1 x 100 mm; Waters Acquity) con un caudal de 0,8 ml/min. Se usaron dos fases móviles (A: acetato de amonio 10 mM en H₂O/acetonitrilo 95/5; fase móvil B: acetonitrilo) para hacer funcionar una condición de gradiente de 100% de A y 0% de B a 5% de A y 95% de B en 2,1 minutos y con posterioridad a 0% de A y 100% de B en 0,9 minutos a 5% de A y 95% de B en 0,5 min. Se usó un volumen de inyección de 1 µl. El voltaje de cono fue 30 V para modo de ionización positiva y 30 V para modo de ionización negativa.

45 **Procedimiento S1:** Se añadió una disolución de cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (0,50 g, 1,52 mmoles, 1 eq) en tolueno (10 ml) a un matraz que contenía una amina (1,1 eq), DIPEA (657 µl, 3,81 mmoles, 2,5 eq) y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. A continuación, se añadió HCl 1 M (5 ml) a la mezcla de reacción.

Procedimiento S2: Se cargó un tubo con cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]-bencenosulfonilo (250 mg, 0,76 mmoles) y se añadió una amina (1,1 eq) y CH₂Cl₂ (5 ml). Se agitó la disolución, se añadió DIPEA (329 µl, 1,9 mmoles, 2,5 eq) y se agitó además la mezcla durante 30 minutos. Entonces, se añadió HCl (1 M ac / 5 ml) y se agitó la mezcla durante 5 minutos más.

50 **Procedimiento S3:** A una disolución de cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (0,50 g, 1,52 mmoles, 1 eq) y DIPEA (657 µl, 3,81 mmoles, 2,5 eq) en CH₂Cl₂ (10 ml), se añadió una amina (1,1 eq). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. A continuación, se añadió HCl 1 M (5 ml) a la mezcla de reacción.

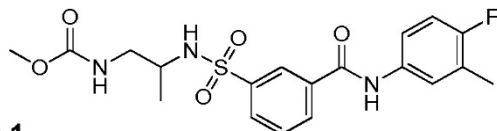
55 **Procedimiento S4:** Se añadió cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (250 mg, 0,76 mmoles) y DIPEA (329 µl, 1,9 mmoles, 2,5 eq) disuelto en CH₂Cl₂ (5 ml) a un tubo que contenía una amina (1,1 eq). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas. Se añadió HCl 1 M (5 ml).

Tratamiento final W1: Se formó un precipitado. Se separó por filtración el precipitado, se enjuagó con diisopropil éter y se secó en un horno de vacío a 55°C.

Tratamiento final W2: Se separó la capa orgánica y se concentró a vacío. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando un heptano a gradiente de EtOAc como eluyente.

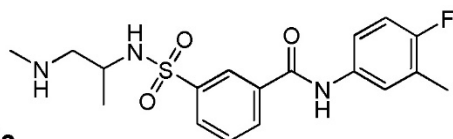
- 5 **Tratamiento final W3:** Se separaron las capas y se cargó la capa orgánica sobre una columna de gel de sílice para purificación (con elución de gradiente: CH₂Cl₂-metanol 100:0 a 97:3).

Tratamiento final W4: Se separó la capa orgánica y se cargó en una columna de gel de sílice. Se purificó la mezcla usando elución de gradiente de heptano a EtOAc.



Compuesto 1

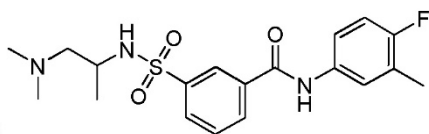
- 10 Se añadió gota a gota 4-fluoro-3-metil-anilina (9,04 g, 72,2 mmoles) A una disolución de cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (19,0 g, 79,47 mmoles) en tolueno (300 ml) a 110°C. Se agitó la mezcla resultante a 110°C durante 1 hora y se dejó enfriar a 20°C durante la noche. Se filtró el precipitado y se recrystalizó de tolueno seco dando como resultado cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (20 g). Se añadió gota a gota cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (15 g, 45,77 mmoles) a 0°C A una disolución de 2-aminopropan-1-ol (3,437 g, 45,77 mmoles) y trietilamina (6,946 g) en THF (200 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 10 minutos y se dejó calentar después a 20°C durante 2 horas. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con HCl 1 N (50 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 30 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/1 a 50/50), dando como resultado N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoil]-benzamida (15,6 g). Se añadió gota a gota diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo (4,91 g, 28,19 mmoles) a una disolución de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[(2-hidroxi-1-metil-etil)sulfamoil]benzamida (7,8 g, 21,29 mmoles) y PPh₃ (6,14 g, 23,41 mmoles) en THF (500 ml) a -70°C en argón. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y se dejó calentar después a 20°C durante la noche. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con HCl 1 N (300 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (4 x 400 ml) y se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 100/1 a 60/40) dando como resultado N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(2-metilaziridin-1-il)sulfonil-benzamida (6,5 g). A N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(2-metilaziridin-1-il)sulfonil-benzamida (200 mg, 0,574 mmoles), se añadió gota a gota NH₃ (NH₃ en metanol, 8 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 20°C durante la noche. Se eliminó el disolvente y el residuo obtenido (170 mg) que contenía 3-[(2-amino-1-metil-etil)sulfamoil]-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)benzamida usado como tal en la etapa a continuación. Se disolvieron 3-[(2-amino-1-metil-etil)sulfamoil]-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)benzamida (0,17 g, 0,465 mmoles) y trietilamina (94 mg) en CH₂Cl₂ anhidro (20 ml) y se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (0,5 g, 5,29 mmoles) a 0°C. Se añadió HCl 1 N (10 ml), se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo obtenido por cromatografía líquida de alta realización de fase inversa (eluyente: CH₃CN en agua (NH₃H₂O al 0,5%) de 35% a 65%, v/v). Se concentraron las fracciones relevantes a vacío y se liofilizó la fracción acuosa residual a sequedad dando como resultado compuesto 1 (70 mg). Método A; tR: 5,14 min. m/z : 424,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 423,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,80 - 2,99 (m, 2 H) 3,16 - 3,32 (m, 1 H) 3,44 (s, 3 H) 7,05 (t, J=5,8 Hz, 1 H) 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H) 7,51 - 7,63 (m, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 1 H) 7,71 - 7,83 (m, 2 H) 7,99 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 10,47 (s, 1 H).
- 40



Compuesto 2

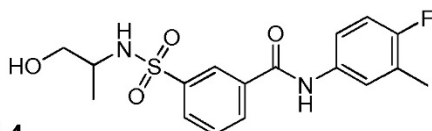
- 45 Se disolvió N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(2-metilaziridin-1-il)sulfonil-benzamida (0,30 g, 0,861 mmoles), metanamina (0,134 g, 4,305 mmoles) y trietilamina (0,523 g) en 1,4-dioxano anhidro (8 ml). Se agitó esta mezcla a 150°C en un autoclave en argón durante 30 minutos. Se retiraron los compuestos volátiles a vacío y se purificó el residuo obtenido por cromatografía líquida de alta realización de fase inversa (eluyente: CH₃CN en agua (TFA al 0,075%) de 15% a 45%, v/v). Se recogieron las fracciones puras y se ajustó a pH=7 con resina de intercambio aniónico Amberlite IRA-900 OH. Se separó por filtración la resina, se concentró a vacío el líquido filtrado y se liofilizó la capa

acuosa residual a sequedad, dando como resultado compuesto **2** (130 mg). Método A; tR: 4,27 min. m/z: 380,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 379,1.



