

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 802**

51 Int. Cl.:  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08850039 .2**  
96 Fecha de presentación: **12.11.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2231655**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.09.2010**

54 Título: **DERIVADOS DE 4-(3-(2-(FENIL)MORFOLINO)-2-OSOPIRROLIDÍN-1-IL)-N-(TIAZOL-2-IL)BENCENOSULFONAMIDA Y COMPUESTOS RELACIONADOS COMO MODULADORES DE CANALES DE IONES PARA EL TRATAMIENTO DE DOLOR.**

30 Prioridad:  
**13.11.2007 US 987485 P**  
**12.08.2008 US 88141**

73 Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**  
**130 WAVERLY STREET**  
**CAMBRIDGE, MA 02139, US**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**10.01.2012**

72 Inventor/es:  
**STAMOS, Dean;**  
**MARTINBOROUGH, Esther;**  
**NEUBERT, Timothy;**  
**NUMA, Mehdi, Michel Djamel;**  
**WHITNEY, Tara;**  
**ZIMMERMANN, Nicole y**  
**KAWATKAR, Aarti, Sameer**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**10.01.2012**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 371 802 T3

**DESCRIPCIÓN**

Derivados de 4-(3-(2-(fenil)morfolino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida y compuestos relacionados como moduladores de canales de iones para el tratamiento de dolor

**Referencia a solicitudes relacionadas****5 Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de los canales de iones. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y procedimientos de uso de las composiciones en el tratamiento de diversos trastornos.

**Antecedentes de la invención**

- 10 Los canales de Na son fundamentales para la generación de potenciales de acción en todas las células excitables, tales como neuronas y miocitos. Desempeñan funciones clave en tejido nervioso que incluye cerebro, músculos lisos del tracto gastrointestinal, músculo esquelético, el sistema nervioso periférico, médula espinal y vías respiratorias. Como tales, desempeñan funciones clave en una variedad de estados de enfermedad, tales como epilepsia (véase Moulard, B. y D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91)), dolor (véase Waxman, S. G., S. Dib-Hajj y col. (1999) "Sodium channels and pain" Proc Natl Acad Sci USA 96(14): 7635-9 y Waxman, S. G., T. R. Cummins y col. (2000) "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review" J Rehabil Res Dev 37(5): 517-28), miotonía (véase Meola, G. y V. Sansone (2000) "Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies" Neurol Sci 21(5): S953-61 y Mankodi, A. y C. A. Thornton (2002) "Myotonic syndromes" Curr Opin Neurol 15(5): 545-52), ataxia (véase Meisler, M. H., J. A. Kearney y col. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81), esclerosis múltiple (véanse Black, J. A., S. Dib-Hajj y col. (2000) "Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" Proc Natl Acad Sci USA 97(21): 11598-602, y Renganathan, M., M. Gelderblom y col. (2003) "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" Brain Res 959(2): 235-42), intestino irritable (véase Su, X., R. E. Wachtel y col. (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia" Am J Physiol 277(6 Pt 1): G1180-8, y Laird, J. M., V. Souslova y col. (2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice" J Neurosci 22(19): 8352-6), incontinencia urinaria y dolor visceral (véase Yoshimura, N., S. Seki y col. (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" J Neurosci 21(21): 8690-6), además de una matriz de disfunciones psiquiátricas, tales como ansiedad y depresión (véase Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" Ann Pharmacother 36(5): 860-73).

- Los canales de Na dependientes de tensión comprenden una familia de genes que consta de 9 subtipos diferentes (Nav1.1-Nav1.9). Como se muestra en la Tabla 1, estos subtipos muestran localización específica de tejido y diferencias funcionales (véase Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94). Tres miembros de la familia de genes (Nav1.8, 1.9, 1.5) son resistentes al bloqueo por el bloqueador de canales de Na muy conocido TTX, que demuestra especificidad de subtipo dentro de esta familia de genes. El análisis mutacional ha identificado el glutamato 387 como un residuo crítico para la unión a TTX (véase Noda, M., H. Suzuki y col. (1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II" FEBS Lett 259(1): 2,13-6).

- 40 Tabla 1 (Abreviaturas: SNC = sistema nervioso central, SNP = sistema nervioso periférico, DRG = ganglio de la raíz dorsal, TG = ganglio trigémino):

| Isoforma de Na | Tejido                                     | Cl <sub>50</sub> de TTX | Indicaciones                           |
|----------------|--------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------|
| Nav1.1         | SNC, SNP<br>soma de neuronas               | 10 nM                   | Dolor, epilepsia,<br>neurodegeneración |
| Nav1.2         | SNC, alto en axones                        | 10 nM                   | Neurodegeneración<br>epilepsia         |
| Nav1.3         | SNC,<br>embrionario,<br>nervios lesionados | 15 nM                   | Dolor                                  |
| Nav1.4         | Músculo esquelético                        | 25 nM                   | Miotonía                               |

(cont.)

| Isoforma de Na | Tejido                                   | CI50 de TTX | Indicaciones                      |
|----------------|------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| NaV1.5         | Corazón                                  | 2 $\mu$ M   | Arritmia,<br>QT largo             |
| NaV1.6         | SNC<br>generalizado,<br>el más abundante | 6 nM        | Dolor, trastornos del movimiento  |
| NaV1.7         | SNP, DRG,<br>terminales neuroendocrinos  | 25 nM       | Dolor, trastornos neuroendocrinos |
| NaV1.8         | SNP, neuronas pequeñas en<br>DRG y TG    | >50 $\mu$ M | Dolor                             |
| NaV1.9         | SNP, neuronas pequeñas en<br>DRG y TG    | 1 $\mu$ M   | Dolor                             |

En general, los canales de sodio dependientes de tensión (NaV) son responsables de iniciar la rápida carrera ascendente de potenciales de acción en el tejido excitable, en el sistema nervioso, que transmiten las señales eléctricas que componen y codifican sensaciones de dolor normales y anormales. Los antagonistas de los canales NaV pueden atenuar estas señales de dolor y son útiles para tratar una variedad de afecciones de dolor que incluyen, pero no se limitan a, dolor agudo, crónico, inflamatorio y neuropático. Se ha mostrado que los antagonistas de NaV conocidos tales como TTX, lidocaína (véase Mao, J. y L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" *Pain* 87(1): 7-17), bupivacaína, fenitoína (véase Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" *Eur J Pain* 6 (Suppl A): 61-8), lamotrigina (véase Rozen, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia" *Headache* 41 Suppl 1: S25-32 y Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" *Eur J Pain* 6 (Suppl A): 61-8.) y carbamazepina (véase Backonja, M. M. (2002) "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" *Neurology* 59(5 Suppl 2): S14-7) son útiles en la atenuación de dolor en seres humanos y modelos animales.

La hiperalgesia (sensibilidad extrema a algo doloroso) que se desarrolla en presencia de lesión de tejido o inflamación refleja al menos en parte un aumento en la excitabilidad de neuronas aferentes primarias de alto umbral que inervan el sitio de lesión. La activación de los canales de sodio sensibles a tensión es crítica para la generación y la propagación de potenciales de acción neuronal. Hay un conjunto creciente de datos que indica que la modulación de corrientes de NaV es un mecanismo endógeno usado para controlar la excitabilidad neuronal (véase Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" *Annu Rev Physiol* 63: 871-94). Varios canales de sodio dependientes de tensión cinética y farmacológicamente distintos se encuentran en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG). La corriente resistente a TTX es insensible a concentraciones micromolares de tetrodotoxina, y muestra baja activación e inactivación cinética y un umbral de activación más despolarizado cuando se compara con otros canales de sodio dependientes de tensión. Las corrientes de sodio resistente a TTX están principalmente limitadas a una subpoblación de neuronas sensitivas que probablemente participan en la nocicepción. Específicamente, las corrientes de sodio resistente a TTX se expresan casi exclusivamente en neuronas que tienen un pequeño diámetro del cuerpo de la célula; y dan lugar a axones de lenta conducción de pequeño diámetro y que son sensibles a capsaicina. Un gran conjunto de ensayos experimentales demuestra que los canales de sodio resistentes a TTX se expresan en fibras de C y son importantes en la transmisión de información nociceptiva a la médula espinal.

La administración intratecal de oligo-desoxinucleótidos antisentido que eligen como diana una única región del canal de sodio resistente a TTX (NaV1.8) produjo una reducción significativa en la hiperalgesia inducida por PGE<sub>2</sub> (véase Khasar, S. G., M. S. Gold y col. (1998) "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" *Neurosci Lett* 256(1): 17-20). Más recientemente, Wood y colaboradores generaron una línea de ratón de genes inactivados que carecía de NaV1.8 funcional. La mutación tiene un efecto analgésico en pruebas que evalúan la respuesta de animales al agente inflamatorio carragenina (véase Akopian, A. N., V. Souslova y col. (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" *Nat Neurosci* 2(6): 541-8). Además, se observó déficit en tanto mecanorrecepción como termorrecepción en estos animales. La analgesia mostrada por los mutantes inactivados en NaV1.8 está de acuerdo con observaciones sobre la función de las corrientes resistentes a TTX en nocicepción.

Experimentos inmunohistoquímicos, de hibridación *in situ* y de electrofisiología *in vitro* han mostrado todos que el canal de sodio NaV1.8 está selectivamente localizado en las neuronas sensitivas pequeñas del ganglio de la raíz dorsal y el ganglio trigémino (véase Akopian, A. N., L. Sivilotti y col. (1996) "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" *Nature* 379(6562): 257-62). La función primaria de estas neuronas es la detección y la transmisión de estímulos nociceptivos. Las pruebas antisentido e inmunohistoquímicas también apoyan una función de NaV1.8 en dolor neuropático (véase Lai, J., M. S. Gold y col. (2002) "Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8" *Pain* 95(1-2): 143-52, y Lai, J., J. C. Hunter y col. (2000) "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons" *Methods Enzymol* 314: 201-13). La proteína NaV1.8 está regulada por incremento a lo largo de las fibras de C sin lesionar adyacentes a la lesión nerviosa. El tratamiento antisentido previene la redistribución de NaV1.8 a lo largo de los nervios e invierte el dolor neuropático. En conjunto, los datos de inactivación de genes y de antisentido apoyan una función de NaV1.8 en la detección y la transmisión de dolor inflamatorio y neuropático.

En estados de dolor neuropático hay una remodelación de la distribución y el subtipo de los canales de Na. En el nervio lesionado, la expresión de NaV1.8 y NaV1.9 se reduce enormemente, mientras que la expresión de la subunidad sensible a TTX NaV1.3 está 5-10 veces regulada por incremento (véase Dib-Hajj, S. D., J. Fjell y col. (1999) "Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain" *Pain* 83(3): 591-600). El transcurso de tiempo del aumento en NaV1.3 es paralelo a la aparición de alodinia en modelos animales posteriormente a la lesión nerviosa. La biofísica del canal NaV1.3 es distinta ya que muestra represión muy rápida después de la inactivación tras un potencial de acción. Esto permite tasas sostenidas de alta descarga como se observa frecuentemente en el nervio lesionado (véase Cummins, T. R., F. Aglieco y col. (2001) "Nav1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons" *J Neurosci* 21(16): 5952-61). NaV1.3 se expresa en los sistemas central y periférico del ser humano. NaV1.9 es similar a NaV1.8 ya que se localiza selectivamente en neuronas sensitivas pequeñas del ganglio de la raíz dorsal y del ganglio trigémino (véase Fang, X., L. Djouhri y col. (2002) "The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons" *J Neurosci* 22(17): 7425-33). Tiene una lenta tasa de inactivación y dependencia de la tensión desplazada hacia la izquierda para la activación (véase Dib-Hajj, S., J. A. Black y col. (2002) "NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties" *Trends Neurosci* 25(5): 253-9). Estas dos propiedades biofísicas permiten que NaV1.9 desempeñe una función en el establecimiento del potencial de membrana en reposo de neuronas nociceptivas. El potencial de membrana en reposo de células que expresan NaV1.9 está en el intervalo de -55 a -50mV en comparación con -65mV para la mayoría de las otras neuronas periféricas y centrales. Esta despolarización persistente es debida en gran parte a la activación de bajo nivel sostenida de canales NaV1.9. Esta despolarización permite que las neuronas alcancen más fácilmente el umbral para descargar potenciales de acción en respuesta a estímulos nociceptivos. Los compuestos que bloquean el canal NaV1.9 pueden desempeñar una función importante en el establecimiento del punto de ajuste para la detección de estímulos dolorosos. En estados de dolor crónico, el nervio y la terminación nerviosa pueden hincharse y llegar a ser hipersensibles, mostrando descarga del potencial de acción de alta frecuencia con estimulación leve o incluso sin estimulación. Estas hinchazones patológicas de los nervios se llaman neuromas y los canales de Na primarios expresados en ellos son NaV1.8 y NaV1.7 (véase Kretschmer, T., L. T. Happel y col. (2002) "Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma-evidence from immunocytochemistry" *Acta Neurochir (Wien)* 144(8): 803-10; discusión 810). NaV1.6 y NaV1.7 también se expresan en neuronas del ganglio de la raíz dorsal y contribuyen al componente sensible a TTX pequeño observado en estas células. Por tanto, NaV1.7 puede ser en particular una posible diana de dolor, además de su función en excitabilidad neuroendocrina (véase Klugbauer, N., L. Lacinova y col. (1995) "Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells" *Embo J* 14(6): 1084-90).

NaV1.1 (véase Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki y col. (2001) "Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures" *Neurology* 57(4): 703-5) y NaV1.2 (véase Sugawara, T., Y. Tsurubuchi y col. (2001) "A missense mutation of the Na<sup>+</sup> channel alpha 11 subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction" *Proc Natl Acad Sci USA* 98(11): 6384-9) se han asociado a condiciones de epilepsia que incluyen convulsiones febriles. Hay más de 9 mutaciones genéticas en NaV 1.1 asociadas a convulsiones febriles (véase Meisler, M. H., J. A. Kearney y col. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" *Novartis Found Symp* 241: 72-81).

Se han desarrollado y usado antagonistas para NaV1.5 para tratar arritmias cardíacas. Un defecto del gen en NaV1.5 que produce un mayor componente no activante para la corriente se ha ligado a QT largo en el ser humano y el anestésico local disponible por vía oral mexilitina se ha usado para tratar esta afección (véase Wang, D. W., K. Yazawa y col. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" *J Clin Invest* 99(7): 1714-20).

Actualmente se usan o están siendo probados varios bloqueadores de canales de Na en clínica para tratar epilepsia (véase Moulard, B. y D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" *Expert Opin. Ther. Patents* 12(1): 85-91.); dolor agudo (véase Wiffen, P., S. Collins y col. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3), crónico (véanse Wiffen, P., S. Collins y col. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3, y Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" *Pharmacotherapy* 21(9): 1070-81), inflamatorio (véase Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup>

currents and inflammatory hyperalgesia" *Proc Natl Acad Sci USA* 96(14): 7645-9) y neuropático (véanse Strichartz, G. R., Z. Zhou y col. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" *Novartis Found Symp* 241: 189-201 y Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitlinger y col. (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" *Acta Anaesthesiol Scand* 46(10): 1261-4); arritmias cardíacas (véanse An, R. H., R. Bangalore y col. (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na<sup>+</sup> channels" *Circ Res* 79(1): 103-8 y Wang, D. W., K. Yazawa y col. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" *J Clin Invest* 99(7): 1714-20); neuroprotección (véase Taylor, C. P. y L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" *Adv Pharmacol* 39: 47-98) y como anestésicos (véase Strichartz, G. R., Z. Zhou y col. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" *Novartis Found Symp* 241: 189-201).

Se han desarrollado diversos modelos animales con significancia clínica para el estudio de moduladores de canales de sodio para numerosas indicaciones de dolor diferentes. Por ejemplo, dolor crónico maligno, véase Kohase, H. y col., *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(3):382-3; dolor por cáncer de fémur (véase Kohase, H. y col., *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(3):382-3); dolor de huesos crónico no maligno (véase Ciocon, J. O. y col., *J Am Geriatr Soc*. 1994; 42(6):593-6); artritis reumatoide (véase Calvino, B. y col., *Behav Brain Res*. 1987; 24(1):11-29); osteoartritis (véase Guzman, R. E. y col., *Toxicol Patol*. 2003; 31(6):619-24); estenosis espinal (véase Takenobu, Y. y col., *J Neurosci Methods*. 2001; 104(2):191-8); lumbago neuropático (véase Hines, R. y col., *Pain Med*. 2002; 3(4):361-5; Massie, J. B. y col., *J Neurosci Methods*. 2004; 137(2):283-9; lumbago neuropático (véase Hines, R. y col., *Pain Med*. 2002; 3(4):361-5; Massie, J. B. y col., *J Neurosci Methods*. 2004; 137(2):283-9); síndrome de dolor miofascial (véanse Dalpiaz & Dodds, *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2002; 16(1):99-104; Sluka KA y col., *Muscle Nerve*. 2001; 24(1):37-46); fibromialgia (véase Bennet & Tai, *Int J Clin Pharmacol Res*. 1995; 15(3):115-9); dolor de la articulación temporomandibular (véase Ime H, Ren K, *Brain Res Mol Brain Res*. 1999; 67(1):87-97); dolor visceral crónico que incluye dolor abdominal (véase Al-Chaer, E. D. y col., *Gastroenterology*. 2000; 119(5):1276-85); pélvico/perineal (véase Wessellmann y col., *Neurosci Lett*. 1998; 246(2):73-6); pancreático (véase Vera-Portocarrero, L. B. y col., *Anesthesiology*. 2003; 98(2):474-84); dolor por IBS (véanse Verne, G. N. y col., *Pain*. 2003; 105(1-2):223-30; La JH y col., *World Gastroenterol*. 2003; 9(12):2791-5); dolor por cefalea crónica (véase Willimas & Stark, *Cephalalgia*. 2003; 23(10):963-71); migraña (véase Yamamura, H. y col., *J Neurophysiol*. 1999; 81(2):479-93); cefalea tensional que incluye cefaleas en brotes (véase Costa, A. y col., *Cephalalgia*. 2000; 20(2):85-91); dolor neuropático crónico que incluye neuralgia posherpética (véanse Attal, N. y col., *Neurology*. 2004; 62(2):218-25; Kim & Chung 1992, *Pain* 50:355); neuropatía diabética (véanse Beidoun A y col., *Clin J Pain*. 2004; 20(3):174-8; Courteix, C. y col., *Pain*. 1993; 53(1):81-8); neuropatía asociada al VIH (véanse Portegies & Rosenberg, *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 145(15):731-5; Joseph EK y col., *Pain*. 2004; 107(1-2):147-58; Oh, S. B. y col., *J Neurosci*. 2001; 21(14):5027-35); neuralgia del trigémino (véanse Sato, J. y col., *Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radiol Endod*. 2004; 97(1):18-22; Imamura Y y col., *Exp Brain Res*. 1997; 116(1):97-103); neuropatía de Charcot-Marie-Tooth (véase Sereda, M. y col., *Neuron*. 1996; 16(5):1049-60); neuropatías sensitivas hereditarias (véase Lee, M. J. y col., *Hum Mol Genet*. 2003; 12(15):1917-25); lesión de nervios periféricos (véanse Attal, N. y col., *Neurology*. 2004; 62(2):218-25; Kim & Chung 1992, *Pain* 50:355; Bennett & Xie, 1988, *Pain* 33:87; Decostered, I. & Woolf, C. J., 2000, *Pain* 87:149; Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990; *Neurosci Lett* 115:62); neuromas dolorosos (véanse Nahabedian & Johnson, *Ann Plast Surg*. 2001; 46(1):15-22; Devor & Raber, *Behav Neural Biol*. 1983; 37(2):276-83); descargas proximales y distales ectópicas (véase Liu, X. y col., *Brain Res*. 2001; 900(1):119-27); radiculopatía (véase Devers & Galer, (véanse *Clin J Pain*. 2000; 16(3):205-8; Hayashi N y col., *Spine*. 1998; 23(8):877-85); dolor neuropático inducido por quimioterapia (véase Aley, K. O. y col., *Neuroscience*. 1996; 73(1):259-65); dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posmastectomía (véase Devers & Galer, *Clin J Pain*. 2000; 16(3):205-8); dolor central (Cahana, A. y col., *Anesth Analg*. 2004; 98(6):1581-4); dolor por lesión de la médula espinal (véase Hains, B. C. y col., *Exp Neurol*. 2000; 164(2):426-37); dolor posaccidente cerebrovascular; dolor talámico (véase LaBuda, C. J. y col., *Neurosci Lett*. 2000; 290(1):79-83); síndrome de dolor regional complejo (véanse Wallace, M. S. y col., *Anesthesiology*. 2000; 92(1):75-83; Xantos D y col., *J Pain*. 2004; 5(3 Suppl 2):S1); dolor fantasma (véanse Weber, W. E., *Ned Tijdschr Geneesk*. 2001; 145(17):813-7; Levitt & Heyback, *Pain*. 1981; 10(1):67-73); dolor resistente al tratamiento (véase Yokoyama, M. y col., *Can J Anaesth*. 2002; 49(8):810-3); dolor agudo, dolor posoperatorio agudo (véanse Koppert, W. y col., *Anesth Analg*. 2004; 98(4):1050-5; Brennan, T. J. y col., *Pain*. 1996; 64(3):493-501); dolor musculoesquelético agudo; dolor de articulaciones (véase Gotoh, S. y col., *Ann Rheum Dis*. 1993; 52(11):817-22); lumbago mecánico (véase Kehl, L. J. y col., *Pain*. 2000; 85(3):333-43); dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesión/ejercicio (véase Sesay, M. y col., *Can J Anaesth*. 2002; 49(2):137-43); dolor agudo visceral que incluye dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; etc. (véase Giambbernardino, M. A. y col., *Pain*. 1995; 61(3):459-69); dolor de pecho que incluye dolor cardíaco (véase Vergona, R. A. y col., *Life Sci*. 1984; 35(18):1877-84); dolor pélvico, dolor por cólico nefrítico, dolor obstétrico agudo que incluye dolores del parto (véase Segal, S. y col., *Anesth Analg*. 1998; 87(4):864-9); dolor por cesárea; dolor agudo inflamatorio, por quemadura y por traumatismo; dolor intermitente agudo que incluye endometriosis (véase Cason, A. M. y col., *Horm Behav*. 2003; 44(2):123-31); dolor agudo por herpes zóster; anemia de células falciformes; pancreatitis aguda (véase Toma, H; *Gastroenterology*. 2000; 119(5):1373-81); dolor intercurrente; dolor bucofacial que incluye dolor por sinusitis, dolor dental (véanse Nusstein, J. y col., *J Endod*. 1998; 24(7):487-91; Chidiac, J. J. y col., *Eur J Pain*. 2002; 6(1):55-67); dolor por esclerosis múltiple (EM) (véase Sakurai & Kanazawa, *J Neurol Sci*. 1999; 162(2):162-8); dolor en depresión (véase Greene B, *Curr Med Res Opin*. 2003; 19(4):272-7); dolor por lepra; dolor por enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa (véase Devillers & Oranje, *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24(3):240-1); dolor flebítico; dolor por Guillain-Barre; piernas dolorosas y dedos del pie en movimiento; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia