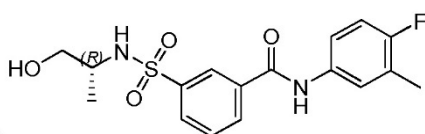
Compuesto 3

5 Se disolvió N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(2-metilaziridin-1-il)sulfonil-benzamida (0,35 g, 1,0 mmol), hidrocloreto de dimetilamina (0,41 g, 5,025 mmoles) y trietilamina (0,61g) en 1, 4-dioxano anhidro (8 ml). Se agitó esta mezcla a 150°C en un autoclave en argón durante 30 min. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo obtenido por cromatografía líquida de alta realización de fase inversa r (eluyente: CH3CN en agua (TFA al 0,075%) de 20% a 45%, v/v). Se recogieron las fracciones puras y se ajustó a pH=7 con resina de intercambio aniónico Amberlite IRA-900 (OH). Se separó por filtración la resina, se concentró el líquido filtrado a vacío y se liofilizó la parte acuosa residual a sequedad, dando como resultado compuesto **3**. Método A; tR: 4,40 min. m/z: 394,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 393,2.



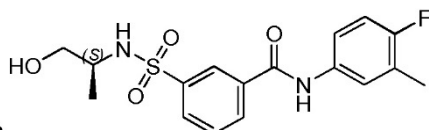
Compuesto 4

15 Se disolvió una mezcla de 2-aminopropan-1-ol (229 mg, 3,05 mmoles) y DIPEA (1,063 ml, 6,10 mmoles) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se añadió poco a poco cloruro de 3-[[4-fluoro-3-metil-fenil]-carbamoil]bencenosulfonilo (1 g, 3,051 mmoles) a 0°C y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora. Se lavó la mezcla con ácido cítrico saturado (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a vacío y se lavó el residuo obtenido con terc-butil metil éter (2 x 5 ml). Se suspendió el sólido en agua (10 ml) y acetonitrilo (10 ml) y se liofilizó la disolución a sequedad dando como resultado compuesto **4** (780 mg). Método A; tR: 4,90 min. m/z : 367,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 366,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,90 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 2,26 (d, J=1,5 Hz, 3 H) 3,07-3,20 (m, 2 H) 3,25-3,32 (m, 1 H) 4,72 (t, J=5,5 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=9,3 Hz, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 1 H) 7,64 - 7,72 (m, 2 H) 7,76 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 10,48 (s, 1 H)



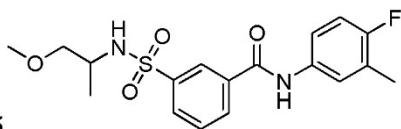
Compuesto 4a

25 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 (20 horas en vez de 3 horas de tiempo de reacción) con D-alaninol como amina, tratamiento final W4. DSC (De 30 a 300°C a 10°C/min): pico: 152°C. Método F; tR: 0,83 min. m/z : 384,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 366,1.



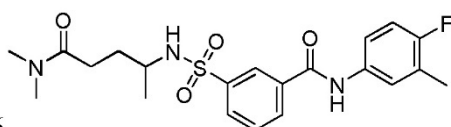
Compuesto 4b

30 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 (20 horas en vez de 3 horas de tiempo de reacción) con L-alaninol como amina, tratamiento final W4. DSC (De 30 a 300°C a 10°C/min): pico: 152°C Método F; tR: 0,83 min. m/z : 384,1 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 366,1.



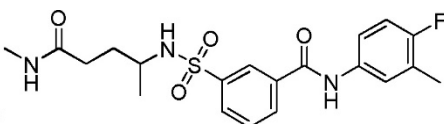
Compuesto 5

A una disolución de cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (0,20 g, 0,60 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml), se añadió DIPEA (0,16 g, 1,21 mmoles), seguido por 1-metoxipropan-2-amina (0,05 g, 0,60 mmoles). Después de agitar a 15°C durante 1 hora, se diluyó la mezcla resultante con agua (10 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con HCl 1 N (5 ml), NaHCO₃ acuoso (5 ml), salmuera (5 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío, dando como resultado compuesto 5 (123 mg). Método A; tR: 5,38 min. m/z: 381,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 380,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 3,04 - 3,12 (m, 4 H) 3,16 (dd, J=9,5, 5,8 Hz, 1 H) 3,30-3,37 (m, 1 H) 7,13 (t, J=9,2 Hz, 1 H) 7,52 - 7,62 (m, 1 H) 7,61 - 7,70 (m, 1 H) 7,73 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,83 (d, J=6,5 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,17 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,35 (s, 1 H) 10,46 (s, 1 H)



Compuesto 6

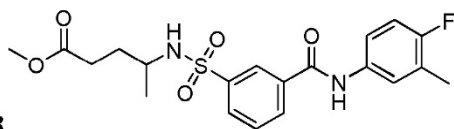
A una disolución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)pentanoico (2,17 g, 9,99 mmoles), hidrocloreto de N-metilmetanamina (0,82 g, 10,00 mmoles), EDC (2,33 g, 15,01 mmoles) y HOBt (0,68 g, 5,00 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml), se añadió DIPEA (3,88 g, 30,02 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a 15°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla resultante con agua (40 ml), se separó la capa orgánica, se lavó con HCl 1 N (10 ml), NaHCO₃ acuoso (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío dando como resultado N-[4-(dimetilamino)-1-metil-4-oxo-butil]carbamato de terc-butilo (1,00 g). A una disolución de N-[4-(dimetilamino)-1-metil-4-oxo-butil]carbamato de terc-butilo (1,00 g, 4,09 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml), se añadió TFA (30 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a 15°C. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo obtenido, que contenía la sal de TFA de 4-amino-N, N-dimetil-pentanamida, se usó directamente en la etapa a continuación. A una disolución de la sal de TFA de 4-amino-N, N-dimetil-pentanamida (0,77 g) y cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (0,98 g, 2,99 mmoles) en CH₂Cl₂ (15 ml) se añadió DIPEA (1,16 g, 9,00 mmoles) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 15° durante 1 hora. Se lavó la mezcla resultante con HCl 1 N (15 ml), NaHCO₃ acuoso (15 ml), salmuera (15 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se purificó el residuo por cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente eluyente: EtOAc/éter de petróleo de 0/100 a 100/0). Se recogieron las fracciones de producto y se evaporó el disolvente dando como resultado compuesto 6 (0,62 g). Método A; tR: 5,18 min. m/z : 436,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 435,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,94 (d, J=6,5 Hz, 3H) 1,40 - 1,59 (m, 2 H) 2,00 - 2,16 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,73 (s, 3H) 2,78 (s, 3 H) 3,15-3,28 (m, 1 H) 7,15 (t, J=9,2 Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,65 - 7,84 (m, 3 H) 7,99 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,20 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 10,49 (s, 1 H)



Compuesto 7

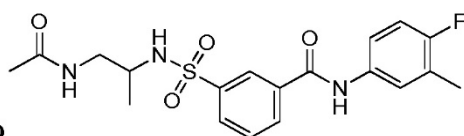
A una disolución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)pentanoico (1,08 g, 4,97 mmoles), hidrocloreto de metanamina (0,68 g, 10,00 mmoles), EDC (1,16 g, 7,47 mmoles) y HOBt (0,34 g, 2,50 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), se añadió DIPEA (1,94 g, 15,01 mmoles). Se agitó la mezcla resultante a 15°C durante 2 horas y se diluyó después con agua (40 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con HCl 1 N (10 ml), NaHCO₃ acuoso (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío dando como resultado N-[1-metil-4-(metilamino)-4-oxo-butil]carbamato de terc-butilo (1,00 g). A una disolución de N-[1-metil-4-(metil-amino)-4-oxo-butil]carbamato de terc-butilo (0,50 g, 2,17 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), se añadió TFA (20 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas a 15°C. Se concentró la mezcla de reacción y se usó directamente el residuo obtenido en la etapa a continuación. A una disolución del residuo obtenido anterior y cloruro 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (0,718 g, 2,71 mmoles) en CH₂Cl₂ (12 ml) se añadió DIPEA (0,84 g, 6,51 mmoles) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 15°C durante 1 hora y después se lavó con HCl 1 N (15 ml), NaHCO₃ acuoso (15 ml), salmuera (15 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de eliminar el disolvente a vacío, se purificó el residuo

obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente eluyente: EtOAc/éter de petróleo de 0/100 a 100/0). Se recogieron las fracciones de producto y se eliminó el disolvente a vacío, dando como resultado compuesto **7** (0,33 g). Método A; tR: 4,98 min. m/z : 422,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 421,2.