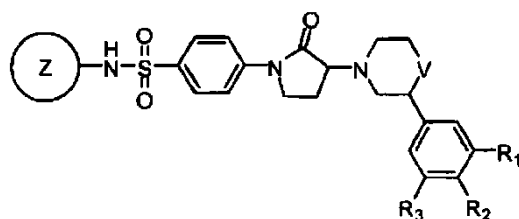
(véase Legroux-Crespel, E. y col., Ann Dermatol Venereol. 2003; 130(4):429-33); dolor por enfermedad de Fabry (véase Germain, D. P., J Soc Biol. 2002; 196(2): 183-90); enfermedad de la vejiga y urogenital que incluye incontinencia urinaria (véase Berggren, T. y col., J Urol. 1993; 150(5 Pt 1):1540-3); vejiga hiperactiva (véase Chuang, Y. C. y col., Urology. 2003; 61(3):664-70); síndrome de la vejiga dolorosa (véase Yoshimura, N. y col., J Neurosci. 2001; 21(21):8690-6); cistitis intersticial (IC) (véanse Giannakopoulos & Campilomatos, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992; 64(4):337-9; Boucher, M. y col., J Urol. 2000; 164(1):203-8); y prostatitis (véanse Mayersak, J. S., Int Surg. 1998; 83(4):347-9; Keith, I. M. y col., J Urol. 2001; 166(1):323-8).

Desafortunadamente, como se ha descrito anteriormente, la eficacia de los bloqueadores de los canales de sodio actualmente usados para los estados de enfermedad descritos anteriormente ha estado limitada hasta un cierto grado por varios efectos secundarios. Estos efectos secundarios incluyen diversas alteraciones del SNC, tales como vista borrosa, mareo, náuseas y sedación, además de arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca más potencialmente mortales. Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de desarrollar antagonistas de los canales de Na adicionales, preferentemente aquellos con mayor potencia y menos efectos secundarios.

El documento WO 2007/075895 A2 describe derivados heterocíclicos útiles como inhibidores de los canales de iones.

### Sumario de la invención

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles como inhibidores de los canales de sodio dependientes de tensión. Estos compuestos tienen la fórmula general I:



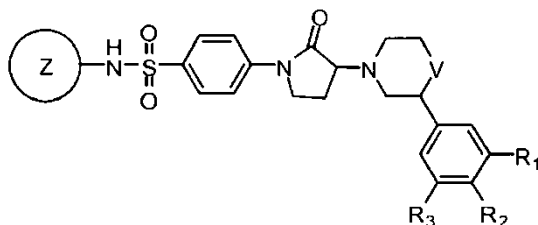
I;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar o reducir la gravedad de una variedad de enfermedades, trastornos o afecciones que incluyen, pero no se limitan a, dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en brotes, neuralgia del trigémimo, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, colon irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o resistente al tratamiento, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico o dolor por cáncer.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



I;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

en la que

el anillo Z es un tiazol o tiadiazol opcionalmente sustituido con 0-2 apariciones de R;

V es CH<sub>2</sub>, NH, O o S; y

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, cicloalifático C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, COOH, COO(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F.

5 Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican según la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

10 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado generalmente anteriormente, o como se ejemplifica por clases, subclases y especies particulares de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la expresión "sustituido o sin sustituir." En general, el término "sustituido", si va precedido por el término "opcionalmente" o no, se refiere a la sustitución de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique de otro modo, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible (es decir, que tiene la valencia precisa disponible para un sustituyente dado) del grupo y, cuando más de una posición en cualquier estructura dada pueda estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser tanto el mismo como diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente aquellas que producen la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se guarda a una temperatura de 40 °C o menos en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas durante al menos una semana.

25 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una de cadena de hidrocarburo o cadena lineal (es decir, sin ramificar) o ramificada, sustituida o sin sustituir que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación. A menos que se especifique de otro modo, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En todavía otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en todavía otras realizaciones los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos. El término "cicloalifático" significa un hidrocarburo monocíclico, hidrocarburo bicíclico o tricíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, y tiene un único punto de unión al resto de la molécula. En algunas realizaciones, "cicloalifático" se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico o hidrocarburo C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula en la que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros.

40 A menos que se especifique de otro modo, el término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento significa sistemas de anillo no aromáticos, monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos en los que uno o más átomos de anillo en uno o más miembros de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado. El anillo heterocíclico puede estar saturado o puede contener uno o más enlaces insaturados. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" tiene tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo independientemente seleccionado de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema de anillo contiene 3 a 7 miembros de anillo.

45 El término "heteroátomo" significa oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo sustituido en N)).

50 El término "insaturado" como se usa en el presente documento significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación, pero no es aromático.

El término "alcoxi" o "tioalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo como se ha definido previamente unido a la cadena de carbono principal mediante un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

55 El término "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce átomos de carbono de anillo en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 átomos de carbono de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de

arilo”.

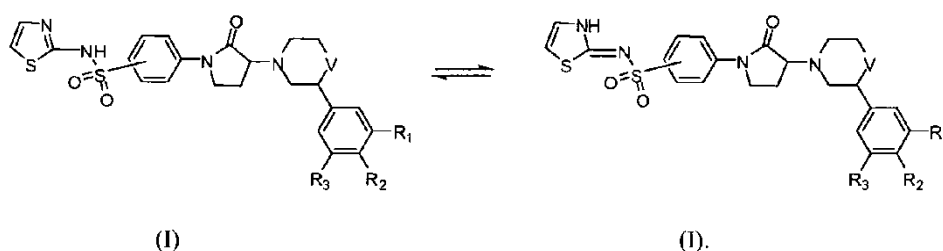
El término “heteroarilo”, usado solo o como parte de un resto mayor como en “heteroaralquilo” o “heteroarilalcoxi”, se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo en los que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y en los que cada anillo en el sistema contiene 3 a 7 miembros de anillo. El término “heteroarilo” puede usarse indistintamente con el término “anillo de heteroarilo” o el término “heteroaromático”.

El término “cadena de alquilideno” se refiere a una cadena de carbonos lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o tener una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula.

El término “espirocicloalquileno” se refiere a un anillo cicloalifático que tiene dos puntos de unión del mismo átomo de carbono al resto de la molécula.

A menos que se establezca de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, además de mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos, están dentro del alcance de la invención.

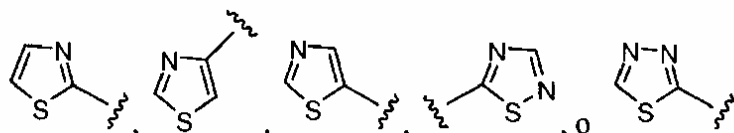
A menos que se establezca de otro modo, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, ciertas realizaciones de compuestos de fórmula (I) en la que hidrógeno y el anillo Z es, por ejemplo, tiazol-2-ilo o piridimidin-2-ilo, pueden existir en formas tautoméricas como se muestra a continuación para compuestos en los que Z es tiazol-2-ilo:



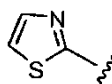
Por tanto, dentro del alcance de la invención están incluidos tautómeros de compuestos de fórmula (I) en la que el anillo Z es un tiazol o tiadiazol, en la que el átomo de nitrógeno de anillo en el anillo Z es responsable de un desplazamiento tautomérico 1-3 (por ejemplo, cuando el anillo Z es un anillo de tiazol-2-ilo) o desplazamiento tautomérico 1-5 (por ejemplo, cuando el anillo Z es un anillo de tiadiazol-2-ilo).

Adicionalmente, a menos que se establezca de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que sólo se diferencian por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) en la que uno o más átomos de hidrógeno están sustituidos por deuterio o tritio, o uno o más átomos de carbono están sustituidos por un carbono enriquecido en  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ , están dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos o bloqueadores de los canales de sodio con perfil terapéutico mejorado.

En una realización, Z es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de:

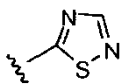


En ciertas realizaciones de los compuestos de la presente invención, Z se selecciona de:

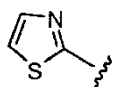




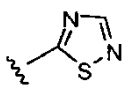
o



En ciertas realizaciones de los compuestos de la presente invención, Z es

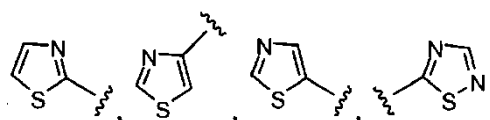


5 En ciertas realizaciones de los compuestos de la presente invención, Z es



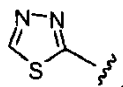
En una realización, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F o -OCF<sub>3</sub>. En otra realización, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o CF<sub>3</sub>.

En una realización, Z es



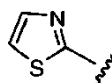
10

o



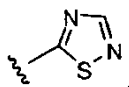
y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>F o -OCF<sub>3</sub>.

En una realización, Z es

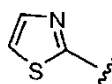


15

o



y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o CF<sub>3</sub>. En otra realización, Z es



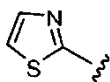
y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o CF<sub>3</sub>.

En una realización, V es O o CH<sub>2</sub>. En otra realización, V es CH<sub>2</sub>. En otra realización, V es O.

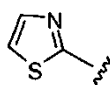
En una realización, al menos uno de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> es un halógeno. En otra realización, al menos dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> son halógeno. En otra realización, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H o halógeno. En otra realización, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H o Cl. En otra realización, R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son Cl. En otra realización, R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son Cl.

5

En una realización, Z es

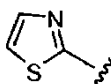


y V es CH<sub>2</sub>. En otra realización, Z es

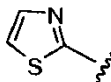


10 y V es O.

En una realización, Z es

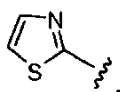


y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son Cl. En otra realización, Z es



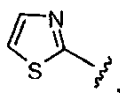
15 y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son Cl.

En una realización, Z es



V es CH<sub>2</sub> y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son Cl.

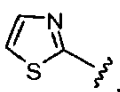
En una realización, Z es



20

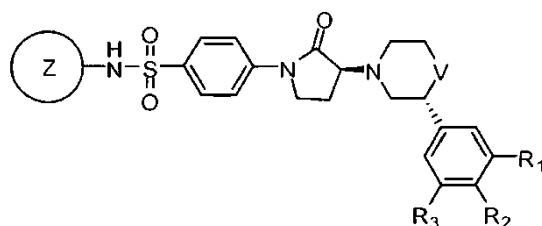
V es O y R<sub>1</sub> y R<sub>3</sub> son Cl.

En una realización, Z es



V es O y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son Cl.

25 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula Ia:



**Ia**

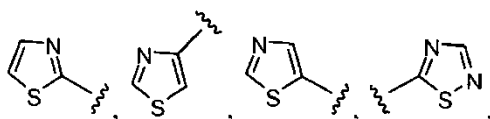
en la que:

el anillo Z es un tiazol o tiadiazol opcionalmente sustituido con 0-2 apariciones de R;

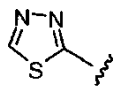
V es CH<sub>2</sub>, NH, O o S; y

- 5 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, cicloalifático C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, COOH, COO(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F.

En una realización, Z es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de:

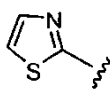


o

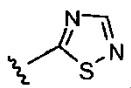


10

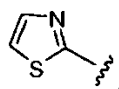
En ciertas realizaciones de los compuestos de la presente invención, Z se selecciona de:



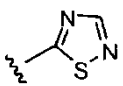
o



- 15 En ciertas realizaciones de los compuestos de la presente invención, Z es

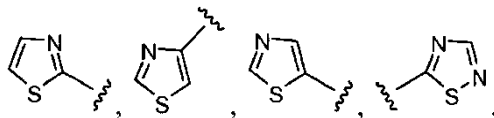


En ciertas realizaciones de los compuestos de la presente invención, Z es

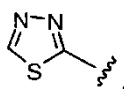


En una realización,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $C_1-C_6$ , halógeno,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  o  $-OCF_3$ . En otra realización,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $C_1-C_6$ , halógeno o  $CF_3$ .

En una realización, Z es

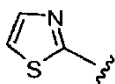


5 o

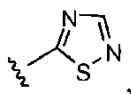


y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $C_1-C_6$ , halógeno,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  o  $-OCF_3$ .

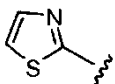
En una realización, Z es



10 o



y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $C_1-C_6$ , halógeno o  $CF_3$ . En otra realización, Z es

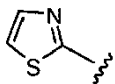


y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $C_1-C_6$ , halógeno o  $CF_3$ .

15 En una realización, V es O o  $CH_2$ . En otra realización, V es  $CH_2$ . En otra realización, V es O.

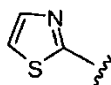
En una realización, al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  es un halógeno. En otra realización, al menos dos de  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  son halógenos. En otra realización,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son H o halógeno. En otra realización,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son H o Cl. En otra realización,  $R_1$  y  $R_3$  son Cl. En otra realización,  $R_1$  y  $R_2$  son Cl.

En una realización, Z es



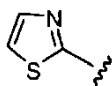
20

y V es  $CH_2$ . En otra realización, Z es

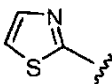


y V es O.

En una realización, Z es

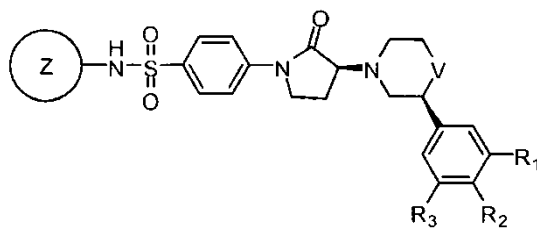


y  $R_1$  y  $R_3$  son Cl. En otra realización, Z es



y  $R_1$  y  $R_2$  son Cl.

5 En una realización, la presente invención proporciona compuestos de fórmula Ib:



**Ib**

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

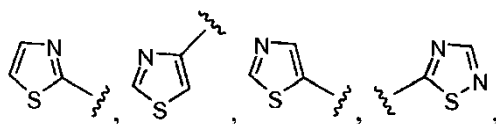
en la que

el anillo Z es un tiazol o tiadiazol opcionalmente sustituido con 0-2 apariciones de R;

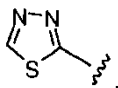
10 V es  $\text{CH}_2$ , NH, O o S; y

R,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , arilo, cicloalifático  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , halógeno, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{alifático } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{N}(\text{alifático } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$ , COOH,  $\text{COO}(\text{alifático } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{O}(\text{alifático } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{CHF}_2$  o  $\text{CH}_2\text{F}$ .

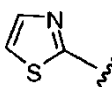
En una realización, Z es



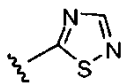
15 o



En otra realización, Z es

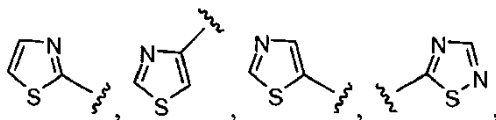


o



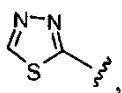
En una realización,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $C_1-C_6$ , halógeno,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  o  $-OCF_3$ . En otra realización,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $C_1-C_6$ , halógeno o  $CF_3$ .

En otra realización, Z es

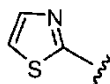


5

o

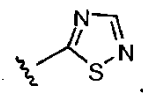


y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $C_1-C_6$ , halógeno,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  o  $-OCF_3$ . En otra realización, Z es



10

o



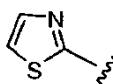
y  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $C_1-C_6$ , halógeno o  $CF_3$ .

En una realización, V es O o  $CH_2$ . En otra realización, V es  $CH_2$ . En otra realización, V es O.

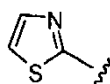
15

En una realización, al menos uno de  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  es un halógeno. En otra realización, al menos dos de  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  son halógenos. En otra realización,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son H o halógeno. En otra realización,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son H o Cl. En otra realización,  $R_1$  y  $R_3$  son Cl. En otra realización,  $R_1$  y  $R_2$  son Cl.

En una realización, Z es

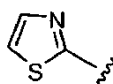


y V es  $CH_2$ . En otra realización, Z es

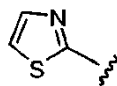


20

y V es O. En otra realización, Z es



y  $R_1$  y  $R_3$  son Cl. En otra realización, Z es



y R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son Cl.

Compuestos a modo de ejemplo de la presente invención se muestran a continuación en la Tabla 2.