Compuesto **8**

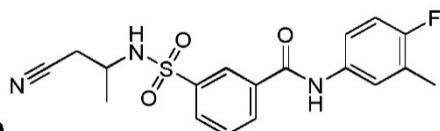
- 5 A una disolución de 4-aminopentanoato de metilo (0,17 g, 1,00 mmol) y cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (0,33 g, 1,00 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml), se añadió DIPEA (0,26 g, 2,02 mmoles) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 15 C durante 1 hora. Se lavó la mezcla resultante con HCl 1 N (5 ml), NaHCO₃ acuoso (5 ml), salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄ anhidro y se eliminaron los componentes volátiles a vacío. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice (gradiente eluyente: EtOAc/éter de petróleo de 0/100 a 58/42). Se recogieron las fracciones de producto y se eliminó el disolvente a vacío, dando como resultado compuesto **8** (0,18 g). Método B; tR: 4,24 min. m/z: 423,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 422,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,88 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,46 - 1,66 (m, 2 H) 2,12 - 2,34 (m, 5 H) 3,14 - 3,29 (m, 1 H) 3,53 (s, 3 H) 7,15 (t, J=9,3 Hz, 1 H) 7,56 - 7,64 (m, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 2 H) 7,99 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=8,0 Hz, 1 H) 8,36 (t, J=1,5 Hz, 1 H) 10,48 (s, 1 H)

15

Compuesto **9**

- Se disolvió N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-(2-metilaziridin-1-il)sulfonil-benzamida (3 g, 19,1 mmoles) en NH₃/MeOH (4 ml). Se agitó la mezcla durante 8 horas a 0°C. Se eliminó el disolvente a vacío un se usó el residuo obtenido que contenía 3-[(2-amino-1-metil-etil)sulfamoil]-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)benzamida en la etapa a continuación sin más purificación. Se disolvió 3-[(2-amino-1-metil-etil)-sulfamoil]-N-(4-fluoro-3-metil-fenil)benzamida (200 mg, 0,491 mmoles) y cloruro de acetilo (77,3 mg, 0,985 mmoles) en diclorometano (3 ml). Se añadió DIPEA (212 mg, 1,64 mmoles) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla durante 8 horas a 25°C. Se lavó la mezcla con ácido cítrico saturado (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía líquida de alta realización preparativa (columna: Luna 150*30 mm*5 u, fase móvil: CH₃CN en agua (NH₄HCO₃ al 0,5%) de 36% a 66%). Se recogieron las fracciones puras y se retiraron los compuestos volátiles a vacío dando como resultado compuesto **9** (200 mg). Método A; tR: 4,92 min. m/z: 408,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 407,1.

25

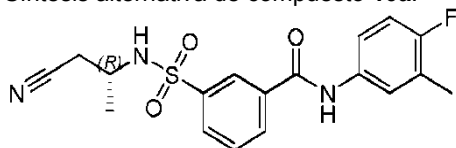
Compuesto **10**

- 30 Se disolvió cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (400 mg, 1,22 mmoles) y 3-aminobutanitrilo (102 mg, 1,22 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml). Se añadió DIPEA gota a gota a 0°. Se agitó la mezcla durante 8 horas a 25°C y a continuación se lavó con ácido cítrico saturado (10 ml), NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía líquida de alta realización preparativa (columna Luna 150*30 mm*5 u, fase móvil: CH₃CN en agua (NH₄HCO₃ al 0,5%) de 38% a 68%). Se concentró la fracción relevante a vacío y se liofilizó la capa acuosa residual a sequedad dando como resultado compuesto **10** (300 mg). Método A; tR: 5,22 min. m/z: 376,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 375,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 2,26 (d, J=1,3 Hz, 3 H) 2,62 (dd, J=16,8, 5,8 Hz, 1 H) 2,71 (dd, J=16,6, 5,3 Hz, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 7,16 (t, J=9,3 Hz, 1 H) 7,56 - 7,62 (m, 1 H) 7,68 (dd, J=6,8, 2,3 Hz, 1 H) 7,78 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 8,00 - 8,07 (m, 1 H) 8,16-8,28 (m, 2 H) 8,38 (t, J=1,5 Hz, 1 H) 10,49 (s, 1 H). Se separó la mezcla **10** racémica en enantiómeros **10a** (Método F; tR: 0,90 min. m/z: 376,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 375,1) y **10b** (Método F; tR: 0,90 min. m/z: 376,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 375,1) por SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvil: CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0,4%). SFC; Columna: AD-H (diacel) 250

40

mm x 4,6 mm, Flujo: 5 ml/min; Fase móvil: 35% de MeOH (que contenía *i*PrNH₂ al 0,2%) mantenido 4,00 min, hasta 50% en 1 minuto y mantenido 2,00 minutos a 50%; Temperatura: 40°C, tR: **10a** (1,7 min), **10b** (2,3 min).

Síntesis alternativa de compuesto **10a**:



5

Se disolvió el compuesto **4a** (1 g, 2,73 mmoles) en diclorometano (50 ml) y se añadió diisopropiletamina (941 µl, 5,46 mmoles). Se enfrió esta mezcla en un baño de hielo y se agitó durante 20 minutos. Se añadió después lentamente cloruro de metanosulfonilo (317 µl, 4,09 mmoles) en diclorometano (25 ml) y gota a gota durante 30 minutos. Se continuó el enfriamiento durante otros 30 minutos. Se enfrió rápidamente la mezcla con agua (75 ml), se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2 x 75 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl (1 M, 75 ml) y NaHCO₃ (sat, 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando elución de gradiente de heptano a EtOAc. (100:0 a 0:100) proporcionando metanosulfonato de [(2R)-2-[[3-[(4-fluoro-3-metilfenil)carbamoil]fenil]sulfonilamino]propilo] (916 mg) como un polvo blanco. Se suspendió cianuro de sodio (33,1 mg, 67 mmoles) en DMSO (5 ml) y esto se calentó a 40°C. Una disolución de metanosulfonato de [(2R)-2-[[3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]fenil]sulfonilamino]propilo] (100 mg, 0,22 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió gota a gota. Después de 1 hora, se enfrió a la disolución a temperatura ambiente y después se añadió (12 ml). Se extrajo la mezcla resultante usando dietil éter (2 X 15 ml). Se secaron los extractos combinados sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía de columna sobre gel de sílice usando elución de gradiente de heptano a EtOAc. (100:0 a 0:100). Se concentraron las fracciones combinadas a vacío y se secaron en un horno de vacío a 55°C durante 24 horas proporcionando compuesto **10a** como un polvo blanco (21,4 mg).

10

15

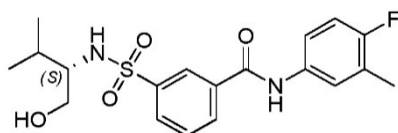
20

Síntesis de cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo:

Se disolvió cloruro de 3-(clorosulfonil)benzoilo (32,4 g, 135,6 mmoles) en tolueno seco (250 ml) en un matraz multiboca de 1 l. Se agitó la mezcla con un agitador superior (25 rad/s (240 rpm)) y se llevó a reflujo suave con flujo de nitrógeno. Se añadió 4-fluoro-3-metilaniina (15,4 g, 123,3 mmoles) disuelta en tolueno seco (100 ml) gota a gota por una bomba de jeringa a un flujo de 2 ml/min. Después de adición completa, se calentó la reacción durante otros 30 minutos y después se enfrió lentamente a temperatura ambiente. Después de agitación durante la noche a 6 rad/s (60 rpm), se enfrió la mezcla de reacción con un baño de hielo y se añadió diisopropil éter (100 ml). Se separó por filtración el precipitado, se trituró con diisopropil éter y se secó en un horno de vacío, dando como resultado un sólido (30,9 g). Se recrystalizó el sólido de tolueno (200 ml) dando como resultado cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (22,9 g).

25

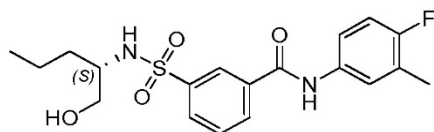
30



Compuesto **11**

Síntesis siguiendo el procedimiento S1 con (S)-(+)-2-amino-3-metil-1-butanol como amina, tratamiento final W1. Método G; tR: 1,66 min. m/z: 395,0 (M+H)⁺ Masa exacta: 394,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 0,73 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 0,76 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,77 - 1,91 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,93 - 3,06 (m, 1 H), 3,10 - 3,26 (m, 2 H), 4,49 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,49 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,3, 2,4 Hz, 1 H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 1 H), 8,13 - 8,20 (m, 1 H), 8,37 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,44 (s, 1 H)

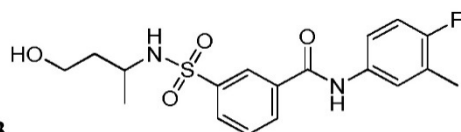
35



Compuesto **12**

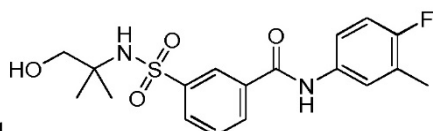
40

Síntesis siguiendo el procedimiento S1 con (S)-(+)-2-amino-1-pentanol como amina, tratamiento final W1. Método F; tR: 0,94 min. m/z: 412,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 394,1.



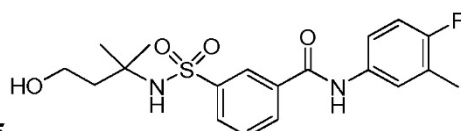
Compuesto 13

Síntesis siguiendo el procedimiento S1 con 3-amino-3-metilpropan-1-ol como amina, tratamiento final W2. Método F; tR: 0,85 min. m/z: 381,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 380,1.



Compuesto 14

- 5 Síntesis siguiendo el procedimiento S1 con 2-amino-2-metil-1-propanol como amina, tratamiento final W1. Método F; tR: 0,88 min. m/z: 398,1 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 380,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,03 (s, 6 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,21 (d, J=5,7 Hz, 2 H), 4,77 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1H), 8,00 - 8,06 (m, 1H), 8,16 (dt, J=7,8, 1,3 Hz, 1 H), 8,39 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,44 (s, 1 H)



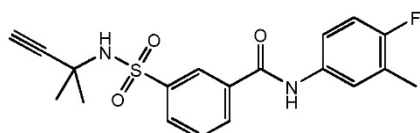
Compuesto 15

10

Síntesis siguiendo el procedimiento S2 con 3-amino-3-metil-1-butanol como amina, tratamiento final W3. Método F; tR: 0,90 min. m/z: 412,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 394,1.

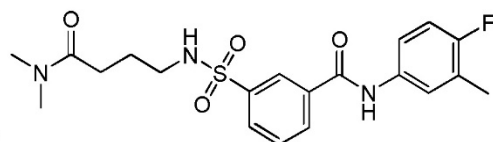
- 15 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (s, 6 H), 1,75 (t, J=5,8 Hz, 2 H), 2,07 (t, J=4,5 Hz, 1 H), 2,30 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,85 (td, J=5,8, 4,5 Hz, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 7,01 (t, J=8,9 Hz, 1 H), 7,37-7,44 (m, 1 H), 7,53 (dd, J=6,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,61 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,12 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,37 (t, J=1,7 Hz, 1 H)

15



Compuesto 16

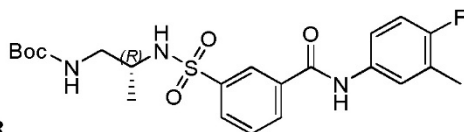
Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 3-amino-3-metil-1-butino como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 1,01 min. m/z: 392,3 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 374,1.



Compuesto 17

- 20 Síntesis siguiendo el procedimiento S2 con hidrocloreto de 4-amino-N,N-dimetil-butanamida como amina, tratamiento final W3. Método F; tR: 0,87 min. m/z: 422,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 421,2. ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,74-1,82 (m, 2 H) 2,29 (d, J=2,0 Hz, 3 H) 2,31 - 2,37 (m, 2 H) 2,85 (s, 3 H) 2,94 (s, 3 H) 3,04-3,10 (m, 2 H) 5,70 (t, J=5,5 Hz, 1 H) 6,99 (t, J=9,0 Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 7,58 (dd, J=6,7, 2,5 Hz, 1 H) 7,63 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 8,02 (ddd, J=7,8, 1,8, 1,5 Hz, 1 H) 8,17 (ddd, J=7,9, 1,8, 1,5 Hz, 1H) 8,37 (t, J=1,8 Hz, 1H) 8,80 (s a, 1H)

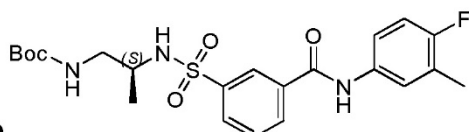
25



Compuesto 18

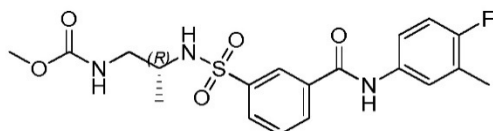
Síntesis siguiendo el procedimiento S4 (tiempo de reacción: 20 horas en vez de 3 horas) con hidrocloreto de éster 1,1-dimetiletilílico de ácido N-[(2R)-2-aminopropil]-carbámico como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 1,06 min. m/z: 466,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 465,2.

- 5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,34 (s, 9 H), 2,26 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,71 - 3,02 (m, 2 H), 3,17 - 3,33 (m, 1 H), 6,30 - 6,93 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,66 - 7,74 (m, 2 H), 7,76 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,98 - 8,08 (m, 1 H), 8,16 - 8,27 (m, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H).



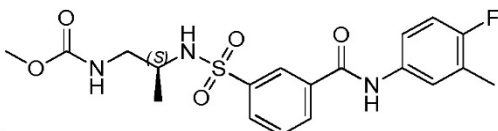
Compuesto 19

- 10 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 (tiempo de reacción: 20 horas en vez de 3 horas) con hidrocloreto de éster 1,1-dimetiletilílico de ácido N-[(2S)-2-aminopropil]-carbámico como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 1,06 min. m/z: 466,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 465,2



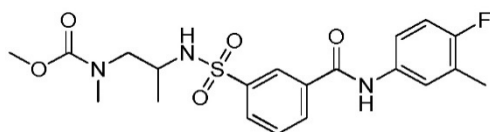
Compuesto 1a

- 15 Se disolvió compuesto 18 (203 mg) en diclorometano (5 ml) y después se añadió HCl (6 M en iPrOH) (726 µl). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas y a continuación se concentró a presión reducida. Se disolvió el aceite obtenido en diclorometano (5 ml). Se añadió diisopropiletilamina (309 µl, 1,79 mmoles) seguido de cloroformiato de metilo (52 µl, 0,67 mmoles). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y a continuación se inyectó tal cual en un tapón de sílice y se purificó usando cromatografía por desorción súbita (elución de gradiente: EtOAc-heptano 0:100 a 100:0). Se concentraron las fracciones a presión reducida y se secó el residuo obtenido a vacío a 55°C durante 20 horas dando como resultado compuesto 1a como un polvo blanco. Método F; tR: 0,89 min.
- 20 m/z: 441,3 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 423,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,84 - 0,89 (m, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,78 - 2,99 (m, 2 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,44 (s, 3 H), 7,02 (t, J=5,8 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 7,92 - 8,08 (m, 1 H), 8,15-8,23 (m, 1 H), 8,36 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H).