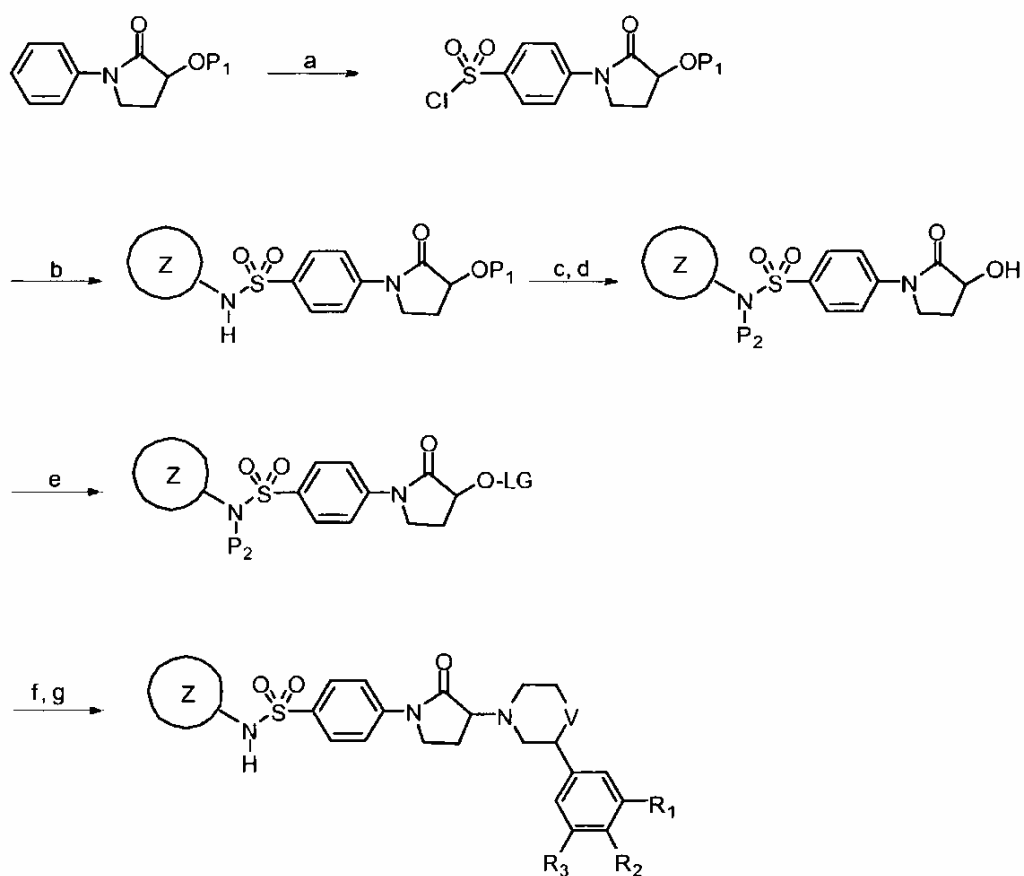
**Tabla 2.**

| 1 | 2 |
|---|---|
|   |   |
| 3 | 4 |
|   |   |
| 5 | 6 |
|   |   |

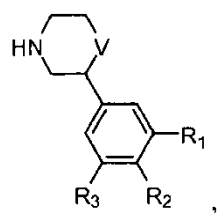
5

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente usando procedimientos conocidos en la técnica. A continuación se ilustran en el **Esquema 1** a **Esquema 8** procedimientos para preparar los compuestos de la presente invención.

## Esquema General 1



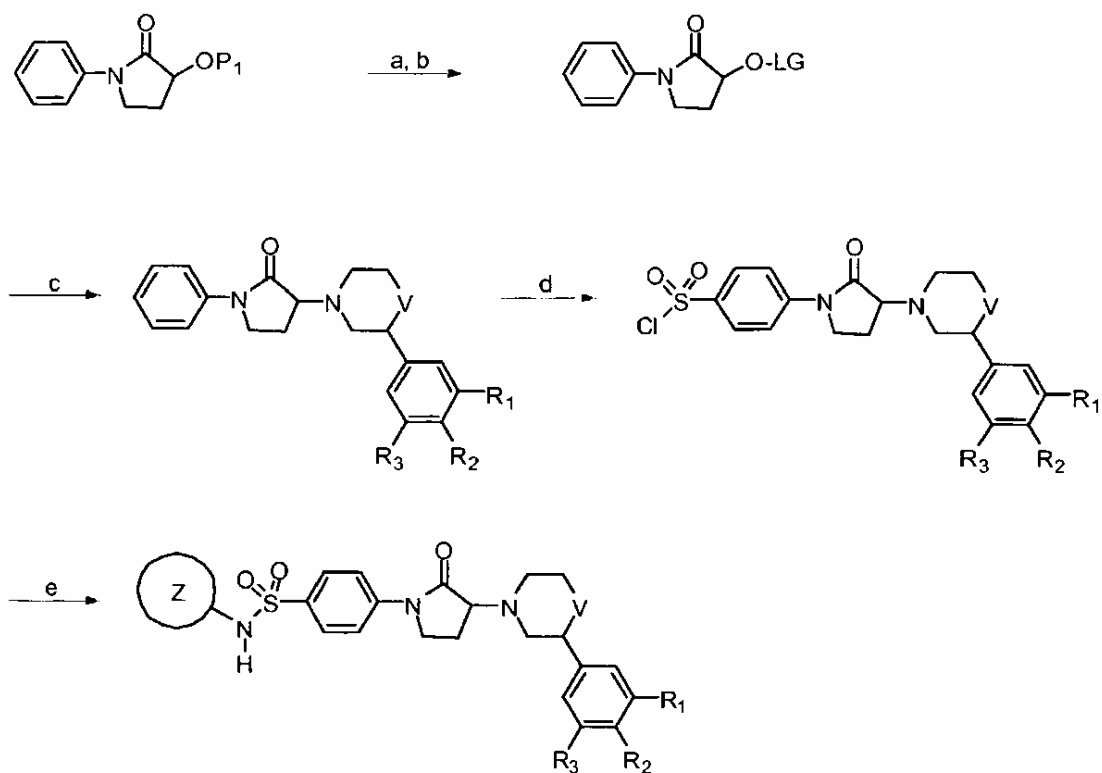
P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> = H o PG, PG = grupo protector; LG = grupo saliente. (a) ClSO<sub>3</sub>H; (b) ZNH<sub>2</sub>, base; (c, d) si P<sub>1</sub> = PG entonces desprotección, si P<sub>2</sub> = PG entonces protección; (e) adición de LG; (f, g)



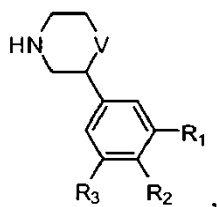
5 base, si P<sub>2</sub> = PG entonces desprotección.



## Esquema General 2

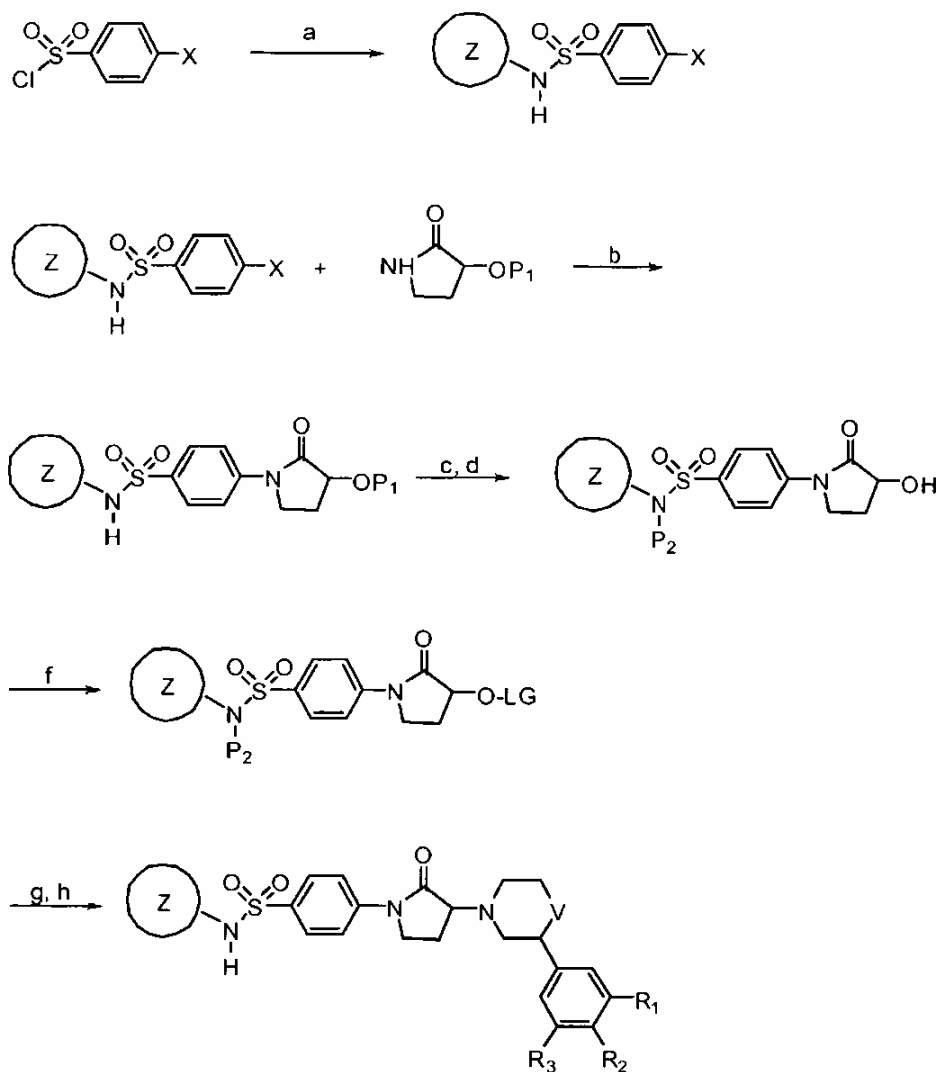


$P_1 = H$  o  $PG$ ,  $PG$  = grupo protector;  $LG$  = grupo saliente. (a, b) si  $P_1 = PG$  entonces desprotección; adición de  $LG$ ; (c)

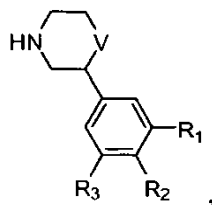


base; (d)  $ClSO_3H$ ; (e)  $ZNH_2$ , base.

## Esquema General 3

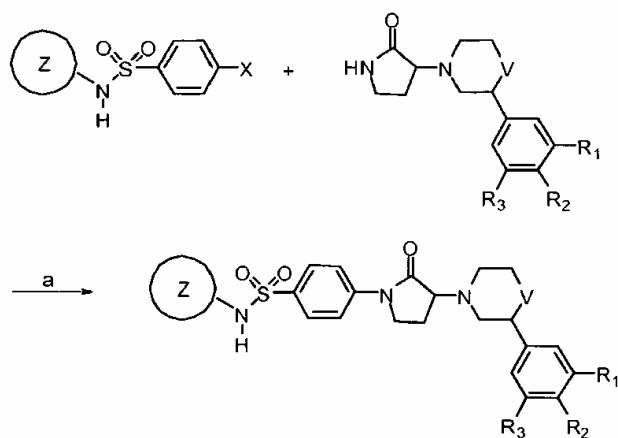


P<sub>1</sub> y P<sub>2</sub> = H o PG, PG = grupo protector; X = halógeno. (a) ZNH<sub>2</sub>, base; (b) CuI, base; (c, d) si P<sub>1</sub> = PG entonces desprotección; si P<sub>2</sub> = PG entonces protección; (e) adición de LG; (f, g)



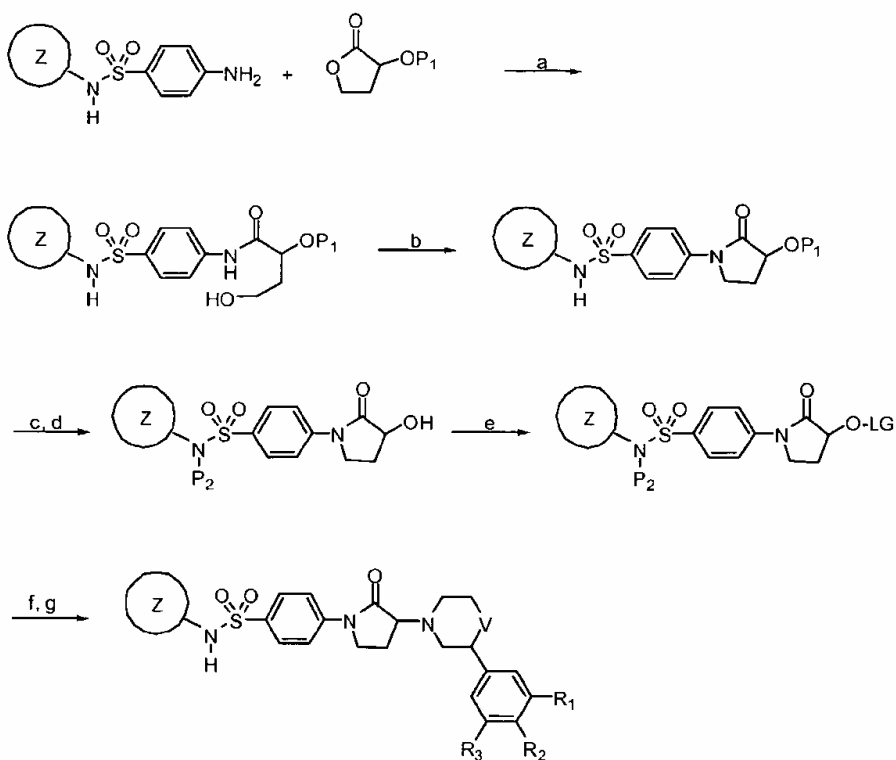
5 base; si P<sub>2</sub> = PG entonces desprotección.

**Esquema General 4**

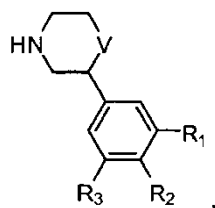


(a) CuI, base.

**Esquema General 5**

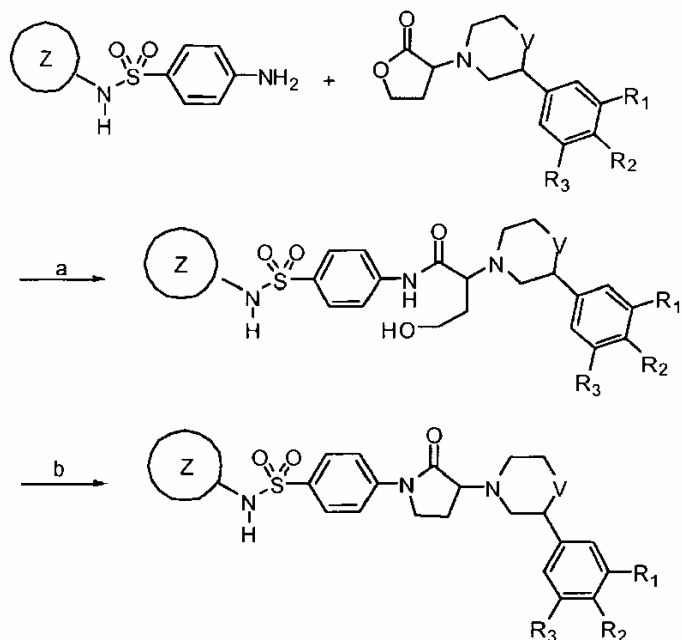


$P_1$  y  $P_2$  = H o PG, PG = grupo protector; LG = grupo saliente; (a)  $\text{AlMe}_3$ , DCM; (b)  $\text{PBu}_3$ , DBAD, THF; o  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ , DCM, entonces DBU,  $\text{CHCl}_3$ ; (c, d) si  $P_1$  = PG entonces desprotección, si  $P_2$  = PG entonces protección; (e) adición de LG; (f, g)



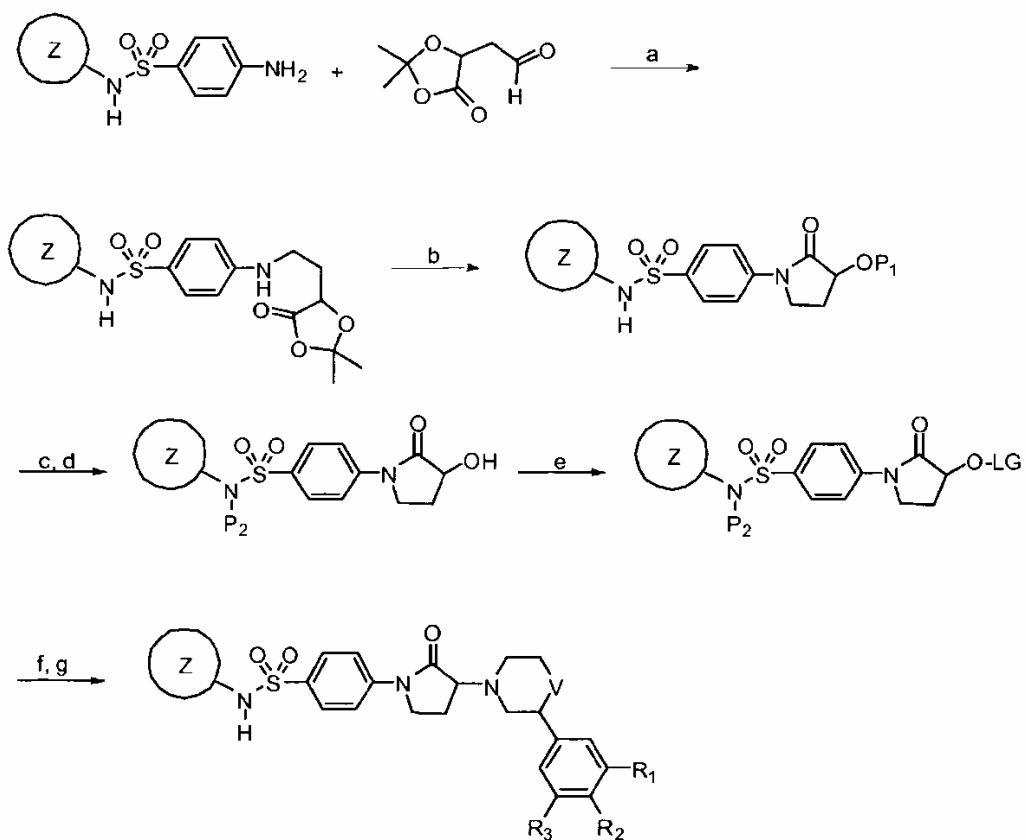
base; si  $P_2$  = PG entonces desprotección.

### Esquema General 6

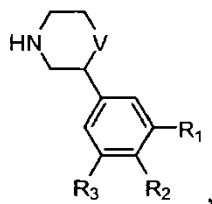


(a) AIme<sub>3</sub>, DCM; (b) PBU<sub>3</sub>, DBAD, THF.

### Esquema General 7

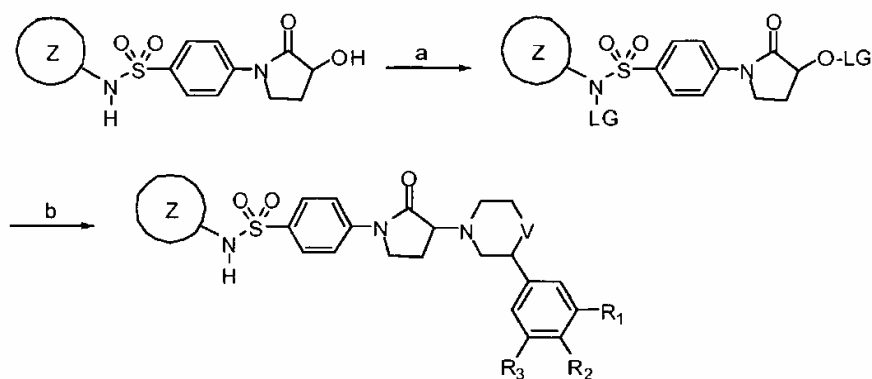


$P_1$  y  $P_2$  = H o PG, PG = grupo protector; LG = grupo saliente; (a)  $\text{NaBH}_4$ , TFA, MeOH; (b) PTSA, THF; (c, d) si  $P_1$  = PG entonces desprotección, si  $P_2$  = PG entonces protección; (e) adición de LG; (f, g)



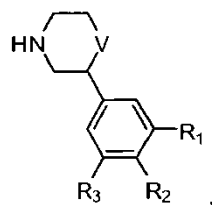
base; si  $P_2$  = PG entonces desprotección.