Compuesto 1b

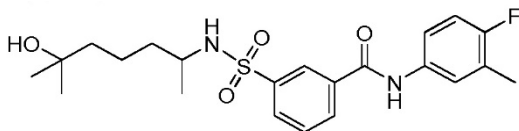
- 25 Se preparó compuesto 1b de manera similar a como se describe para 1a, partiendo de compuesto 19 en vez de compuesto 18. Método F; tR: 0,89 min. m/z: 424,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 423,1.



Compuesto 20

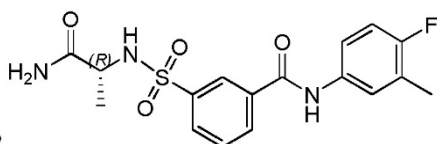
- 30 Se añadió diisopropiletilamina (92 µl, 0,54 mmoles) a una disolución de compuesto 2 (52 mg) en diclorometano (5 ml), seguido por cloroformiato de metilo (15,5 µl, 0,2 mmoles). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Tratamiento final W4. Método F; tR: 0,95 min. m/z: 455,1 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 437,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-

d_6) δ ppm 0,76 - 1,05 (m, 3 H), 2,17 - 2,31 (m, 3H), 2,61 - 2,79 (m, 3 H), 2,95 - 3,21 (m, 2 H), 3,40-3,55 (m, 4 H), 7,14 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,56 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, $J=6,9, 2,3$ Hz, 1 H), 7,71 - 7,91 (m, 2 H), 7,93 - 8,01 (m, 1 H), 8,14 - 8,24 (m, 1 H), 8,34 (t, $J=1,5$ Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H).

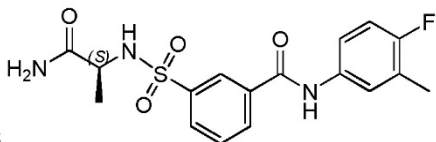
Compuesto **21**

- 5 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 6-amino-2-metil-2-heptanol como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,99 min. m/z: 454,2 ($M+NH_4$)⁺ Masa exacta: 436,2.

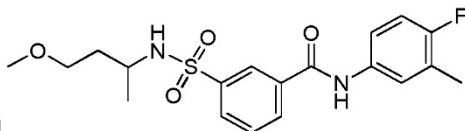
Se separó el compuesto **21** racémico en enantiómeros **21a** y **21b** por SFC preparativa (Fase estacionaria: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Fase móvil: CO₂, MeOH con iPrNH₂ al 0,4%), SFC: Columna: AD-H 250 mm x 4,6 mm, Flujo: 5 ml/min, Fase móvil: 25% de EtOH (que contiene iPrNH₂ al 0,2%) mantenido 4 min, aumentado a 50% en 1 min, mantenido 2 min una 50%, Temperatura: 40°C tR: **21a** (1,9 min; (Método G; tR: 1,76 min. m/z: 437,1 ($M+H$)⁺ Masa exacta: 436,2)); **21b** (2,6 min; (Método G; tR: 1,76 min. m/z: 437,0 ($M+H$)⁺ Masa exacta: 436,2)). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,90 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 0,97 (s, 6 H), 1,04 - 1,31 (m, 6 H), 2,25 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 7,14 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,63-7,69 (m, 2 H), 7,75 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 1 H), 8,19 (dt, $J=7,9, 1,2$ Hz, 1 H), 8,37 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H), 10,45 (s, 1 H)

Compuesto **22**

- 20 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con (2R)-2-aminopropanamida como amina, tratamiento final W1. Método F; tR: 0,77 min. m/z: 397,2 ($M+NH_4$)⁺ Masa exacta: 379,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,08 (d, $J=7,0$ Hz, 3 H), 2,25 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 3,75 (c, $J=7,0$ Hz, 1 H), 6,97 (s a., 1 H), 7,14 (t, $J=9,1$ Hz, 1 H), 7,26 (s a., 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,68 (dd, $J=7,0, 2,4$ Hz, 1 H), 7,73 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,96 - 8,01 (m, 1 H), 8,05 (s a., 1 H), 8,17 (dt, $J=8,0, 1,2$ Hz, 1 H), 8,36 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H), 10,42 (s, 1 H).

Compuesto **23**

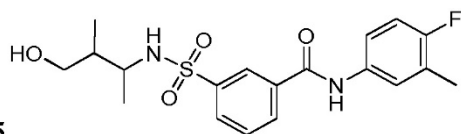
- Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con (2S)-2-aminopropanamida como amina, tratamiento final W1. Método F; tR: 0,78 min. m/z: 397,1 ($M+NH_4$)⁺ Masa exacta: 379,1.



- 25 Compuesto **24**

Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 4-metoxi-2-butanamina como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,98 min. m/z: 412,2 ($M+NH_4$)⁺ Masa exacta: 394,1.

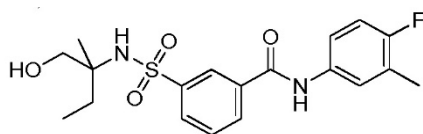
- 30 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,92 (d, $J=6,6$ Hz, 3 H), 1,43 - 1,61 (m, 2 H), 2,25 (d, $J=1,8$ Hz, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 3,10 - 3,24 (m, 2 H), 3,24 - 3,31 (m, 1 H), 7,14 (t, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,54 - 7,64 (m, 1 H), 7,64 - 7,73 (m, 2 H), 7,76 (t, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 1 H), 8,20 (dt, $J=7,9, 1,3$ Hz, 1 H), 8,36 (t, $J=1,7$ Hz, 1 H), 10,47 (s, 1 H)



Compuesto 25

Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 3-amino-2-metil-1-butanol como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,89 min. m/z: 412,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 394,1

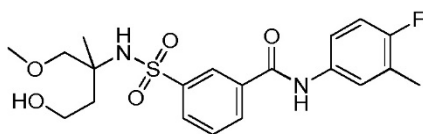
5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,68 - 0,87 (m, 6 H), 1,54 - 1,68 (m, 1 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,09 - 3,30 (m, 2 H), 3,30-3,40 (m, 1 H), 4,26 - 4,55 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,44 - 7,65 (m, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,5 Hz, 1 H), 7,75 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,97 - 8,04 (m, 1 H), 8,19 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 8,36 (t, J=1,5 Hz, 1 H), 10,46 (s a., 1 H)



Compuesto 26

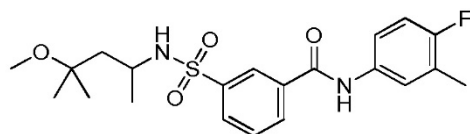
10 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 2-amino-2-metil-1-butanol como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,92 min. m/z: 412,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 394,1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,71 (t, J=7,4 Hz, 3 H), 0,98 (s, 3 H), 1,47 (c, J=7,3 Hz, 2 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 3,19 - 3,27 (m, 2 H), 4,66 (t, J=5,5 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,55 - 7,62 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,72 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,00 - 8,06 (m, 1 H), 8,12 - 8,18 (m, 1 H), 8,38 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,44 (s, 1 H)



15 Compuesto 27

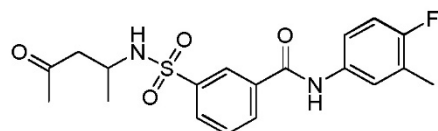
20 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 3-amino-4-metoxi-3-metil-1-butanol como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,89 min. m/z: 425,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 424,2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (s, 3 H), 1,58 - 1,79 (m, 2 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 3,12 - 3,19 (m, 2 H), 3,40 - 3,49 (m, 2 H), 4,42 (t, J=4,6 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,53 - 7,63 (m, 2 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,72 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,05 (m, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,38 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,44 (s, 1 H)



Compuesto 28

Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 4-metoxi-4-metil-2-pentanamina como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 1,09 min. m/z: 423,2 (M+H)⁺ Masa exacta: 422,2.