#### Esquema General 8



5

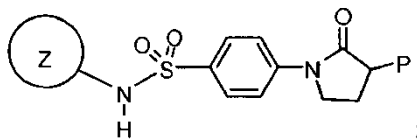
LG = grupo saliente. (a) adición de LG; (b)



base.

#### Productos intermedios

10 1. Un compuesto que tiene la fórmula N-1:



**N-1**

en la que

el anillo Z es un tiazol o tiadiazol opcionalmente sustituido con 0-2 apariciones de R;

15 R es hidrógeno, alifático  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , arilo, cicloalifático  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , halógeno, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , OH,  $\text{NH}_2$ , NH(alifático  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), N(alifático  $\text{C}_1\text{-C}_6$ )<sub>2</sub>, COOH, COO(alifático  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), O(alifático  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $\text{CHF}_2$  o  $\text{CH}_2\text{F}$ ;

P es -O-PG o un grupo protector adecuado; y

PG es un grupo saliente adecuado.

En una realización, P es un grupo protector adecuado. Los grupos protectores adecuados incluyen metoximetilo, metoxietilo, tetrahidropirano, carbonato de alilo, trimetilsililo, t-butildifenilsililo, t-butil-dimetil-sililo, acetato, benzoilo, bencilo, p-metoxibencilo, etc. Otros grupos protectores adecuados son muy conocidos para un experto en la materia, por ejemplo, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. "Protecting Groups in Organic Synthesis", 3ª ed; John Wiley & Sons, Inc.: Nueva York, 1999; capítulo 2, pág. 17-245.

En otra realización, P es -O-PG. Un grupo saliente adecuado como se usa en el presente documento es un grupo que puede desplazarse. Véase "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" pág. 339-357, Jerry March, 4ª ed., John Wiley & Sons (1992).

Los ejemplos de tales grupos salientes incluyen trifluorometanosulfonato, metanosulfonato, tosilato, halógeno, etc. Otros grupos salientes adecuados son muy conocidos para un experto en la materia.

### **Usos, formulación y administración**

#### **Composiciones farmacéuticamente aceptables**

Como se ha tratado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de los canales de iones de sodio dependientes de tensión y, por tanto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen, pero no se limitan a, dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en brotes, neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, colon irritable e incontinencia. Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, comprendiendo estas composiciones cualquiera de los compuestos que se describen en el presente documento, y opcionalmente comprenden un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, estas composiciones comprenden opcionalmente además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que ciertos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando corresponda, como un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos. Según la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, pero no se limita a, sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sales de tales ésteres o cualquier otro aducto o derivado que tras la administración a un sujeto en necesidad pueda proporcionar, directamente o indirectamente, un compuesto como se describe de otro modo en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes a un relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, puede proporcionar, tanto directamente como indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo. Como se usa en el presente documento, el término "metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de un canal de iones de sodio dependiente de tensión.

Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col. describen en detalle sales farmacéuticamente aceptables en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables no tóxicas son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros procedimientos usados en la materia tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y  $N^+(\text{alquilo } C_{1-4})_4$ . La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Por tal cuaternización pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o aceite. Sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables

incluyen, cuando convenga, cationes de amonio no tóxicos, de amonio cuaternario y de amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior-sulfonato y arilsulfonato.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se usa en el presente documento, incluye todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, dispersión o adyuvantes de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como sea apropiado para la forma farmacéutica particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional sea incompatible con los compuestos de la invención, como produciendo cualquier efecto biológico no deseable o que interaccione de otro modo de una forma perjudicial con cualquier otro componente de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla que esté dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir de vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, grasa de la lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de alazor; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como un propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón de fosfato, además de otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, además de agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición, según el juicio del formulador.

#### Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

En otro aspecto más se proporciona un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto para el tratamiento o la reducción de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en brotes, neuralgia del trigémimo, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, colon irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o resistente al tratamiento, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico o dolor por cáncer.

En ciertas realizaciones se proporciona un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto para el tratamiento o la reducción de la gravedad de accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña o motilidad gastrointestinal anormal.

En ciertas realizaciones se proporciona un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable para el tratamiento o la reducción de la gravedad de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable a un sujeto en necesidad del mismo. En ciertas otras realizaciones se proporciona un procedimiento para el tratamiento o la reducción de la gravedad de dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o dolor de cuello. En todavía otras realizaciones se proporciona un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable para el tratamiento o la reducción de la gravedad de dolor grave o resistente al tratamiento, dolor agudo, dolor posquirúrgico, dolor de espalda, acúfenos o dolor por cáncer.

En ciertas realizaciones se proporciona un compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable para el tratamiento o la reducción de la gravedad de dolor por cáncer de fémur; dolor de huesos crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; lumbago neuropático; lumbago neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico que incluye dolor abdominal; pancreático; por IBS; dolor crónico y agudo por cefalea; migraña; cefalea tensional que incluye cefaleas en brotes; dolor neuropático crónico y agudo que incluye neuralgia posherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia del trigémimo; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatías sensitivas hereditarias; lesión de nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas proximales y distales ectópicas; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posmastectomía; dolor central; dolor por lesión de la médula espinal; dolor posaccidente cerebrovascular; dolor talámico; síndrome de dolor

regional complejo; dolor fantasma; dolor resistente al tratamiento; dolor agudo, dolor posoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor de articulaciones; lumbago mecánico; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesión/ejercicio; dolor agudo visceral que incluye dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; etc.; dolor de pecho que incluye dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor por cólico nefrítico, dolor obstétrico agudo que incluye dolores del parto; dolor por cesárea; dolor agudo inflamatorio, por quemadura y por traumatismo; dolor intermitente agudo que incluye endometriosis; dolor agudo por herpes zóster; anemia de células falciformes; pancreatitis aguda; dolor intercurrente; dolor bucofacial que incluye dolor por sinusitis, dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (EM); dolor en depresión; dolor por lepra; dolor por enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor por Guillain-Barre; piernas dolorosas y dedos en movimiento; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia; dolor por enfermedad de Fabry; enfermedad de la vejiga y urogenital que incluye incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva; síndrome de la vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI); o prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (SDRC), tipo I y tipo II; dolor inducido por angina.

En ciertas realizaciones de la presente invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en brotes, neuralgia del trigémimo, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, colon irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o resistente al tratamiento, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico, acúfenos o dolor por cáncer.

Los compuestos y las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de uno o más de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en brotes, neuralgia del trigémimo, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, colon irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o resistente al tratamiento, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico, acúfenos o dolor por cáncer. La cantidad requerida exacta variará de sujeto a sujeto dependiendo de la especie, edad y afección general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosificación. La expresión "forma farmacéutica unitaria" como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiado para el sujeto que va a tratarse. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención será decidido por el médico adjunto dentro del alcance del criterio médico sensato. El nivel de dosis efectiva específica para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto; el tiempo de administración, vía de administración y la tasa de secreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares muy conocidos en las ciencias médicas. El término "sujeto" como se usa en el presente documento significa un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por polvos, pomadas o gotas), bucal, como un spray oral o nasal o similares, dependiendo de la gravedad de la infección que está tratándose. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteralmente a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces a día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración por vía oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la materia tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de semilla de algodón, de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles pueden formularse según la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación de inyectables estériles también puede ser una solución, suspensión o emulsión



inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer, solución de U.S.P. e isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites no volátiles estériles como medio disolvente o de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluya mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se usan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, frecuentemente es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo usando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende entonces de su tasa de solución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto parenteralmente administrado se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de liberación sostenida inyectables se preparan formando matrices de microencapsulación del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolido. La tasa de liberación de compuesto puede controlarse dependiendo de la relación de compuesto con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación sostenida también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración por vía oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o sustancias de relleno tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes de disgregación tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y la arcilla bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes de tamponamiento.

Como cargas también pueden emplearse composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina blandas y rellenas duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que libere el (los) principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente de una forma retardada. Ejemplos de incorporación de composiciones que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blandas y rellenas duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha observado anteriormente. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y vainas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para la formación de comprimidos y otros adyuvantes para la formación de comprimidos tales como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el (los) principio(s) activo(s) sólo, o preferentemente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente de una forma retardada. Ejemplos de incorporación de composiciones que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, esprays, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. También se contempla que dentro del alcance de la presente invención estén la formulación oftálmica, gotas óticas y colirios. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos que tienen la ventaja añadida de proporcionar la administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas farmacéuticas se preparan disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse tanto proporcionando una membrana controladora de la tasa como dispersando el compuesto en una matriz de polímero o gel.

Como se ha descrito generalmente anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de los canales de iones de sodio dependientes de tensión. En una realización, los compuestos y las composiciones de la invención son inhibidores de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 y, por tanto, sin desear ceñirse a ninguna teoría particular, los compuestos y las composiciones son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la activación o hiperactividad de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 participa en la enfermedad, afección o trastorno. Si la activación o hiperactividad de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 participa en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno también pueden denominarse en lo sucesivo una "enfermedad, afección o trastorno mediado por NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9". Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la invención para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la activación o hiperactividad de uno o más de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 participa en el estado de enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 puede ensayarse según procedimientos generalmente descritos en los ejemplos en el presente documento, o según procedimientos disponibles para un experto en la materia.

En ciertas realizaciones a modo de ejemplo, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de NaV1.3 y/o NaV1.1.

También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de, uno o varios agentes terapéuticos o procedimientos médicos deseados. La combinación particular de terapias (agentes o procedimientos terapéuticos) que va a emplearse en una pauta de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad y los agentes y/o procedimientos terapéuticos deseados y el efecto terapéutico deseado que va a lograrse. También se apreciará que las terapias empleadas pueden alcanzar un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto inventivo puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno), o pueden lograr efectos diferentes (por ejemplo, combate de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar o prevenir una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que está tratándose". Por ejemplo, agentes terapéuticos adicionales a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a: analgésicos no opioides (índoles tales como etodolac, indometacina, sulindac, tolmetina; naftilalcanonas tales como nabumetona; oxicams tales como piroxicam; derivados de para-aminofenol tales como acetaminofeno; ácidos propiónicos tales como fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina; salicilatos tales como aspirina, trisalicilato de colina y magnesio, diflunisal; fenamatos tales como ácido meclofenámico, ácido mefenámico; y pirazoles tales como fenilbutazona); o agonistas de opioides (narcóticos) (tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, propoxifeno, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbuphina y pentazocina). Adicionalmente pueden utilizarse soluciones analgésicas de no fármaco conjuntamente con la administración de uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, también pueden utilizarse soluciones anestesiológicas (infusión intraespinal, bloqueo neural), neuroquirúrgicas (neurolysis de rutas del SNC), neuroestimulantes (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, estimulación de la columna dorsal), psiquiátricas (terapia física, dispositivos ortopédicos, diatermia) o psicológicas (procedimientos cognitivos-hipnosis, biorregulación o procedimientos de comportamiento). Generalmente se han descrito agentes o enfoques terapéuticos apropiados adicionales en The Merck Manual, 17ª edición, Ed. Mark H. Beers y Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999, y la página web de la Agencia estadounidense de alimentos y medicamentos, [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención será no superior a la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones actualmente desveladas oscilará de aproximadamente el 50% al 100% de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.

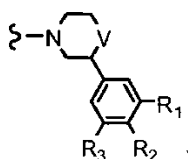
Los compuestos de la presente invención o las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también pueden incorporarse en composiciones para el recubrimiento de un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, prótesis endovasculares y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para el recubrimiento de un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito generalmente anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. En otro aspecto adicional, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito generalmente anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento, y un vehículo adecuado para el recubrimiento de dicho dispositivo implantable. Se describen recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos en las patentes de Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno-acetato de vinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar opcionalmente recubiertos por un recubrimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a inhibir una o más de las actividades de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 en una muestra biológica, procedimiento *in vitro* que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. El término "muestra biológica" como se usa en el presente documento incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de una o más de las actividades de NaV1.1, NaV1.2, NaV1.3, NaV1.4, NaV1.5, NaV1.6, NaV1.7, NaV1.8 o NaV1.9 en una muestra biológica es útil para una variedad de fines que son conocidos para un experto en la materia. Los ejemplos de tales fines incluyen, pero no se limitan a, el estudio de canales de iones de sodio en fenómenos biológicos y patológicos; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de canales de iones de sodio.

### Ejemplos

**Procedimientos generales.** Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz) y RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz) se obtuvieron como disoluciones en deuteriocloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ) o sulfóxido de dimetilo- $\text{D}_6$  (DMSO). Los espectros de masas (EM) se obtuvieron usando un sistema de EM/CL API EX de Applied Biosystems equipado con una columna Phenomenex 50 x 4,60 mm luna-5 $\mu$  C18. El sistema de elución de EM/CL fue 10-99% de acetonitrilo en  $\text{H}_2\text{O}$  con 0,035% en v/v de ácido trifluoroacético usando un gradiente lineal de 4,5 minutos y un caudal de 4,0 ml/minuto. La cromatografía en gel de sílice se realizó usando gel de sílice-60 con un tamaño de partícula de 230-400 de malla. La piridina, el diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), el tetrahidrofurano (THF), fueron de botellas de Aldrich Sure-Seal mantenidas en atmósfera de nitrógeno seco. Todas las reacciones se agitaron magnéticamente a menos que se observe de otro modo. A menos que se especifique de otro modo, todas las temperaturas se refieren a temperaturas de reacción internas. En los siguientes procedimientos, Q representa

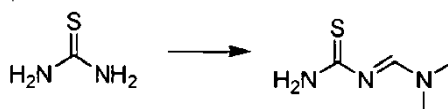


en la que V,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  son como se han definido anteriormente y se denomina generalmente en lo sucesivo "amina".

### Síntesis de 1,2,4-tiadiazol-5-ilamina

#### Procedimiento A

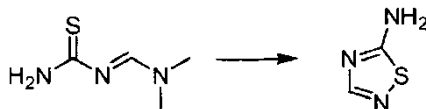
#### (E)-N'-Carbamotioil-N,N-dimetilformimidamida



En una atmósfera de  $\text{N}_2$  a TA, 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (174 ml, 150 g, 1,31 moles) se añadió a una mezcla de tiourea (90,0 g, 1,2 moles) y MeOH (950 ml), y la reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla se

dejó enfriar hasta TA y se agitó durante 19 h. Entonces, la reacción se enfrió a 0 °C y se agitó durante 1 h. El precipitado formado se separó por filtración y se lavó con una mezcla 1:1 de MeOH y hexanos obteniéndose (E)-N'-carbamotioil-N,N-dimetilformimidamida como un sólido blanco (133 g, 85%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,62 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,99 (s, 3H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 obs=132,0; t<sub>R</sub>=0,37 min.

#### 1,2,4-Tiadiazol-5-ilamina



Una mezcla de (E)-N'-carbamotioil-N,N-dimetilformimidamida (3,9 g, 30 mmoles), ácido hidroxilamina-O-sulfónico (3,7 g, 33 mmoles) y EtOH (100 ml) se calentó a 80 °C durante 8 h. Después de enfriarse hasta TA se añadió trietilamina y la mezcla se agitó a TA durante 19 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se recogió en una mezcla 9:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH (10 ml) y se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose 1,2,4-tiadiazol-5-amina como un sólido blanco (1,4 g, 47%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,95 (s, 2H), 7,85 (s, 1H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 obs=102,1; t<sub>R</sub>=0,39 min.

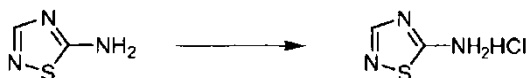
#### Procedimiento B

##### 1,2,4-Tiadiazol-5-ilamina



A una solución de formamidina (sal de HOAc, 500 g, 4,8 moles) en MeOH (1500 ml) se le añadió tiocianato de potasio (465 g, 4,8 moles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, una solución de metóxido de sodio (520 g, 9,6 moles) en MeOH (1500 ml) se añadió a la solución resultante a 0 °C, y luego se añadió gota a gota bromo (250 ml, 4,8 moles) a la solución a -15 °C. Después de agitar a -10 °C durante 0,5 h, 0 °C durante 0,5 h y a temperatura ambiente durante 3 h, el MeOH se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, y el material insoluble se filtró. El filtrado se vertió en una solución saturada acuosa de Nad, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. La goma residual se extrajo con Et<sub>2</sub>O para dar el compuesto bruto [1,2,4] tiadiazol-5-ilamina (221 g), que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

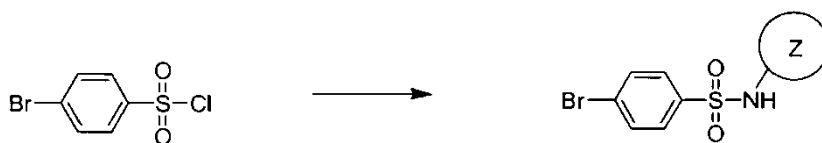
#### Clorhidrato de 1,2,4-tiadiazol-5-ilamina



A una solución de 1,2,4-tiadiazol-5-ilamina (220 g, 2,19 moles) en MeOH (1000 ml) se le añadió solución de HCl en MeOH (4 M, 1000 ml). Después de la adición, la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto sólido se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó dando clorhidrato de 1,2,4-tiadiazol-5-amina (137,7 g, 21% para dos etapas). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8,02 (s, 1H). EM (ESI) m/z (M+H<sup>+</sup>) 101,2.

#### Procedimiento general 1

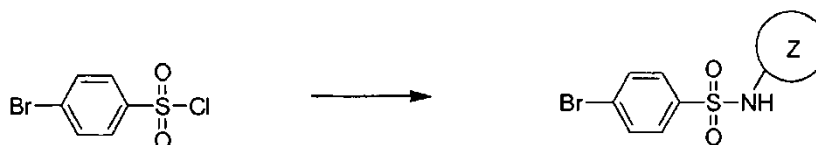
##### Procedimiento A



Una mezcla de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (1 equivalente), aminoheterociclo (1 equivalente) y piridina (2,2-4,4 M) se agitó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a TA durante 19 h. La purificación por cromatografía en gel de sílice

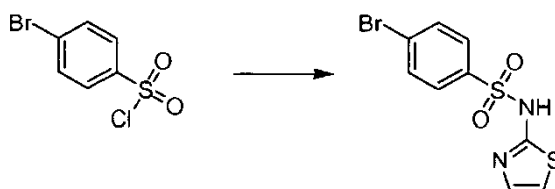
usando 5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto deseado.

#### Procedimiento B



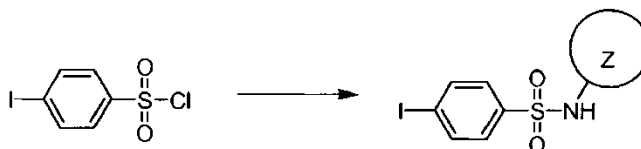
- 5 Una mezcla de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (1 equivalente, 1 mmol), aminoheterociclo (1 equivalente, 1 mmol), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) (1 equivalente, 1 mmol) y acetonitrilo (4,8 ml) se agitó a TA durante la noche. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio los productos deseados.

#### 4-Bromo-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



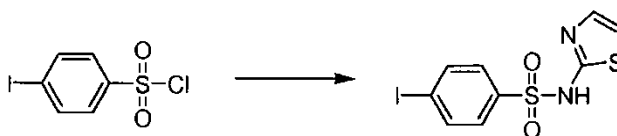
- 10 Se sintetizó según el **Procedimiento general 1, Procedimiento A**. Rendimiento: 99%. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,77-7,71 (m, 4H), 7,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 4,6 Hz, 1H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 *obs* = 319,0; t<sub>R</sub> = 3,22 min.

#### Procedimiento general 2



- 15 A una solución con agitación del aminoheterociclo (2,4 equivalentes, 2,4 mmoles) y piridina (0,35 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, a 0 °C, se añadió cloruro de pipsilo (1 equivalente, 1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2/1. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El sólido se trituro dando los productos deseados.

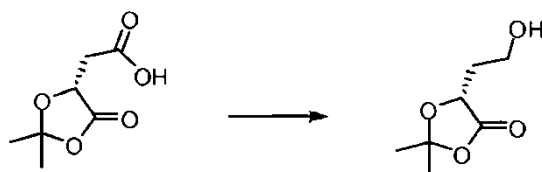
#### 4-Yodo-N-(tiazol-2-il)benzenosulfonamida



- 20 A una solución con agitación de 2-aminotiazol (13,2 g, 132,2 mmoles) y piridina (20 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>, a 0 °C, se añadió cloruro de pipsilo (20,0 g, 55,1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2/1 (100 ml). La mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El sólido se trituro con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose la sulfonamida deseada como un sólido blanco (8,4 g, 20,9 mmoles, rendimiento del 38%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,83 (s, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,26 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,6 Hz, 1H).
- 25

#### Ruta 1

#### (R)-5-(2-Hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona



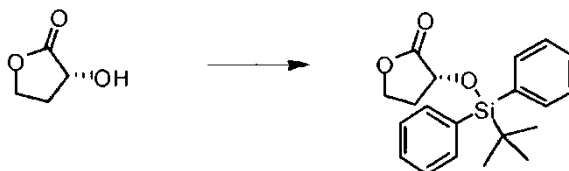
A una solución con agitación de ácido (*R*)-(-)-dimetil-5-oxo-1,2-dioxolan-4-acético (15,8 g, 91 mmoles) y THF (90 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió el complejo borano-THF (1,0 M en THF, 100 ml, 100 mmoles) gota a gota durante 60 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2,5 horas y luego se dejó que se calentara a 25 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se vertió en MeOH (150 ml) y la solución se evaporó a sequedad a presión reducida a 25 °C. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 30% de EtOAc en hexanos obteniéndose el alcohol deseado como un aceite transparente (7,1 g, 44,6 mmoles, rendimiento del 49%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,61-4,51 (m, 1H), 3,89 - 3,80 (m, 2H), 2,20 - 2,12 (m, 2H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 1,64 (s, 3H), 1,57 (s, 3H).

#### (*R*)-3-Hidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona



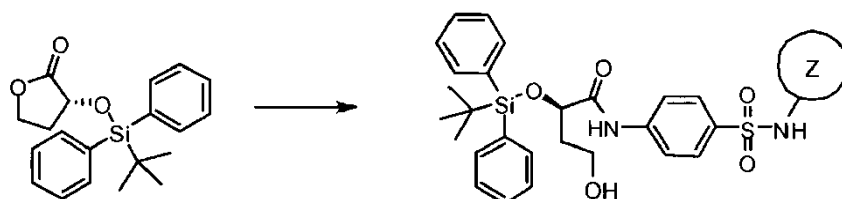
Una solución de (*R*)-5-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ona (33,0 g, 206 mmoles), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (400 mg, 2,1 mmoles) y benceno (300 ml) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La solución se evaporó a sequedad a presión reducida a 25 °C. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 50% de EtOAc en hexanos dando la lactona deseada como un aceite transparente (18,0 g, 176 mmoles, rendimiento del 85%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,57 - 4,52 (m, 1H), 4,44 (td, *J* = 9,0, 3,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,35 - 2,24 (m, 1H).

#### (*R*)-3-(*terc*-Butildifenilsililo)dihidrofuran-2(3*H*)-ona



A una solución con agitación de (*R*)-3-hidroxidihidrofuran-2(3*H*)-ona (41,0 g, 401 mmoles), imidazol (61,4 g, 920 mmoles) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (175 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió cloruro de *t*-butildifenilsililo (129 ml, 138 g, 497 mmoles) gota a gota durante 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (700 ml) y H<sub>2</sub>O (100 ml). La porción orgánica se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 50% de EtOAc en hexano dando la lactona deseada como un sólido blanco (127 g, 373 mmoles, rendimiento del 93%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 - 7,82 (m, 2H), 7,73 - 7,71 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 6H), 4,41 - 4,31 (m, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,10 (s, 9H).

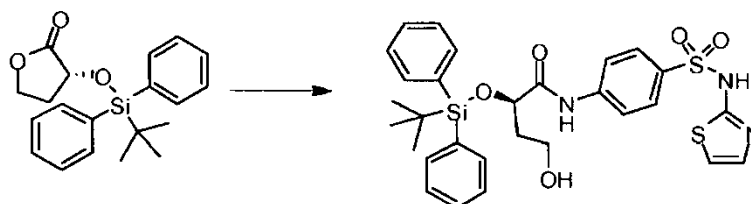
#### Procedimiento general 3



A una suspensión con agitación de la anilina (1,3 mmoles) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,5 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se le añadió

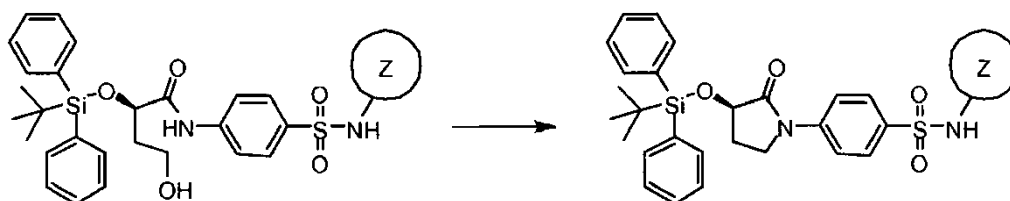
trimetilaluminio (1,3 mmoles) gota a gota durante 20 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se enfrió a 0 °C seguido de la adición gota a gota de (*R*)-3-(*tert*-butildifenilsililo)diidrofuran-2(3*H*)-ona (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) durante 30 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota HCl acuoso 1,0 M durante 1,5 horas. La porción orgánica se lavó con HCl acuoso 1,0 N (2 x 1,0 ml) y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice usando MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose la amida deseada como un sólido blanco.

**(*R*)-2-(*tert*-Butildifenilsililo)-4-hidroxi-*N*-(4-(*N*-tiazol-2-ilsulfamoil)fenil)butanamida**



Se sintetizó según el **Procedimiento general 3**. La reacción se estableció con sulfatiazol (122 g, 477 mmoles), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 l), trimetilaluminio (2,0 M en hexanos, 239 ml, 477 mmoles) y (*R*)-3-(*tert*-butildifenilsililo)diidrofuran-2(3*H*)-ona (125 g, 367 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml). La reacción se purificó por gel de sílice usando 10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose la amida deseada como un sólido blanco (207 g, 348 mmoles, rendimiento del 95%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 1,8, 7,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 4H), 7,44 - 7,28 (m, 8H), 7,09 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 4,1, 6,7 Hz, 1H), 3,64 - 3,59 (m, 1H), 3,54 (dd, *J* = 6,1, 11,4 Hz, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,10 (s, 9H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs*=596,5; *t<sub>R</sub>*=1,93 min.

**Procedimiento general 4**

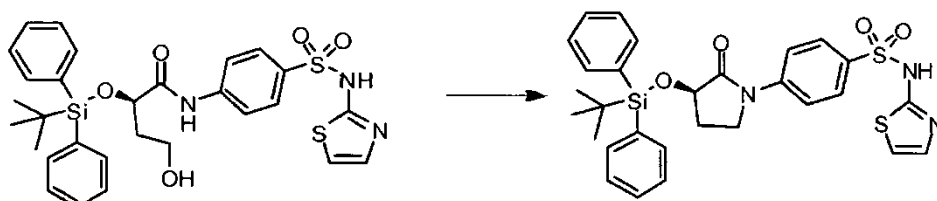


**Procedimiento A**

A una solución con agitación de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (3,0 equivalentes, 3,0 mmoles) y THF (2,0 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se le añadió tributilfosfina (3,0 equivalentes, 3,0 mmoles) gota a gota durante 5 minutos. La solución incolora se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una solución de amidoalcohol (1,0 equivalente, 1,0 mmol) en THF (0,60 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución se añadió H<sub>2</sub>O (40 ul) y la solución se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por gel de sílice usando EtOAc en hexanos dando la lactama deseada.

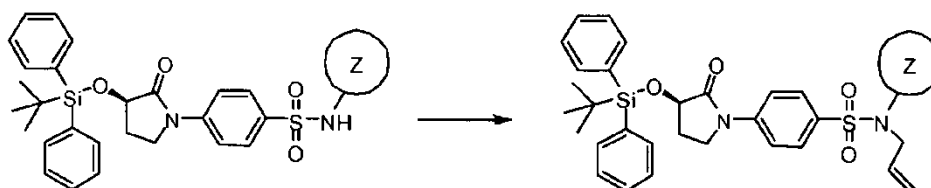
**Procedimiento B**

El alcohol (1,0 equivalente, 1,0 mmol) en DCM anhidro (4,0 ml) se agitó y se enfrió a 0 °C. A éste se le añadió lentamente una solución de PPh<sub>3</sub> (1,5 equivalentes, 1,5 mmoles) en DCM anhidro (0,90 ml) seguido de la adición lenta de CBr<sub>4</sub> (1,5 equivalentes, 1,5 mmoles) en DCM anhidro (0,90 ml). Al completarse la adición de CBr<sub>4</sub>, la reacción se mantuvo a 0 °C durante 5 min. El baño de hielo se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con DCM y la fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna (gradiente 0-100% de EtOAc/hexano) proporcionando el bromuro. A una solución del bromuro (1,0 equivalente, 1,0 mmol) en cloroformo (3,5 ml; calidad para HPLC) se añadió DBU (2,0 equivalentes, 2,0 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM y la fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N (3x), NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2x) y salmuera (1x). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró proporcionando la lactama deseada.

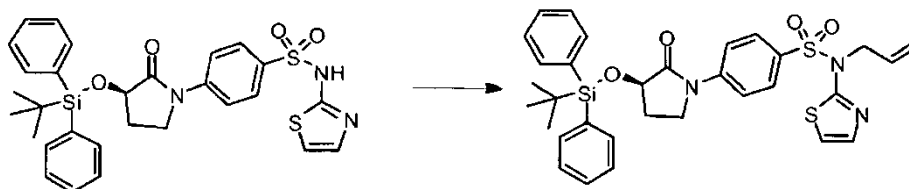
**(R)-4-(3-(*tert*-Butildifenilsililoxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida:**

Se sintetizó según el **Procedimiento general 4, Procedimiento A**. La reacción se estableció con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (1,81 g, 7,88 mmoles), THF (15 ml), tributilfosfina (1,59 g, 7,88 mmoles) y (*R*)-2-(*tert*-butildifenilsililoxi)-4-hidroxi-*N*-(4-(*N*-tiazol-2-ilsulfamoil)fenil)butanamida (1,56 g, 2,63 mmoles). El residuo se purificó por gel de sílice usando 40% de EtOAc en hexanos dando la lactama deseada como un sólido blanco (1,3 g, 2,3 mmoles, rendimiento del 86%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,83 - 7,76 (m, 4H), 7,70 (dd,  $J$  = 1,9, 7,0 Hz, 2H), 7,65 (dd,  $J$  = 1,5, 8,0 Hz, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 6H), 7,06 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1H), 6,44 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1H), 4,35 (dd,  $J$  = 7,9, 9,2 Hz, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 2H) 1,11 (s, 9H).

Se sintetizó según el **Procedimiento general 4, Procedimiento B**. La reacción se estableció con (*R*)-2-(*tert*-butildifenilsililoxi)-4-hidroxi-*N*-(4-(*N*-tiazol-2-ilsulfamoil)fenil)butanamida (10,0 g, 16,78 mmoles, 1,0 equiv.), DCM (70 ml),  $\text{PPh}_3$  (6,6 g, 25,2 mmoles, 1,5 equiv.),  $\text{CBr}_4$  (8,35 g, 25,2 mmoles, 1,5 equiv.), DBU (3,53 ml, 23,58 mmoles, 2,0 equiv.) La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró proporcionando la lactama como un sólido amarillo (6,25 g, 92%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,83 - 7,76 (m, 4H), 7,70 (dd,  $J$  = 1,9, 7,0 Hz, 2H), 7,65 (dd,  $J$  = 1,5, 8,0 Hz, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 6H), 7,06 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1H), 6,44 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1H), 4,35 (dd,  $J$  = 7,9, 9,2 Hz, 1H), 3,67 - 3,62 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 2,18-1,98 (m, 2H) 1,11 (s, 9H).

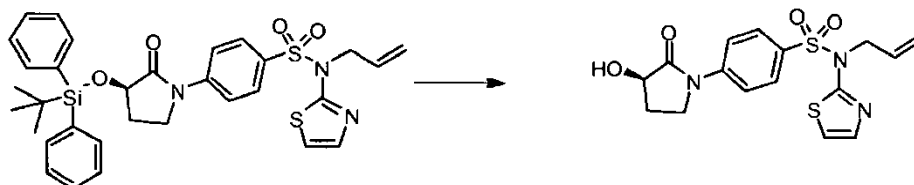
**Procedimiento general 5**

A una suspensión con agitación de bencenosulfonamida (1,0 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,3 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  a 0 °C se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 mmoles) seguido de bromuro de alilo (2,0 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice usando EtOAc en hexanos dando la alquilsulfonamida deseada.

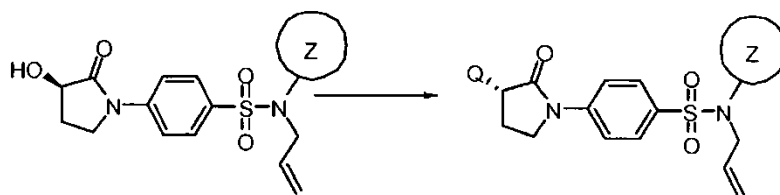
**(R)-N-Alil-4-(3-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida**

Se sintetizó según el **Procedimiento general 5**. La reacción se estableció con (*R*)-4-(3-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il)benceno-sulfonamida (50,0 g, 86,6 mmoles),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (30,2 ml, 173,2 mmoles) y bromuro de alilo (15,0 ml, 173,2 mmoles). El residuo se purificó por gel de sílice usando 50% de EtOAc en hexanos dando la sulfonamida deseada como un sólido blanco (45,0 g, 72,7 mmoles, rendimiento del 84%). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,85 - 7,79 (m, 6H), 7,70 (dd,  $J$  = 1,6, 7,7 Hz, 2H), 7,49 - 7,40 (m, 6H), 7,36 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 6,93 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 5,90 - 5,82 (m, 1H), 5,16 (dd,  $J$  = 1,3, 10,3 Hz, 1H), 4,97 (d,  $J$  = 1,3 Hz, 1H), 4,56 - 4,52 (m, 3H), 3,76 - 3,72 (m, 1H), 3,56-3,48 (m, 1H), 2,28 - 2,25 (m, 1H), 2,19-1,98 (m, 1H), 1,11 (s, 9H).

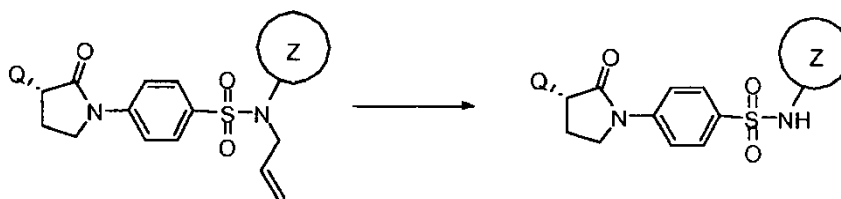


**(R)-N-Alil-4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida**

5 A una solución con agitación de (R)-N-alil-4-(3-(*tert*-butildifenilsililoxy)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (78,7 g, 127 mmoles) y THF (300 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 255 ml, 255 mmoles) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A esta solución se añadió H<sub>2</sub>O (5 ml) seguido de evaporación a sequedad. El residuo se purificó por gel de sílice usando 30% de EtOAc en hexanos obteniéndose el alcohol deseado como un sólido blanco (39,5 g, 104 mmoles, rendimiento del 82%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 - 7,80 (m, 4H), 7,37 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,92 - 5,83 (m, 2H), 5,17 (dd, *J* = 1,3, 10,3 Hz, 1H), 4,98 (q, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,55 (dt, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 3,81 - 3,76 (m, 1H), 3,70 (td, *J* = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H).

**Procedimiento general 6**

15 A una solución con agitación de alcohol (1,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a -40 °C se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 mmoles) seguido de la adición gota a gota de anhídrido triflico (1,1 mmoles) durante 20 minutos. La mezcla se agitó a -40 °C durante 1 hora. A esta solución se añadió la amina (1,5 mmoles) a -40 °C. La solución se mantuvo a una temperatura específica (-20 °C a 25 °C) durante un tiempo especificado seguido de extinción con H<sub>2</sub>O. La reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice usando MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose la lactama deseada.

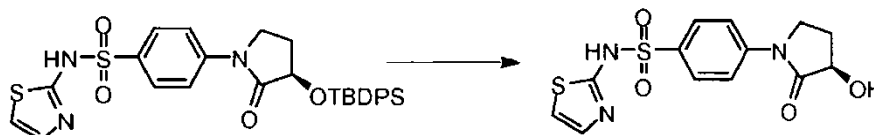
**Procedimiento general 7**

25 A una suspensión con agitación de alilsulfonamida (1,0 mmol) y CH<sub>3</sub>CN (3,8 ml) se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,2 mmoles) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (10 mmoles). La mezcla se calentó a 60 °C durante 4 horas. La reacción se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice usando MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose la sulfonamida deseada.

**Ruta 2****Procedimiento general 8**

A una solución de sulfonamida de TBDPS protegida (1 equivalente) en THF (0,5-1 M) en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 4 equivalentes). Tras completarse la adición, la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 2-10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio el producto deseado.

**(R)-4-(3-Hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida**



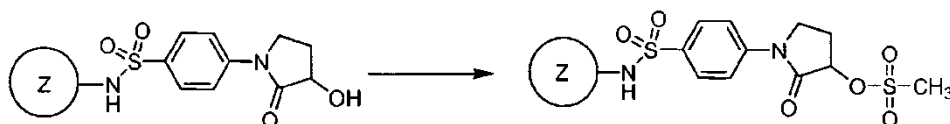
Se sintetizó según el **Procedimiento general 8**. A una solución de (R)-4-(3-(*tert*-butildifenilsililoxi)-2-oxopirrolidin-1-il-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (5,5 g, 9,53 mmole) en THF (40 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1 M, 40 ml, 38,1 mmole). Tras completarse la adición, la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 2-10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio (R)-4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (2,6 g, 76%). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 obs = 340,0; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Procedimiento general 9**



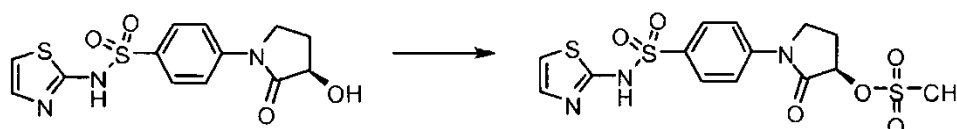
Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a -40 °C, *N,N*-diisopropiletilamina (2-4 equivalentes) se añadió gota a gota a una solución de alcohol (1 equivalente) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 M). A esta solución se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (1,1-2,1 equivalentes) manteniéndose la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de -40 °C. Tras completarse la adición, la mezcla se agitó a -40 °C durante 1 h. A esta solución se añadió gota a gota una solución de amina (1,5-3 equivalentes) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) manteniéndose la temperatura interna de la mezcla de reacción por debajo de -40 °C. La reacción se dejó calentar hasta -20 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 48 h. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2x), salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 0-40% de acetato de etilo en hexano dio el producto deseado.