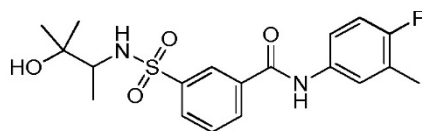
25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,93 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,96 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H), 1,44 - 1,58 (m, 2 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,98 (s, 3 H), 3,32 - 3,41 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 2 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,4 Hz, 1 H), 7,76 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,97 - 8,03 (m, 1 H), 8,20 (dt, J=7,9, 1,3 Hz, 1 H), 8,34 - 8,39 (m, 1 H), 10,47 (s, 1 H)



Compuesto 29

Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con hidrocloreto de 4-aminopentan-2-ona como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,92 min. m/z: 410,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 392,1.

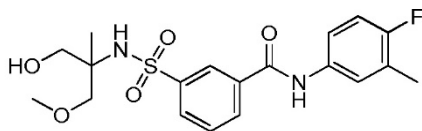
5 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,89 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,01 (s, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,52 (d, J=7,7 Hz, 2 H), 3,53 - 3,66 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,55 - 7,65 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,76 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,82 (d, J=5,9 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 8,20 (dt, J=8,0, 1,2 Hz, 1 H), 8,35 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H)



Compuesto 30

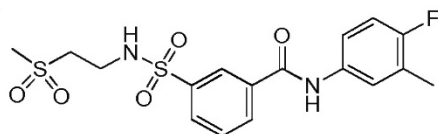
10 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 3-amino-2-metil-2-butanol como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,90 min. m/z: 412,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 394,1.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,76 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,99 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 2,26 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,00-3,12 (m, 1 H), 4,29 (s, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,45 (s a., 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 1 H), 7,69 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,76 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H), 8,19 (dt, J=7,9, 1,2 Hz, 1 H), 8,39 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,47 (s, 1 H)



Compuesto 31

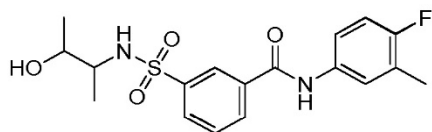
15 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 2-amino-3-metoxi-2-metil-1-propanol como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,89 min. m/z: 428,1 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 410,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (s, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 3,10-3,24 (m, 2 H), 3,24 - 3,30 (m, 1 H), 3,33 - 3,39 (m, 1 H), 4,73 (t, J=5,7 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,54 - 7,63 (m, 1 H), 7,64 - 7,69 (m, 1 H), 7,72 (t, J=7,9 Hz, 1 H), 8,02 - 8,07 (m, 1 H), 8,15 (dt, J=8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,39 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,43 (s, 1 H)



20 **Compuesto 32**

Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con hidrocloreto de 2-aminoetilmetilsulfona como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,83min. m/z: 415,3 (M+H)⁺ Masa exacta: 414,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 3,15 - 3,22 (m, 2 H), 3,24 - 3,29 (m, 2 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,55 - 7,64 (m, 1 H), 7,67 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,79 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 1 H), 8,09 (s a., 1 H), 8,23 (dt, J=8,1, 1,2 Hz, 1 H), 8,36 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,48 (s, 1 H)

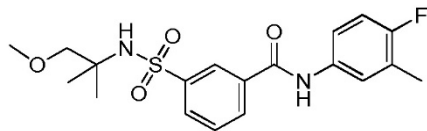
25



Compuesto 33

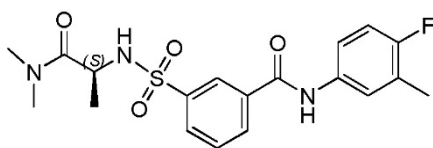
Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 3-aminobutan-2-ol como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,86 min. m/z: 398,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 380,1.

^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 - 0,86 (m, 3 H), 0,90 - 0,99 (m, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,96 - 3,20 (m, 1 H), 3,37 - 3,61 (m, 1 H), 4,54 - 4,65 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,64 (m, 2 H), 7,68 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,79 (m, 1 H), 7,99 - 8,06 (m, 1 H), 8,19 (dt, J=7,9, 1,2 Hz, 1 H), 8,35 - 8,41 (m, 1 H), 10,46 (s a., 1 H)



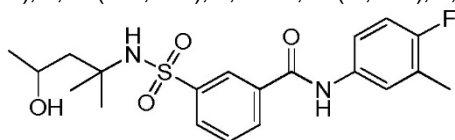
Compuesto 34

- 5 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 con 1-metoxi-2-metil-2-propanamina como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 1,02 min. m/z: 412,2 (M+NH $_4$) $^+$ Masa exacta: 394,1, ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,08 (s, 6 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 3,13 (s, 2 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,55 - 7,63 (m, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 2 H), 7,73 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,00 - 8,06 (m, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,39 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,44 (s, 1 H)



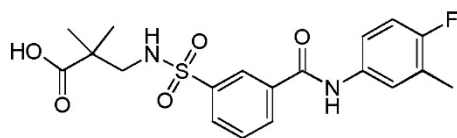
Compuesto 35

- 10 A una disolución de L-alanina (130,5 mg, 1,46 mmoles) en NaOH (1 M en H $_2$ O) (1,53 ml, 1,53 mmoles) a 0°C, se añadió acetona (11,5 ml, 156,1 mmoles), seguido por cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]bencenosulfonilo (500 mg, 1,53 mmoles) y DIPEA (788,65 μ l, 4,58 mmoles). Se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla resultante con dietil éter (3 x 10 ml) y se extrajeron los lavados orgánicos combinados con NaOH (1 M / 2 x 10 ml). Se acidificó las capas acuosas básicas combinadas a pH 1 usando ácido clorhídrico concentrado. Se formó una precipitación. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre MgSO $_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo ácido (2S)-2-[[3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]fenil]sulfonilamino]propanoico (0,577 g) como un polvo ligeramente rosa y se usó como tal. Método G; tR: 1,16 min. m/z: 381,0 (M+H) $^+$ Masa exacta: 380,1.
- 15
- 20 Se agitó ácido (2S)-2-[[3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]fenil]sulfonilamino]propanoico (0,2 g, 0,49 mmoles), HATU (0,21 g, 0,54 mmoles), DIPEA (0,26 ml, 1,48 mmoles) y diclorometano (10 ml) en un recipiente cerrado a temperatura ambiente. Se añadieron 3 gotas de dimetilamina y se cerró el recipiente. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió un equivalente extra de HATU, 2 equivalentes extra de DIPEA y 3 gotas de dimetilamina y se agitó la mezcla durante otras 2 horas. Después se calentó la mezcla a 50°C y se agitó durante 2 horas. Se concentró la mezcla a sequedad a presión reducida y se purificó mediante HPLC Prep en (RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm). Fase móvil (disolución de NH $_4$ HCO $_3$ al 0,25% en agua, acetonitrilo). Se concentraron las fracciones deseadas a presión reducida, se coevaporó con metanol (2 x 10 ml) y se secó a vacío, dando como resultado compuesto **35** (40 mg) como un polvo blanco. Método F; tR: 0,88 min. m/z: 425,2 (M+NH $_4$) $^+$ Masa exacta: 407,1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 2,25 (d, J=1,8 Hz, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 4,31 - 4,40 (m, 1 H), 7,15 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,72 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,90 - 8,00 (m, 1 H), 8,07 (s a., 1 H), 8,12 - 8,21 (m, 1 H), 8,31 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,43 (s, 1 H)
- 25
- 30



Compuesto 36

- 35 Síntesis siguiendo el procedimiento S4 (20 horas en vez de 3 horas de tiempo de reacción) con 4-amino-4-metil-2-pentanol como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,99 min. m/z: 426,2 (M+NH $_4$) $^+$ Masa exacta: 408,2. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,99 - 1,07 (m, 3 H), 1,13 (s, 3 H), 1,15 - 1,22 (m, 3 H), 1,43 - 1,58 (m, 2 H), 2,20 - 2,31 (m, 3 H), 3,75-3,95 (s a., 1 H), 4,73 (d, J=4,2 Hz, 1 H), 7,14 (t, J=9,1 Hz, 1 H), 7,55 - 7,66 (m, 2 H), 7,70 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,74 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,95 - 8,09 (m, 1 H), 8,15 - 8,23 (m, 1 H), 8,39 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,46 (s, 1 H)



Compuesto 37

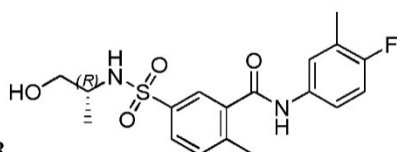
Síntesis siguiendo el procedimiento S4 (tiempo de reacción: 20 horas en vez de 3 horas) con ácido 3-amino-2,2-dimetil-propanoico como amina, tratamiento final W4. Método F; tR: 0,70 min. m/z: 426,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 408,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,07 (s, 6 H), 2,27 (d, J=1,0 Hz, 3 H), 2,80 (s, 2 H), 2,97 - 3,54 (s a, 2 H), 7,13 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,55-7,65 (m, 1 H), 7,67 - 7,83 (m, 2 H), 7,99 (m, J=8,1 Hz, 1 H), 8,17 (m, J=7,9 Hz, 1 H), 8,37 (s, 1H), 10,67 (s a., 1H).