**Procedimiento general 10**



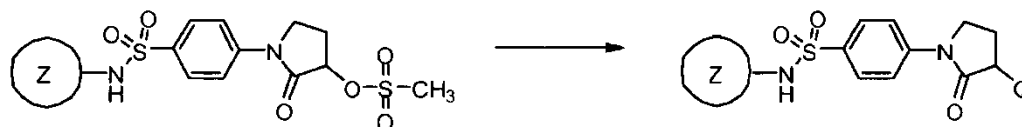
En una atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C, DMAP (1,5- 3 equivalentes) se añadió a una solución de alcohol (1 equivalente) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 M). Entonces, a la mezcla de reacción se le añadió trietilamina (20 equivalentes). A esta solución se le añadió gota a gota anhídrido metanosulfónico (10 equivalentes) a 0 °C. Tras completarse la adición, la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 2-10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio alcohol mesilado.

**Metanosulfonato de (R)-2-oxo-1-(4-(N-tiazol-2-ilsulfamoil)fenil)pirrolidin-3-ilo**



Se sintetizó según el **Procedimiento general 10**. EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 498,3; *t<sub>R</sub>* = 1,18 min.

#### Procedimiento general 11



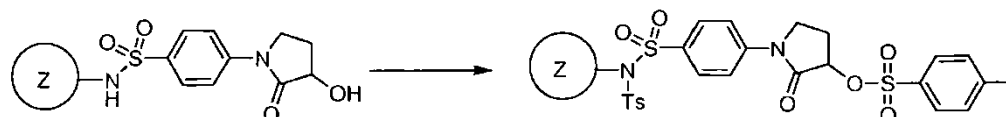
#### 5 Procedimiento A

Una solución de mesilato (1 equivalente), trietilamina (3 equivalentes), amina (2-5 equivalentes) en DMF (0,3-0,5 M) se agitó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a TA durante 19 h. La purificación por HPLC de fase inversa usando 10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA) dio el producto deseado.

#### Procedimiento B

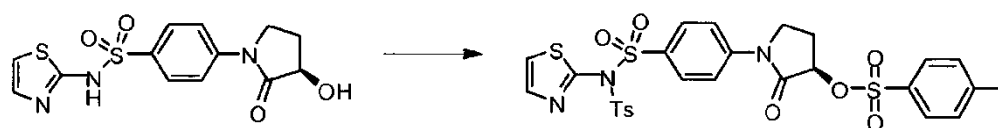
- 10 Una solución de mesilato (1 equivalente), fluoruro de potasio (1 equivalente), amina (2-5 equivalentes) en acetonitrilo (0,3-0,5 M) se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 10 min. La purificación por HPLC de fase inversa usando 10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA) dio el producto deseado.

#### Procedimiento general 12



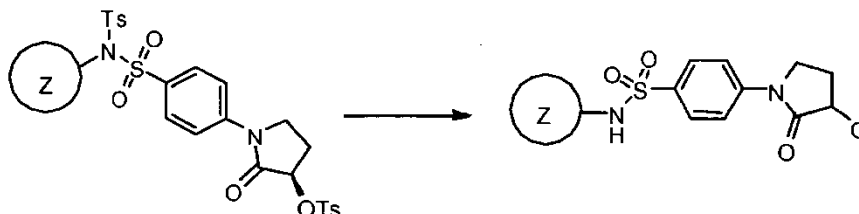
- 15 Bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a -20 °C, DMAP (1,5-3 equivalentes) se añadió a una solución de alcohol (1 equivalente) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 M). Entonces, a la mezcla de reacción se añadió trietilamina (3 equivalentes). A esta solución se añadió gota a gota anhídrido p-toluenosulfónico (3 equivalentes) a -20 °C. Tras completarse la adición, la mezcla se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 2-10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio alcohol bis-tosilado.
- 20

#### 4-Metilbencenosulfonato de (R)-2-oxo-1-(4-(N-(tiazol-2-il)-N-tosilsulfamoil)fenil)-pirrolidin-3-ilo



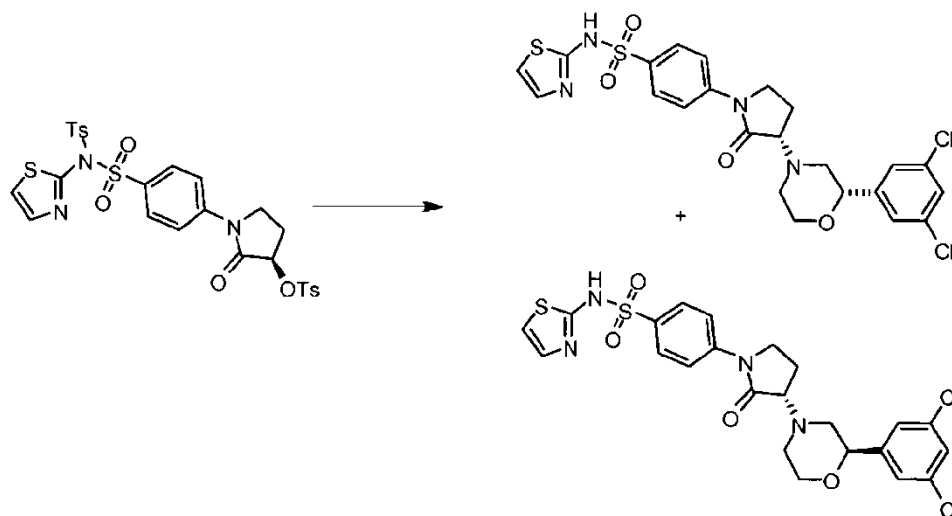
Se sintetizó según el **Procedimiento general 12**. EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 648,5; *t<sub>R</sub>* = 1,92 min.

#### 25 Procedimiento general 13



Una solución de alcohol tosilado (1 equivalente), trietilamina (4 equivalentes), amina (4 equivalentes) en DMF (0,3-0,5 M) se agitó bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 60 °C durante 19 h. La purificación por HPLC de fase inversa usando 10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA) dio el producto deseado.

**4-((S)-3-((R)-2-(3,5-Diclorofenil)morfolino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida y 4-((S)-3-((S)-2-(3,5-diclorofenil)-morfolino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida**



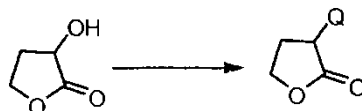
Se sintetizó según el **Procedimiento general 13**. Una solución de alcohol tosilado (2,0 g, 3 mmoles), trietilamina (1,73 ml, 2,4 mmoles), 2-(3,5-diclorofenil)morfolina (1,99 g, 6,2 mmoles) en DMF (20 ml) se agitó bajo atmósfera de N<sub>2</sub> a 60 °C durante 19 h. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 2-10% de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio 4-((3S)-3-(2-((3,5-diclorofenil)morfolino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida como un sólido blanco (0,282 g, 16,4 %). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: M+1 *obs* = 553,3; *t<sub>R</sub>* = 1,45 min. Entonces, la mezcla diaestereomérica se purificó usando cromatografía de fluidos supercríticos (columna Chiralpak AS-H (2 x 25 cm), 55% de metanol (1% de DEA)/CO<sub>2</sub>, 50 ml/min) obteniéndose ambos diaestereómeros 4-((S)-3((R)-2-((3,5-diclorofenil)morfolino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (60 mg) y 4-((S)-3((S)-2-((3,5-diclorofenil)morfolino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (45 mg).

Diaestereómero (S, R): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 12,71 (s, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 4H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 1,7, 9,8 Hz, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 4H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: M+1 *obs* = 553,3; *t<sub>R</sub>* = 1,45 min. SFC (Chiralpak AS-H, (0,46 x 25 cm), 55% de metanol (1% de DEA)/CO<sub>2</sub>, 3 ml/min): *t<sub>R</sub>* = 5,6 min.

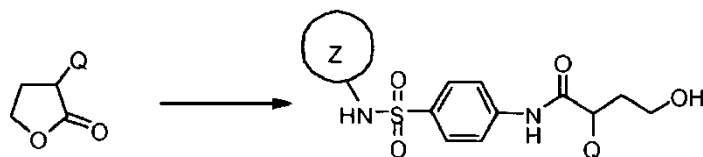
Diaestereómero (S, S): RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 7,85 - 7,78 (m, 4H), 7,54 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 1,9, 9,9 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 4H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,27 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 1H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: M+1 *obs* = 553,3; *t<sub>R</sub>* = 1,44 min. SFC (Chiralpak AS-H, (0,46 x 25 cm), 55% de metanol (1% de DEA)/CO<sub>2</sub>, 3 ml/min): *t<sub>R</sub>* = 6,8 min.

### Ruta 3

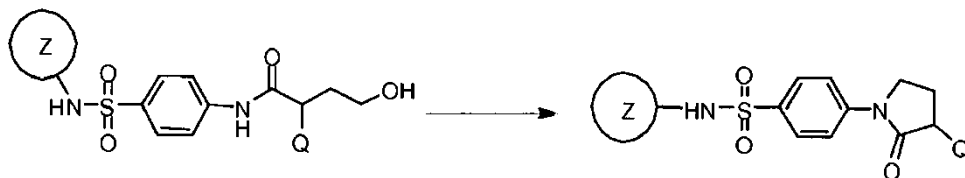
#### Procedimiento general 14



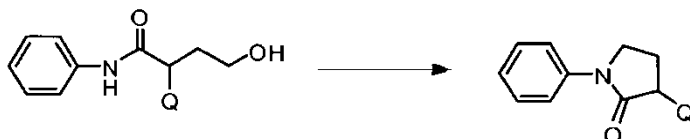
En una atmósfera de N<sub>2</sub> a -20 °C, *N,N*-diisopropiletilamina (3 eq) se añadió gota a gota a una solución de solución de α-hidroxigamma-butirolactona (1 eq) en diclorometano (0,5 ml). Luego se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1-1,2 eq) gota a gota manteniendo la temperatura interna de la mezcla de reacción a < -20 °C. Tras completarse la adición, la mezcla se agitó a -20 °C durante 1 hora. Luego se añadió gota a gota a -20 °C amina (1,5 eq). La reacción se dejó calentar hasta TA durante un periodo de 30 minutos y continuó agitándose a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado (3x). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaCl (2x). La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 10-30% de acetato de etilo en hexano dio el producto deseado.

**Procedimiento general 15**

A una solución de sulfatazól (1-1,2 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 M) en atmósfera de en atmósfera de nitrógeno a TA se le añadió una solución de trimetilaluminio en hexano (2,0 M, 1-1,2 eq.) durante 5 min. Después de agitar a TA durante 20 min, una solución de la lactona (1 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,4 M) se añadió durante 10 min. La agitación continuó durante 18-36 h a TA o reflujo, entonces la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de HCl 1 M acuoso. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando 2-10% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dio los productos deseados.

**Procedimiento general 16**

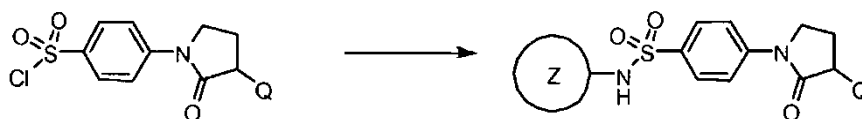
A una solución amarilla de azo-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (2-4 eq.) en THF (0,4 M) a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  se añadió lentamente tributilfosfina (2-4 eq.). La solución incolora resultante del reactivo de Mitsunobu se agitó a TA durante 10 min, y luego se añadió a una solución del amidoalcohol (1 eq.) en THF (0,3 M) a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a esta temperatura, y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se añadió EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc en hexano dio los productos deseados.

**Procedimiento general 17**

A una solución amarilla de azo-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (2-4 eq.) en THF (0,4 M) a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  se le añadió lentamente tributilfosfina (2-4 eq.). La solución incolora resultante del reactivo de Mitsunobu se agitó a TA durante 10 min, y luego se añadió a una solución del amidoalcohol (1 eq.) en THF (0,3 M) a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a esta temperatura y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se añadió EtOAc, las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc en hexano dio los productos deseados.

**Procedimiento general 18**

A ácido clorosulfónico (5-30 eq.) a 0 °C en atmósfera de  $\text{N}_2$  se le añadió la fenil-pirrolidin-2-ona (1 eq.) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a 50-60 °C durante 15-20 min y, después de enfriarse hasta TA, se vertió cuidadosamente sobre agua con hielo. Se añadieron EtOAc o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando EtOAc en hexano dio los productos deseados.

**Procedimiento general 19****Procedimiento A**

- 5 Una solución del cloruro de sulfonilo (1 eq.), 2-*tert*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina (5 eq.) y tiazol o tiadiazolamina (1 eq.) en acetonitrilo (0,3-0,5 M) se agitó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a TA durante 19 h. La purificación por HPLC de fase inversa usando 10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA) dio los productos deseados.

**Procedimiento B**

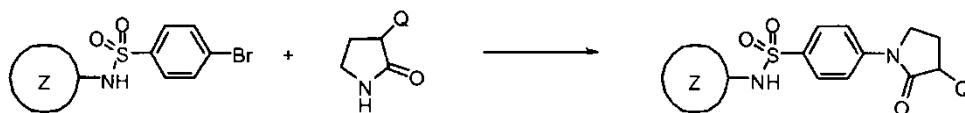
- 10 Una solución del cloruro de sulfonilo (1 eq.), DABCO (5 eq.) y tiazol o tiadiazolamina (1 eq.) en acetonitrilo (0,3-0,5 M) se agitó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a TA durante 19 h. La purificación por HPLC de fase inversa usando 10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA) dio el producto deseado.

**Procedimiento C**

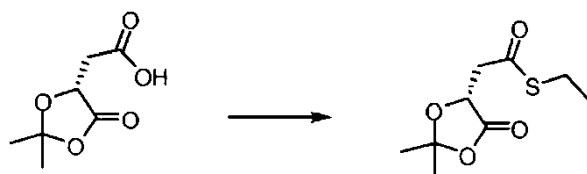
- 15 Una solución del cloruro de sulfonilo (1 eq.) y tiazol o tiadiazolamina (1 eq.) en piridina (0,3-0,5 M) se agitó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a TA durante 19 h. La purificación por HPLC de fase inversa usando 10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA) dio el producto deseado.

**Procedimiento D**

- Una solución del cloruro de sulfonilo (1 eq.), base de fosfazeno P1-*t*-Bu-tris(tetrametileno) (5 eq.) y tiazol o tiadiazolamina (1 eq.) en acetonitrilo (0,3-0,5 M) se agitó bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> a TA durante 19 h. La purificación por HPLC de fase inversa usando 10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA) dio el producto deseado.

**Procedimiento general 20**

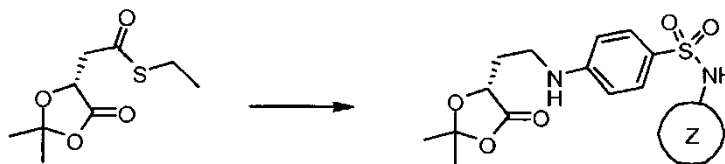
- 25 Se combinaron 4-bromo-bencenosulfonamida (1 eq.), pirrolidin-2-ona (1,2 eq.), yoduro de cobre (I) (10% en moles), *N,N'*-dimetiletilendiamina (20% en moles) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 eq.) en un vial de microondas y en atmósfera de nitrógeno. Se añadió NMP (0,4 M) y la mezcla de reacción se calentó a 200 °C durante 30 min usando irradiación microondas. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla de reacción se diluyó con DMSO / MeOH (1:1) y se purificó por HPLC de fase inversa usando 10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA) dando los productos deseados.

**Ruta 4****(R)-2-(2,2-Dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)etanotioato de S-etilo**

- 30 A una suspensión con agitación de ácido (*R*)-(-)-dimetil-5-oxo-1,2-dioxolano-4-acético (3,5 g, 20 mmoles) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió cloroformiato de isovalerilo (2,9 ml, 22 mmoles) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (5,5 ml, 40 mmoles) a 0 °C seguido de la adición gota a gota de etanotiol (3,4 ml, 44 mmoles). La mezcla rosa se agitó a 0 °C durante 10 minutos. A la reacción se añadió Et<sub>2</sub>O (40 ml) y la mezcla se filtró. El filtrado se lavó con HCl acuoso 1,0 N (20 ml), NaOH acuoso 0,1 N (20 ml), H<sub>2</sub>O (20 ml) y salmuera (20 ml). La solución orgánica se evaporó a sequedad a presión reducida obteniéndose el tioéster deseado como un aceite transparente (3,4 g, 16 mmoles, rendimiento del 82%).
- 35

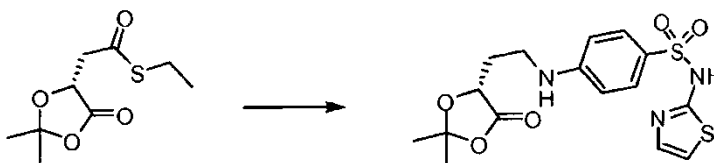
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,71 - 4,65 (m, 1H), 3,91 - 3,81 (m, 1H), 3,11-2,70 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 0,87-0,86 (m, 3H). EM/CL (10%-99% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,035% de TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% de TFA)),  $m/z$ :  $M+1$  obs = 219,4;  $t_R$  = 1,33 min.

#### Procedimiento general 21



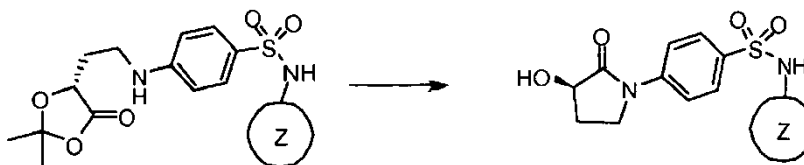
A una mezcla con agitación de (*R*)-2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)etanotioato de *S*-etilo (1 equivalente), 10% de paladio sobre carbón (470 mg) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5-1 M) en atmósfera de  $\text{N}_2$ , a 25 °C, se añadió trietilsilano (1,5 equivalentes) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida dando el aldehído deseado como un aceite transparente. El aldehído se añadió a una mezcla con agitación de sulfatiazol (0,5 equivalentes), MeOH (1 M) y ácido trifluoroacético (0,1 M). A esta solución se le añadió borohidruro de sodio (2,5 equivalentes) en porciones durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 5% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obteniéndose la amina deseada.

#### (*R*)-4-(2-(2,2-Dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)etilamino)-*N*-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida



Se sintetizó según el **Procedimiento general 21**. A una mezcla con agitación de 2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)etanotioato de (*R*)-*S*-etilo (1,9 g, 8,7 mmoles), 10% de paladio sobre carbón (470 mg) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$ , a 25 °C, se le añadió trietilsilano (2,08 ml, 13,0 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida dando el aldehído deseado como un aceite transparente (1,2 g). El aldehído se añadió a una mezcla con agitación de sulfatiazol (1,1 g, 4,3 mmoles), MeOH (25 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml). A esta solución se le añadió borohidruro de sodio (813 mg, 21,4 mmoles) en porciones durante 10 minutos. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 5% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  obteniéndose la amina deseada como un sólido blanco (1,5 g, 3,9 mmoles, rendimiento del 45%). EM/CL (10%-99% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,035% de TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% de TFA)),  $m/z$ :  $M+1$  obs = 398,3;  $t_R$  = 1,18 min.

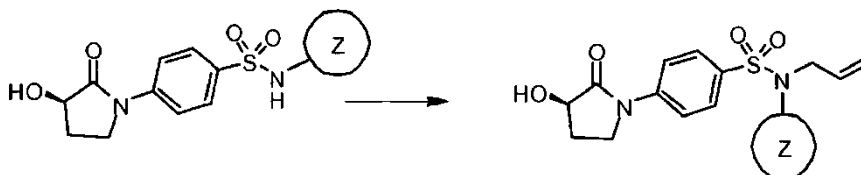
#### Procedimiento general 22



Una solución con agitación de bencenosulfonamida (1 equivalente), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (0,1 equivalentes) y THF (0,5-1 M) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 5% de MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  dando la lactama deseada.

**(R)-4-(3-Hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida**

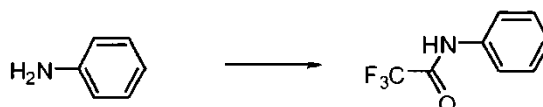
Se sintetizó según el **Procedimiento general 22**. Una solución con agitación de (R)-4-(2-(2,2-dimetil-5-oxo-1,3-dioxolan-4-il)etilamino)-N-(tiazol-2-il)benceno-sulfonamida (833 mg, 2,15 mmoles), ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (42 mg, 0,22 mmoles) y THF (10 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dando la lactama deseada como un sólido blanco (496 g, 1,4 mmoles, rendimiento del 65%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,85 (dd, *J* = 2,1, 6,9 Hz, 4H), 7,25 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 1,9, 9,0 Hz, 1H), 3,71 - 3,69 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 1H), 1,84 (dd, *J* = 9,2, 12,3 Hz, 1H).). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 340,2; *t<sub>R</sub>* = 0,50 min.

**Procedimiento general 23**

A una suspensión con agitación de *N*-bencenosulfonamida (1 equivalente) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 - 1 M) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1 equivalente) seguido de bromuro de alilo (1 equivalente). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice usando 50% de EtOAc en hexanos dando la sulfonamida deseada.

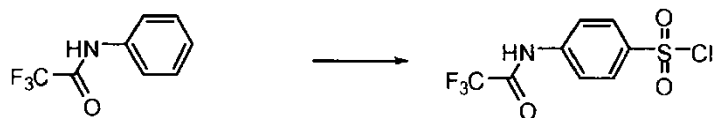
**(R)-N-Alil-4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida**

Se sintetizó según el **Procedimiento general 23**. A una suspensión con agitación de (R)-4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (200 mg, 0,59 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,50 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,59 mmoles) seguido de bromuro de alilo (51 ul, 0,59 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por gel de sílice usando 50% de EtOAc en hexanos dando la sulfonamida deseada como un sólido blanco (220 mg, 0,57 mmoles, rendimiento del 96%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86 - 7,80 (m, 4H), 7,37 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,92 - 5,83 (m, 2H), 5,17 (dd, *J* = 1,3, 10,3 Hz, 1H), 4,98 (q, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,55 (dt, *J* = 5,3, 1,7 Hz, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 3,81 - 3,76 (m, 1H), 3,70 (td, *J* = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H).

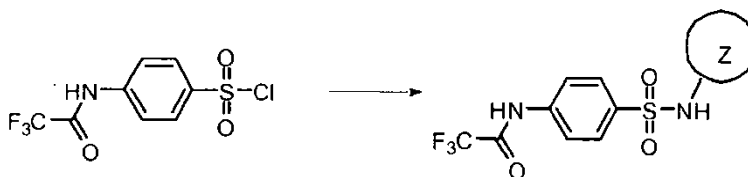
**Procedimiento general 24**

En una atmósfera de N<sub>2</sub> a -78 °C, anhídrido 2,2,2-trifluoroacético (1 equivalente) se añadió gota a gota a una solución de la anilina (1 equivalente), trietilamina (1 equivalente) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6 M). La reacción se dejó calentar hasta TA durante un periodo de 30 minutos. Después de evaporar los disolventes a presión reducida, la purificación por cromatografía en gel de sílice usando 7/3 de hexanos/EtOAc dio el producto deseado.

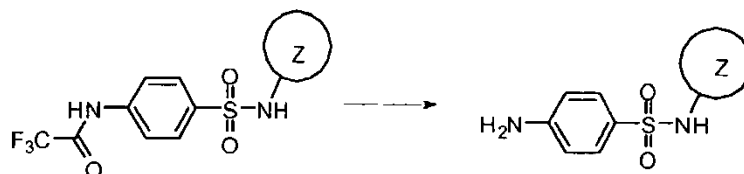


**Procedimiento general 25**

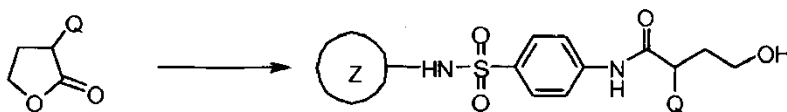
Una mezcla de acetamida (1 equivalente) y ácido clorosulfónico (5 equivalentes) se calentó a 155 °C durante 15 min. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se vertió en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró y la purificación por cromatografía en gel de sílice usando 7/3 de hexanos/EtOAc dio el producto deseado.

**Procedimiento general 26**

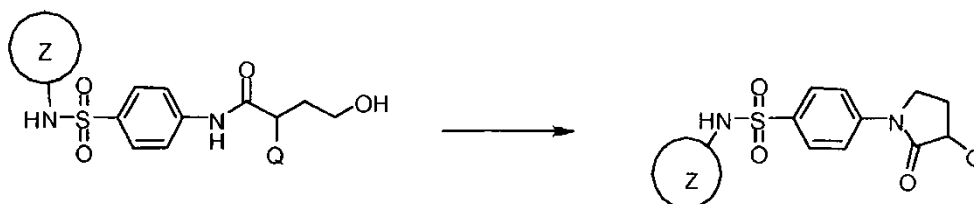
En una atmósfera de N<sub>2</sub>, una mezcla del cloruro de sulfonilo (1 mmol) y aminoheterociclo (1 mmol) y piridina (1,0 ml) se agitó a TA durante 19 h. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice usando MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

**Procedimiento general 27**

Una solución de sulfonamida (1 equivalente), NaOH (10 equivalentes) y H<sub>2</sub>O (0,25 M) se agitó a TA durante 1 h, luego se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido acético (10 equivalentes) y la reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. El precipitado formado se separó por filtración y se secó a vacío dando el producto deseado.

**Procedimiento general 28**

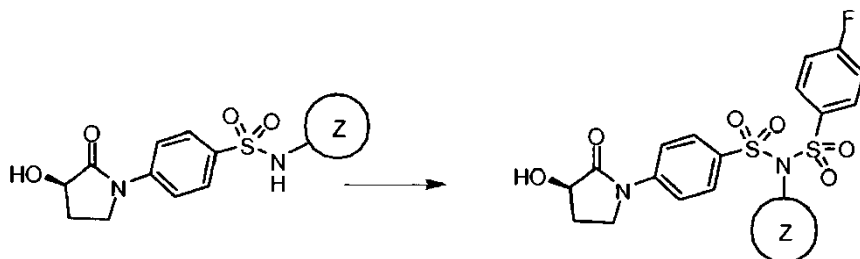
A una solución de sulfatiazol (1-1,2 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 M) en atmósfera de en atmósfera de nitrógeno a TA se le añadió una solución de trimetilaluminio en hexano (2,0 M, 1-1,2 eq.) durante 5 min. Después de agitar a TA durante 20 min, una solución de la lactona (1 eq.) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,4 M) se añadió durante 10 min. La agitación continuó durante 18-36 h a TA o reflujo, la mezcla de reacción se enfrió luego a 0 °C y se inactivó mediante la adición cuidadosa de HCl 1 M acuoso. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación por HPLC dio el producto deseado.

**Procedimiento general 29**

5 A una solución amarilla de azo-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (2-4 eq.) en THF (0,4 M) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió lentamente tributilfosfina (2-4 eq.). La solución incolora resultante del reactivo de Mitsunobu se agitó a TA durante 10 min, y luego se añadió a una solución del amidoalcohol (1 eq.) en THF (0,3 M) a 0 °C en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a esta temperatura y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se añadió EtOAc, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. La purificación por HPLC Gilson dio el producto deseado.

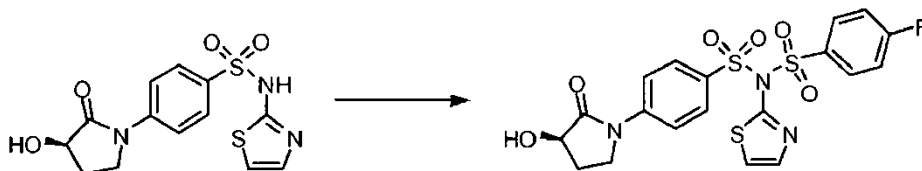
## Ruta 5

### Procedimiento general 30



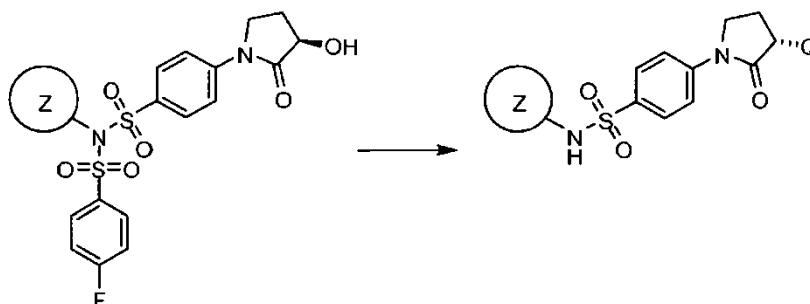
10 A una solución con agitación de sulfonamida (1 eq.) y DMF (0,6 M) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 5 °C (baño de hielo) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1 eq.). A esta solución se añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (1 eq.) en porciones durante 10 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta solución se añadió MeOH. La mezcla se enfrió a 5 °C mediante un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. El precipitado  
15 resultante se filtró, se lavó con MeOH y se secó a vacío proporcionando la bis-sulfonamida deseada.

### ((*R*)-4-Fluoro-*N*-(4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilsulfonil)-*N*-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida



20 Se sintetizó según el **Procedimiento general 30**. A una solución con agitación de (*R*)-4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (5,0 g, 14,8 mmoles) y DMF (25 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 5 °C (baño de hielo) se le añadió diisopropiletilamina (2,5 ml, 14,8 mmoles). A esta solución se le añadió cloruro de 4-fluorobencenosulfonilo (2,9 g, 14,8 mmoles) en porciones durante 10 minutos. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. A esta solución se añadió MeOH (75 ml). La mezcla se enfrió a 5 °C mediante un  
25 baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con MeOH (20 ml) y se secó a vacío dando la sulfonamida deseada como un sólido blanco (6,5 g, 13,1 mmoles, rendimiento del 89%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 8,03 - 7,96 (m, 2H), 7,83 - 7,80 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 1,8, 7,1 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 2,0, 15,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,88 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,38 - 4,32 (m, 1H), 3,83 - 3,78 (m, 1H), 3,71 (td, *J* = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 1H), 1,87 (td, *J* = 9,4, 4,1 Hz, 1H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 498,3; *t<sub>R</sub>* = 1,32 min.

## Procedimiento general 31

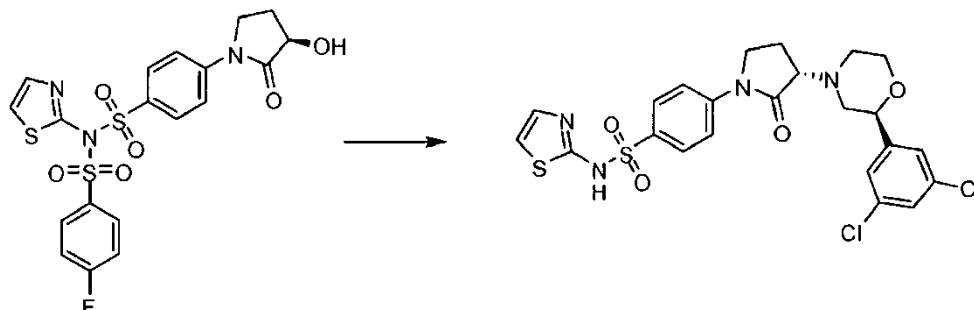


**Procedimiento A.** Una suspensión con agitación del alcohol (1,0 mmol, 1,0 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (3,0 mmoles, 3,0 eq.) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5,0 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  se enfrió a  $-20^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota anhídrido trifílico (1,5 mmoles, 1,5 eq.) durante 10 minutos. La suspensión se agitó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Una solución de amina (1,0 mmol, 1,0 eq.) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota morfolina (2,0 mmoles, 2,0 equivalentes) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice obteniéndose el producto deseado.

**Procedimiento B.** Una suspensión con agitación del alcohol (1,0 mmol, 1 eq.), *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 mmoles, 2 eq.) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7,5 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  se enfrió a  $-40^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota anhídrido trifílico (1,1 mmoles, 1,1 eq.) durante 10 minutos. La suspensión se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Una solución de la amina (1,5 mmoles, 1,5 eq.) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml) se añadió gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua (20  $\mu\text{l}$ ) y la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice (5 g) seguido de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml). El filtrado se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se disolvió en THF anhidro (5 ml). A esta solución con agitación en atmósfera de  $\text{N}_2$  a  $25^\circ\text{C}$  se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 1,0 mmol, 1 eq.) en una única porción. La solución se agitó a  $25^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y luego se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando el producto.

**Procedimiento C.** Una solución del alcohol (1,0 mmol, 1 eq.) en DCM (5 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a  $-20^\circ\text{C}$ . A la mezcla de reacción se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 mmoles, 2 eq.) seguido de la adición de anhídrido trifílico (1,2 mmoles, 1,2 eq.). La reacción se agitó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Una solución de la amina (1,5 mmoles, 1,5 eq.) e hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,9 mmoles, 0,9 eq.) en DCM (1,25 ml) se añadió a la mezcla de reacción y la agitación continuó a  $-20^\circ\text{C}$ . La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a  $-20^\circ\text{C}$ . Se añadió morfolina (2,0 mmoles, 2 eq.) a la mezcla de reacción y la agitación continuó en atmósfera de nitrógeno a  $-20^\circ\text{C}$  durante 1 hora. La reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando el producto deseado.

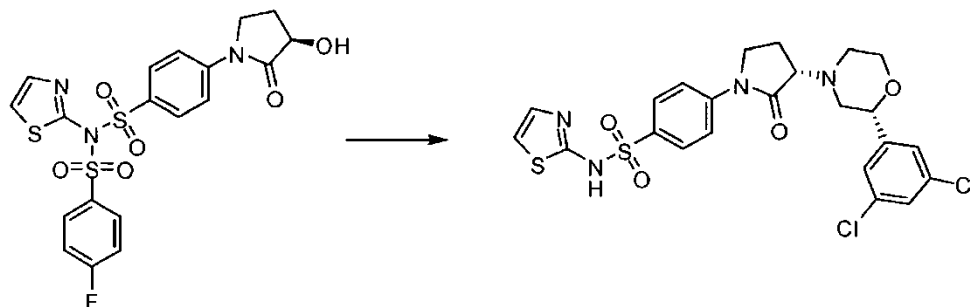
## 4-((S)-3-((S)-2-(3,5-Diclorofenil)morfolino)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida



Se sintetizó según el **Procedimiento general 31, Procedimiento A.** Una suspensión con agitación de ((R)-4-fluoro-N-(4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilsulfonyl)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (1,07 g, 2,15 mmoles), *N,N*-diisopropiletilamina (1,15 ml, 6,50 mmoles) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10,0 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  se enfrió a  $-20^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota anhídrido trifílico (545  $\mu\text{l}$ , 3,25 mmoles) durante 10 minutos. La suspensión se agitó a  $-20^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Una solución de (S)-2-(3,5-diclorofenil)morfolina (500 mg, 2,15 mmoles) [este enantiómero de 2-(3,5-diclorofenil)morfolina se obtuvo por separación de SFC preparativa de su mezcla racémica: columna Chiralpak AD-H (2 x 15 cm), 50% de etanol (0,1% de DEA)/ $\text{CO}_2$ , 50 ml/min)] y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,0 ml) se añadió gota a gota durante 5

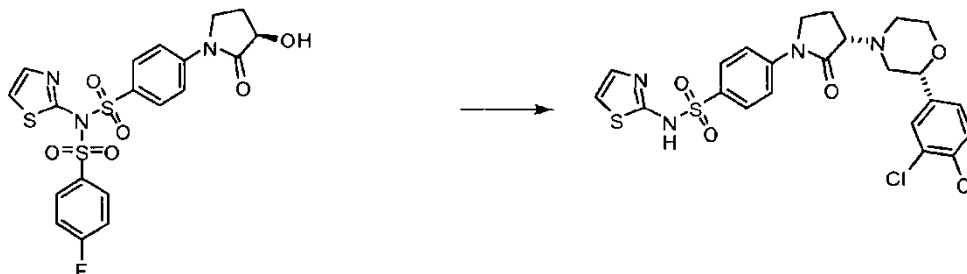
minutos. La mezcla se agitó a -20 °C durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota morfolina (375 µl, 4,30 mmoles) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a -20 °C durante 2 horas. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 2% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose la lactama deseada como un sólido blanco (814 mg, 1,48 mmoles, rendimiento del 69%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 7,85 - 7,78 (m, 4H), 7,54 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,53 (dd, *J* = 1,9, 9,9 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 4H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,27 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 1H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 553,3; *t<sub>R</sub>* = 1,44 min. SFC (Chiralpak AS-H, (0,46 x 25 cm), 55% de metanol (1% de DEA)/CO<sub>2</sub>, 3 ml/min): *t<sub>R</sub>* = 6,8 min.

10 **4-((*S*)-3-((*R*)-2-(3,5-Diclorofenil)morfolino)-2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida**



Se sintetizó según el **Procedimiento general 31, Procedimiento A**. Una suspensión con agitación de ((*R*)-4-fluoro-*N*-(4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilsulfonyl)-*N*-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (500 mg, 1,00 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (465 µl, 3,00 mmoles) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5,0 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió a -20 °C. Se añadió gota a gota anhídrido trifílico (220 µl, 1,3 mmoles) durante 10 minutos. La suspensión se agitó a -20 °C durante 1 hora. Una solución de (*R*)-2-(3,5-diclorofenil)morfolina (248 mg, 1,00 mmol) [este enantiómero de 2-(3,5-diclorofenil)morfolina se obtuvo por separación de SFC preparativa de su mezcla racémica: columna Chiralpak AD-H (2 x 25 cm), 50% de etanol (0,1% de DEA)/CO<sub>2</sub>, 50 ml/min]] y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) se añadió gota a gota durante 5 minutos. La mezcla se agitó a -20 °C durante 1,5 horas. Se añadió gota a gota morfolina (174 µl, 2,0 mmoles) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a -20 °C durante 2 horas. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 2% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose la lactama deseada como un sólido blanco (420 mg, 0,76 mmoles, rendimiento del 76%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 12,71 (s, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 4H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 1,7, 9,8 Hz, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 4H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 553,3; *t<sub>R</sub>* = 1,45 min. SFC (Chiralpak AS-H, (0,46 x 25 cm), 55% de metanol (1% de DEA)/CO<sub>2</sub>, 3 ml/min): *t<sub>R</sub>* = 5,6 min.