Síntesis de cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-benzoilo y cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]-4-metil-bencenosulfonilo.

Se disolvió ácido 5-(clorosulfonil)-2-metilbenzoico (10 g, 42,61 mmoles) en diclorometano (200 ml). Se añadió N, N-dimetilformamida (166 µl, 2,13 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de oxalilo (18,3 ml, 213 mmoles) en cuatro porciones durante una hora.

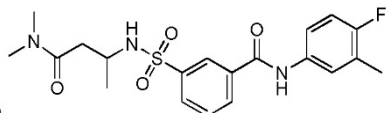
Se agitó la mezcla resultante durante una hora a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a vacío y se co-evaporó dos veces usando tolueno (2 x 100 ml) proporcionando cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-benzoilo como un aceite amarillo que se usó como tal. Se disolvió cloruro de 5-clorosulfonil-2-metil-benzoilo (10,7 g, 42,3 mmoles) en tolueno (220 ml) y esto se calentó a reflujo y se agitó con un flujo suave de nitrógeno.

Se añadió 4-fluoro-3-metil-anilina (4,76 g, 38,1 mmoles) en tolueno (80 ml) gota a gota usando una bomba de jeringa (0,8 ml / min). Se agitó la mezcla resultante durante 30 minutos mientras se continuaba el calentamiento. Después se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se formó una precipitación y se recogió en un filtro de vidrio. Se secó el sólido obtenido a vacío a 55°C, proporcionando cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]-4-metil-bencenosulfonilo (10,4 g) como un sólido que se usó como tal en la siguiente etapa.



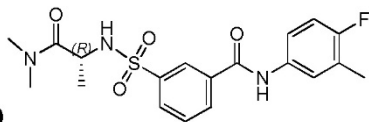
Compuesto 38

Una disolución de D-alaninol (0,33 g, 4,39 mmoles) y diisopropilamina (1,26 ml, 7,31 mmoles) en diclorometano (10 ml) se añadió a una disolución cloruro de 3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoil]-4-metil-bencenosulfonilo (1 g, 2,93 mmoles) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora a temperatura ambiente. Se enfrió rápidamente la mezcla usando HCl (ac, 14,6 ml, 14,6 mmoles). Se formó una precipitación entre las dos capas. Se recogió esta precipitación en un filtro de vidrio y se recristalizó de Diisopropil éter/acetronitrilo. Se recogieron los cristales y se secó en un horno de vacío a 55°C durante 24 horas proporcionando compuesto 38 (643 mg) como cristales blanco brillante. Método F; tR: 0,85 min. m/z: 398,2 (M+NH₄)⁺ Masa exacta: 380,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,92 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 2,24 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 3,05-3,18 (m, 2 H), 3,25 - 3,38 (m, 1 H), 4,60 - 4,78 (m, 1 H), 7,13 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,61 (m, 3 H), 7,60-7,70 (m, 1 H), 7,77 - 7,86 (m, 2 H), 10,44 (s, 1 H)



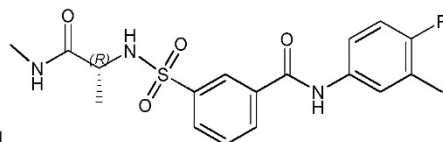
Compuesto 39

Se preparó compuesto 39 de manera similar a como se describe para compuesto 6, usando hidrocloreto de 3-amino-N,N-dimetil-butanamida en vez de la sal de TFA de 4-amino-N,N-dimetil-pentanamida. Método E; tR: 4,81 min. m/z: 422,1 (M+H)⁺ Masa exacta: 421,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,96 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H) 2,33 (dd, J=15,8, 8,0 Hz, 1 H) 2,44 (dd, J=15,8, 5,0 Hz, 1 H) 2,71 (s, 3 H) 2,86 (s, 3 H) 3,50 - 3,65 (m, 1 H) 7,15 (t, J=9,2 Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 1 H) 7,68 (m, J=6,8 Hz, 1 H) 7,76 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,95 - 8,02 (m, 1 H) 8,16 - 8,21 (m, 1 H) 8,34 (t, J=1,5 Hz, 1 H) 10,49 (s, 1 H).



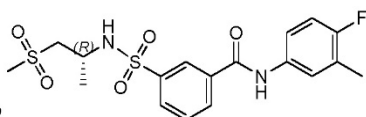
Compuesto 40

Se preparó el compuesto **40** de manera similar a como se describe para compuesto **35** usando, D-alanina en vez de L-alanina y 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinan-2,4,6-trióxido en vez de HATU. Método F; tR: 0,90 min. m/z: 406,1 (M-H)⁻ Masa exacta: 407,1.



Compuesto 41

Se preparó compuesto **41** de manera similar que compuesto **40**, usando metilamina (2 M en THF) en vez de dimetilamina. Método F; tR: 0,83 min. m/z: 392,2 (M-H)⁻ Masa exacta: 393,1.



Compuesto 42

Se añadió NaSMe (0,213 g, 3,04 mmoles) a una disolución agitada de metanosulfonato de [(2R)-2-[[3-[(4-fluoro-3-metil-fenil)carbamoyl]fenil]sulfoniloamino]propilo] (0,9 g, 0,00203 moles) en DMF (25 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 65°C en atmósfera de N₂ durante 1 h 30 minutos. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente, y se vertió en H₂O (125 ml). Se extrajo el producto con EtOAc. Se secó la capa orgánica separada con Na₂SO₄, se separó por filtración, se evaporó y se evaporó con tolueno, dando como resultado N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[[(1R)-1-metil-2-metilsulfanil-etil]sulfamoil]benzamida]bruta (0,76 g). Se añadió m-CPBA (0,66 g) a una disolución con agitación de N-(4-fluoro-3-metil-fenil)-3-[[[(1R)-1-metil-2-metilsulfanil-etil]sulfamoil]benzamida]bruta (0,76 g) en CH₂Cl₂ (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió mCPBA (0,125 g) más y se continuó la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas. Se enfrió rápidamente la mezcla de reacción con MeOH (15 ml), se agitó durante 15 minutos y se evaporó. Se agitó el residuo en CH₂Cl₂ (10 ml) durante 15 minutos, después se dejó reposar durante 1 hora. Se filtró el sólido y se lavó con CH₂Cl₂ (3 x). Se concentró el líquido filtrado a vacío y se purificó el residuo obtenido por cromatografía sobre gel de sílice heptano-EtOAc 100/0 a 0/100. Se combinaron las fracciones deseadas y se evaporaron. Se agitó el residuo sólido blanco en CH₂Cl₂ (4 ml), se separó por filtración, se lavó con CH₂Cl₂ (3 x) y se secó a 50°C, dando como resultado compuesto **42** (0,218 g). Método G; tR: 1,60 min. m/z: 427,0 (M-H)⁻ Masa exacta: 428,1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 2,25 (d, J=1,5 Hz, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 3,17 - 3,28 (m, 2 H), 3,72 - 3,82 (m, 1 H), 7,14 (t, J=9,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,68 (dd, J=7,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,78 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 8,01 - 8,05 (m, 1 H), 8,12 (s a, 1 H), 8,20 - 8,24 (m, 1 H), 8,38 (t, J=1,7 Hz, 1 H), 10,47 (s, 1 H).

Ejemplos biológicos - actividad anti-VHB de los compuestos de Fórmula (I)

Se midió la actividad anti-VHB usando una estirpe celular transfectada estable, HepG2.2.15. Esta estirpe celular se describió que segregaba niveles altos relativamente consistentes de partículas de virión de VHB, que se ha demostrado que producen infección tanto aguda como crónica y enfermedad en chimpancés. Para la antivírica, se trataron células de ensayo dos veces durante tres días con compuesto diluido en serie en placas de 96 pozos por duplicado. Después de 6 días de tratamiento se determinó la actividad antivírica por cuantificación de ADN de VHB purificado de viriones segregados usando PCR de tiempo real y un conjunto de cebador específico de VHB y sonda.

También se midió la actividad anti VHB usando la estirpe celular HepG2.117, una estirpe celular productora de VHB de manera inducible, estable, que replica el VHB en ausencia de doxiciclina (sistema Tet-off). Para el ensayo antivírico, se indujo la replicación de VHB, seguido por un tratamiento con compuesto diluido en serie en placas de 96 pozos por duplicado. Después de 3 días de tratamiento, se determinó la actividad antivírica por cuantificación de ADN de VHB intracelular usando PCR de tiempo real y un conjunto de cebador específico de VHB y sonda.

Se ensayó la citotoxicidad de los compuestos usando células HepG2, se incubaron durante 4 días en presencia de compuestos. Se valoró la viabilidad de las células usando un ensayo de Resazurina. Los resultados se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

| Compuesto | HepG2 2,15 EC50 (μM) | HepG2 117 EC50 (μM) | HepG2 4 días CC50 (μM) |
|-----------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 1 | 0,13 | 0,37 | >25 |
| 1a | 0,18 | 0,11 | >25 |
| 1b | 1,85 | 1,57 | >25 |
| 2 | 9,4 | 2,4 | >25 |
| 3 | 7,5 | 1,1 | >25 |
| 4 | 0,28 | 0,32 | >25 |
| 4a | 0,21 | 0,26 | >25 |
| 4b | 0,40 | 0,94 | >25 |
| 5 | 0,24 | 0,84 | >25 |
| 6 | 0,18 | 0,11 | >25 |
| 7 | 0,54 | 0,24 | >25 |
| 8 | 1,4 | 2,8 | >25 |
| 9 | 1,3 | 0,56 | >25 |
| 10 | 0,22 | 0,19 | >25 |
| 10a | 0,10 | 0,14 | >25 |
| 10b | 0,67 | 0,68 | >25 |
| 11 | 0,55 | 0,83 | >25 |
| 12 | 0,65 | 0,82 | >25 |
| 13 | 0,21 | 0,71 | >25 |
| 14 | 0,38 | 0,53 | >25 |
| 15 | 0,22 | 0,32 | >25 |

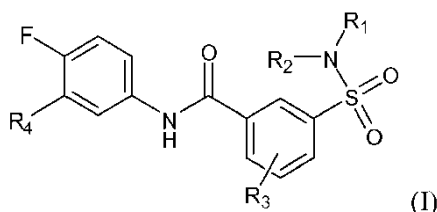
| Compuesto | HepG2 2,15 EC50 (μM) | HepG2 117 EC50 (μM) | HepG2 4 días CC50 (μM) |
|-----------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 16 | 0,19 | 0,59 | >25 |
| 17 | 0,26 | 0,61 | >25 |
| 18 | 0,20 | 0,19 | >25 |
| 19 | 0,74 | 0,50 | >25 |
| 20 | 0,55 | 0,56 | >25 |
| 21 | 0,17 | 1,71 | >25 |
| 21a | 0,65 | 2,36 | >25 |
| 21b | 0,13 | 0,20 | >25 |
| 22 | 0,55 | 0,50 | >25 |
| 23 | 1,10 | 1,43 | >25 |
| 24 | 0,21 | 1,37 | >25 |
| 25 | 0,25 | 0,57 | >25 |
| 26 | 0,39 | 0,34 | >25 |
| 27 | 1,16 | 0,96 | >25 |
| 28 | 0,27 | 1,41 | >25 |
| 29 | 0,19 | 0,23 | >25 |
| 30 | 0,26 | 0,17 | >25 |
| 31 | 0,48 | 0,47 | >25 |
| 32 | 0,19 | 0,64 | >25 |
| 33 | 0,32 | 0,26 | >25 |
| 34 | 0,54 | 0,64 | >25 |

| Compuesto | HepG2 2,15 EC50 (μM) | HepG2 117 EC50 (μM) | HepG2 4 días CC50 (μM) |
|-----------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 35 | 2,70 | 3,62 | >25 |
| 36 | 0,27 | 0,15 | >25 |
| 37 | 2,68 | 3,03 | >25 |
| 38 | 0,16 | 0,18 | >25 |
| 39 | 1,05 | 0,86 | >25 |

| Compuesto | HepG2 2,15 EC50 (μM) | HepG2 117 EC50 (μM) | HepG2 4 días CC50 (μM) |
|-----------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|
| 40 | 2,28 | 2,66 | >25 |
| 41 | 2,22 | 1,35 | >25 |
| 42 | 0,25 | 0,15 | >25 |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (I)



o un estereoisómero o forma tautómera del mismo, en el que:

5 R₁ representa hidrógeno;

R₂ representa alquilo C₁-C₈ sustituido con uno o más R₅,

R₃ representa hidrógeno o metilo;

R₄ representa metilo;

10 Cada R₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en: -C≡CH, -CN, -OH, oxo, alquiloxi C₁-C₄, -C(=O)O-R₆, -C(=O)N(R₆)₂, -N(R₆)₂, -NR₉C(=O)-R₆, -NR₉C(=O)O-R₆ y SO₂R₉;

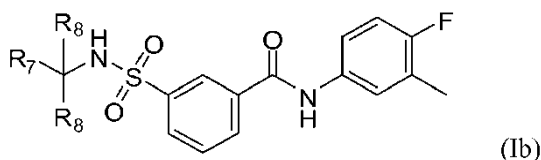
Cada R₆ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

R₉ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃;

o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el grupo alquilo C₁-C₈ como se define en R₂ representa un alquilo C₂-C₆ ramificado.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, de Fórmula (Ib)



en la que:

20 R₇ se selecciona del grupo que consiste en: -C≡CH, -CN, -C(=O)O-R₆, -C(=O)N(R₆)₂ y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: -C≡CH, -CN, -OH, alquiloxi C₁-C₄, -C(=O)O-R₆, -C(=O)N(R₆)₂, -N(R₆)₂, -NHC(=O)-R₆ y -NHC(=O)O-R₆;

Cada R₆ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y en la que

Cada R₈ representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₂ opcionalmente sustituido con OH.

25 4. Un compuesto según la reivindicación 3, en el que R₇ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con: -C≡CH, -CN, -OH, alquiloxi C₁-C₄, -C(=O)O-R₆, -C(=O)N(R₆)₂, -N(R₆)₂, -NHC(=O)-R₆ y -NHC(=O)O-R₆.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que al menos un R₅ es -OH.

6. Un compuesto según la reivindicación 3 ó 4, en el que al menos un R₈ es alquilo C₁-C₂ sustituido con OH.

30 7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones previas, para uso en la prevención o el tratamiento de una infección por VHB en un mamífero.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un portador farmacéuticamente aceptable.

35 9. Un producto que contiene (a) un compuesto de Fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y (b) otro inhibidor del VHB, como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de infecciones por VHB.