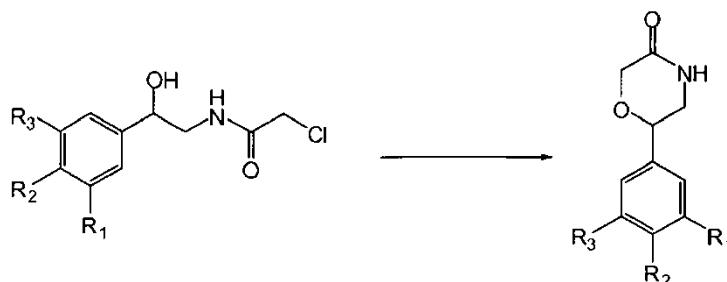
**4-((*S*)-3-((*R*)-2-(3,4-Diclorofenil)morfolino)-2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida.**



Se sintetizó según el **Procedimiento general 31, Procedimiento A**. A una solución de (*R*)-4-fluoro-*N*-(4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilsulfonyl)-*N*-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (540 mg, 1,10 mmoles) en DCM anhidro (5,0 ml) a -20 °C en atmósfera de nitrógeno se añadieron sucesivamente gota a gota DIEA (0,57 ml, 3,24 mmoles) seguido de anhídrido trifílico (460 mg, 0,27 ml, 1,62 mmoles). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h, luego se añadió gota a gota (*R*)-2-(3,4-diclorofenil)morfolina (250 mg, 1,08 mmoles) a -20 °C en DCM anhidro (2,0 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Se añadió gota a gota morfolina (0,18 ml, 0,30 mmoles) a -20 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. El disolvente se eliminó y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0,5-10% de MeOH en DCM) proporcionando el producto como un sólido

blanco (210 mg, rendimiento del 35%). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 *obs* = 553,0; t<sub>R</sub> = 1,37 min. RMN de <sup>1</sup>H (400,0 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,9 Hz, 2H), 7,50 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,55 - 6,53 (m, 1H), 4,59 (dd, *J* = 2,2, 10,1 Hz, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 3,94 - 3,75 (m, 4H), 3,71 - 3,66 (m, 1H), 3,02 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,86 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 1H) y 2,24 - 2,14 (m, 1H).

### Procedimiento general 32



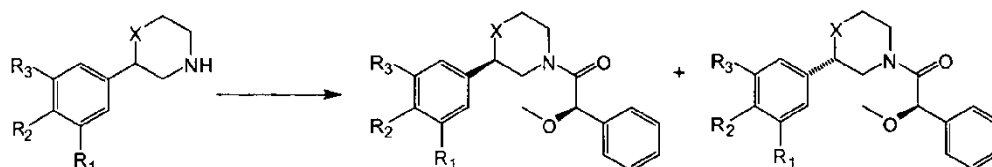
A una solución con agitación de 2-cloroacetamida (1,0 mmol, 1 eq.) y alcohol etílico (2,8 ml) se le añadió una solución de hidróxido potásico (2,0 mmoles, 2 eq.) en alcohol etílico (2,3 ml). La mezcla se calentó mediante microondas a 100 °C durante 20 minutos. La solución se evaporó a presión reducida y se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. La trituración con acetato de etilo caliente proporcionó la morfolin-3-ona deseada.

### Procedimiento general 33

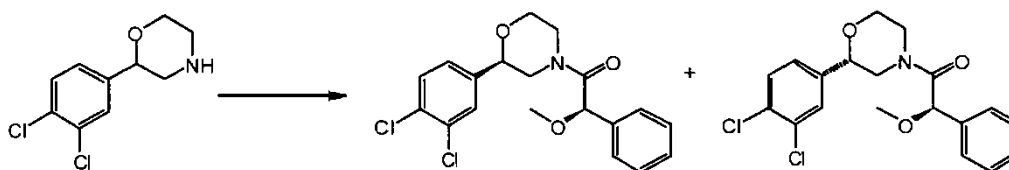


A una solución con agitación de morfolin-3-ona (1,0 mmol; 1 eq.) y alcohol etílico (3,75 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se le añadió el complejo borano-tetrahidrofurano (1,0 M en THF, 1,0 mmol, 1 eq.) gota a gota durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos adicionales y luego se inactivó mediante la adición de agua durante 5 minutos. El pH se ajustó a pH 0 con HCl acuoso conc. y se agitó durante 5 minutos. El pH se ajustó a pH 13 con solución acuosa 2 M de NaOH y luego se repartió con diclorometano (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 1 mmol, 1 eq.) y la mezcla resultante se evaporó a presión reducida. La cristalización del residuo en MeOH/Et<sub>2</sub>O proporcionó el producto deseado.

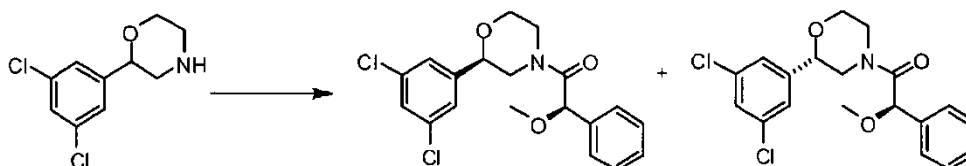
### Procedimiento general 34



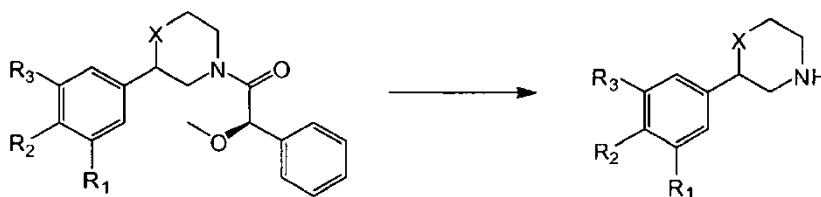
A una solución con agitación de amina (1,0 mmol, 1 eq.), trietilamina (1,0 mmol, 1 eq.), ácido (*R*)-(-)-α-OMe-fenilacético (1,0 mmol, 1 eq.) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,0 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 5 °C se añadió HATU (1,0 mmol, 1 eq.). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación y la separación por cromatografía en gel de sílice proporcionaron los dos diaestereómeros discretos que se asignaron arbitrariamente.

**(R)-1-((R)-2-(3,4-Diclorofenil)morfolino)-2-metoxi-2-feniletanona y (R)-1-((S)-2-(3,4-diclorofenil)morfolino)-2-metoxi-2-feniletanona**

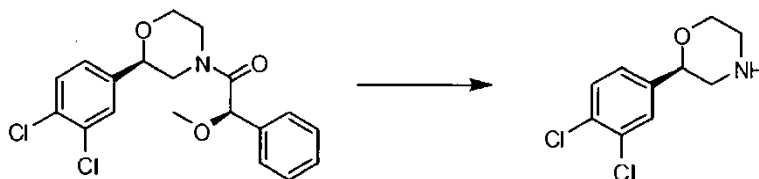
Se sintetizó según el **Procedimiento general 34**. A una solución con agitación de 2-(3,4-diclorofenil)morfolina (1,0 g, 4,3 mmoles), trietilamina (435 mg, 600  $\mu$ l, 4,3 mmoles), ácido (R)-(-)- $\alpha$ -OMe-fenilacético (715 mg, 4,3 mmoles) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  a 5  $^\circ\text{C}$  se añadió HATU (1,6 g, 4,3 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se purificó por gel de sílice usando 50% de EtOAc en hexano obteniéndose una mezcla diaestereomérica (1,9 g). La mezcla se purificó por gel de sílice usando 20% de EtOAc en hexano obteniéndose el producto (R, R) arbitrariamente asignado (620 mg, 1,6 mmoles, rendimiento del 76%) y el producto (R, S) (620 mg, 1,6 mmoles, rendimiento del 76%) como aceites transparentes. EM/CL (10%-99% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,035% de TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% de TFA)), m/z de (R, R):  $M+1$  obs = 380,3;  $t_R$  = 1,84 min. m/z de (R, S):  $M+1$  obs = 380,3;  $t_R$  = 1,89 min.

**(R)-1-((R)-2-(3,5-Diclorofenil)morfolino)-2-metoxi-2-feniletanona y (R)-1-((S)-2-(3,5-diclorofenil)morfolino)-2-metoxi-2-feniletanona**

Se sintetizó según el **Procedimiento general 34**. A una solución con agitación de oxalato de 2-(3,5-diclorofenil)morfolina (50 mg, 0,16 mmoles), trietilamina (22  $\mu$ l, 0,16 mmoles), ácido (R)-(-)- $\alpha$ -OMe-fenilacético (26 mg, 0,16 mmoles) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  a 5  $^\circ\text{C}$  se añadió HATU (58 mg, 0,16 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se purificó por gel de sílice usando 20-50% de EtOAc en hexano obteniéndose el producto (R, R) (primero en eluir, 24 mg, rendimiento del 81%) y el producto (R, S) (segundo en eluir, 25 mg, rendimiento del 85%) como aceites transparentes. EM/CL (10%-99% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,035% de TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% de TFA)), m/z de (R, R) m/z:  $M+1$  obs = 380,3;  $t_R$  = 2,05 min. m/z de (R, S):  $M+1$  obs = 380,3;  $t_R$  = 1,96 min.

**Procedimiento general 35**

A una solución con agitación de la amida (1,0 mmol, 1 eq.) y THF (5,5 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  a 0  $^\circ\text{C}$  se le añadió una solución de Super-hidrúro en THF (1,0 M, 6,3 mmoles, 6,3 eq.) gota a gota durante 10 minutos. La solución se agitó a 0  $^\circ\text{C}$  durante 30 minutos. La solución se vertió en solución acuosa 1 M de HCl (15 ml). Entonces, la solución se basificó con  $\text{NH}_4\text{OH}$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  30 ml). La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó la amina enantioméricamente pura.

**(R)-2-(3,4-Diclorofenil)morfolina**

Se sintetizó según el **Procedimiento general 35**. A una solución con agitación de (R)-1-((R)-2-(3,4-diclorofenil)-morfolino)-2-metoxi-2-feniletanona (620 mg, 1,63 mmoles) y THF (9 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se le añadió una solución de Super-hidruro en THF (1,0 M, 10,3 ml, 10,3 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La solución se vertió en solución acuosa 1 M de HCl (20 ml). Entonces, la solución se basificó entonces con NH<sub>4</sub>OH y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 ml). Se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose la morfolina deseada, configuración (R) arbitrariamente asignada, como un aceite transparente (290 mg, 1,3 mmoles, rendimiento del 80%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 - 7,49 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,08 (dd, J = 1,9, 12,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,09 (dd, J = 2,5, 12,5 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 3,1, 10,2 Hz, 2H), 2,72 - 2,69 (m, 1H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 *obs* = 232,3; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

**(R)-2-(3,4-Diclorofenil)oxirano**

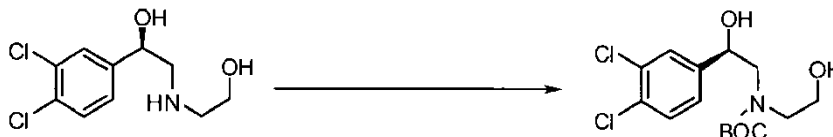
En un matraz de 3 bocas de 5 l en un baño de agua equipado con un agitador mecánico, termopar y embudo de adición de 1 l en atmósfera de nitrógeno a TA se cargó (3aR)-1-metil-3,3-difenil-3a,4,5,6-tetrahidropirrollo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (49,8 ml de 1 M, 49,8 mmoles) seguido del complejo borano-tetrahidrofurano (897 g, 999 ml de 1 M, 999 mmoles) mediante una cánula con presión de nitrógeno. Después de agitar la mezcla durante 15 minutos se añadió gota a gota una solución de 2-bromo-3',4'-dicloroacetofenona (267 g, 997 mmoles) en THF (1,0 l) a una tasa de 2-4 ml/min durante 6 horas manteniéndose la temperatura del recipiente a <25 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 hora tras la adición. La reacción se inactivó con metanol (202 ml, 4,98 moles) gota a gota durante 10 minutos. A la mezcla se añadió cuidadosamente NaOH (997 ml de 2 M, 1,99 moles) (ligera exotermia a 35 °C) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró a vacío, luego se diluyó con 600 ml de MTBE. La fase acuosa se extrajo con 600 ml de MTBE y la fase orgánica se combinó con la primera fase orgánica. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 1 l de salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite y se concentraron a vacío proporcionando (2R)-2-(3,4-diclorofenil)oxirano (184 g, 98%) como un aceite denso. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54-7,38 (m, 3H), 7,14 (dd, J = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 3,84 (dd, J = 2,8, 4,0 Hz, 1H), 3,17 (dd, J = 4,0, 5,2 Hz, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *ión no observado*; t<sub>R</sub> = 1,57 min.

**(R)-1-(3,4-Diclorofenil)-2-(2-hidroxietilamino)etanol**

En un matraz de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, termopar y embudo de adición en un baño de agua a temperatura ambiente se añadió etanolamina (330 ml, 5,47 moles). Se añadió gota a gota (R)-2-(3,4-diclorofenil)oxirano (184 g, 976 mmoles) en isopropanol (75 ml) durante 1 h. La temperatura de reacción permaneció a <30 °C durante la adición. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, se diluyó con 2000 ml de agua con hielo y se extrajo tres veces con 1000 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron a través de Celite y se concentraron a vacío proporcionando (1R)-1-(3,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxietilamino)-etanol (244 g, 100%) como un semisólido blanco. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58-7,54 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,64 (dd, J = 5,0, 7,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,43 (dd, J = 5,0, 10,4 Hz, 2H), 2,69-2,50 (m, 4H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 *obs*

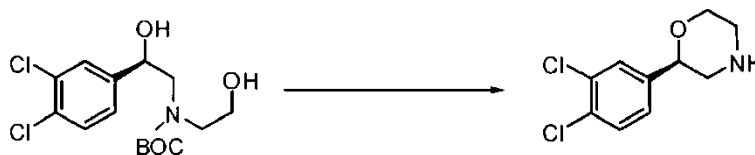
=250,3;  $t_R$  = 0,84 min.

**(R)-2-(3,4-Diclorofenil)-2-hidroxietyl(2-hidroxietyl)-carbamato de *tert*-butilo**



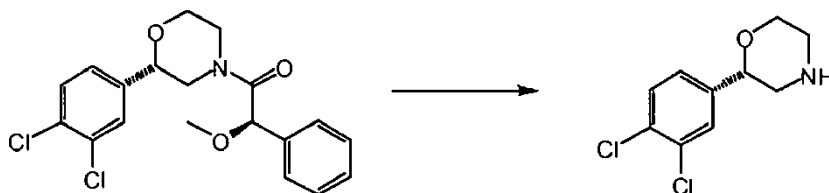
En un matraz de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, termopar y embudo de adición se añadió (*R*)-1-(3,4-diclorofenil)-2-(2-hidroxietyl(2-hidroxietyl)-carbamato de *tert*-butilo (370 g, 1,48 moles) seguido de DCM (1,48 l). Una solución de (Boc)<sub>2</sub>O (307 g, 323 ml, 1,41 moles) en 500 ml de DCM se añadió gota a gota usando un embudo de adición. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se lavó con 1000 ml de agua, dos veces con 1000 ml de salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró a través de Celite y se concentró a vacío proporcionando 2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietyl(2-hidroxietyl)-carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (518 g, 100%) como un aceite espumoso denso. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  7,59 (t,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,27 (t,  $J$  = 8 Hz, 1H), 5,74-5,70 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 2H), 3,49-3,24 (m, 4H), 1,26 (s, 9H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)),  $m/z$ :  $M+1$  obs = 350,3;  $t_R$  = 1,64 min.

**(R)-2-(3,4-Diclorofenil)morfolina**

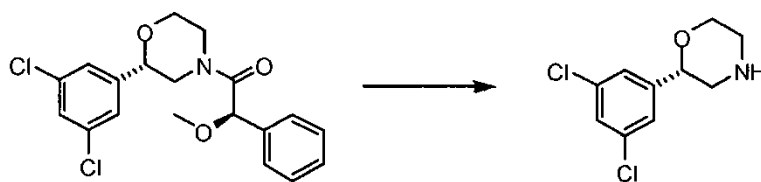


En un matraz de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, termopar y embudo de adición usando un baño de agua se añadió (*R*)-2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietyl(2-hidroxietyl)-carbamato de *tert*-butilo (588 g, 1,679 moles) seguido de MTBE (2,5 l). A la mezcla se añadió gota a gota trietilfosfina (528 g, 467 ml, 2,02 moles) seguido de *N*-isopropoxycarboniliminocarbamato de isopropilo (407 g, 390 ml, 2,02 moles). Durante la adición, la temperatura de reacción se llevó gradualmente a reflujo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se produjo un precipitado y la mezcla se enfrió con un baño de hielo a 15 °C. El precipitado resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con 2 l de MTBE. El filtrado se concentró a aproximadamente 2 l a vacío y se devolvió al recipiente de reacción. Se añadió HCl (1,26 l de 4 M en dioxano, 5,04 moles) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 3 h. Se produjo efervescencia. La mezcla se dejó en agitación a TA durante 10 h y se inactivó con 1 l de NaOH 5 M. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 1 l de salmuera y se concentró a vacío proporcionando un aceite que tuvo el 98% de ee (HPLC quiral). En un matraz de 3 bocas equipado con un agitador mecánico, termopar y manta calefactora se añadió aceite amarillo bruto usando ácido acético glacial (2,5 l). La solución se calentó y a la mezcla se añadió ácido (2*R*,3*R*)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]butanodioico (649 g, 1,68 moles) proporcionando una suspensión blanca. La mezcla se calentó a reflujo proporcionando una solución ámbar clara. La mezcla se transfirió a vacío a un matraz de 5 l limpio usando un tubo de transferencia y un tubo de burbujeo como filtro. La mezcla se sembró y se dejó que se enfriara a ~45 °C a temperatura ambiente y luego se enfrió con un baño de hielo a 12 °C. La mezcla resultante se filtró a través de un embudo fritado y se lavó con 500 ml de ácido acético glacial. La torta de filtración se suspendió con MTBE (500 ml, dos veces), se filtró y se secó proporcionando la sal del ácido (2*R*,3*R*)-2,3-bis[(4-metilbenzoil)oxi]butanodioico de (*R*)-2-(3,4-diclorofenil)morfolina (233 g) como un sólido blanco. Las aguas madres combinadas se concentraron a 2 l a vacío. La solución se dejó reposar durante 12 h, se filtró y la torta de filtración se lavó con 1 l de MTBE. Esto proporcionó 186 g adicionales de producto dando un total de 419 g (40%, >99% de ee) de producto. Para preparar la base libre, la sal (178 g, 288 mmoles) se añadió a un matraz Erlenmeyer de 2 l y se diluyó con 1 l de MTBE. Se añadió NaOH 2 M (400 ml) y la mezcla se agitó hasta que fue clara. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con 500 ml de MTBE. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío proporcionando la base libre (*R*)-2-(3,4-diclorofenil)-morfolina (66 g, 100%) como un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,50 - 7,49 (m, 2H), 7,19 (dd,  $J$  = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 4,47 (dd,  $J$  = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,08 (dd,  $J$  = 1,9, 12,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,09 (dd,  $J$  = 2,5, 12,5 Hz, 1H), 2,97 (dd,  $J$  = 3,1, 10,2 Hz, 2H), 2,72 - 2,69 (m, 1H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)),  $m/z$ :  $M+1$  obs = 232,3;  $t_R$  = 0,67 min. HPLC quiral (columna Astec Chirobiotic V2 (25 cm x 4,6 mm, 5  $\mu$ m), 100% de metanol (0,1% de NH<sub>4</sub>TFA, 1,5 ml/min)  $t_R$  (*R*) = 10,81 min;  $t_R$  (*S*) = 13,65 min.

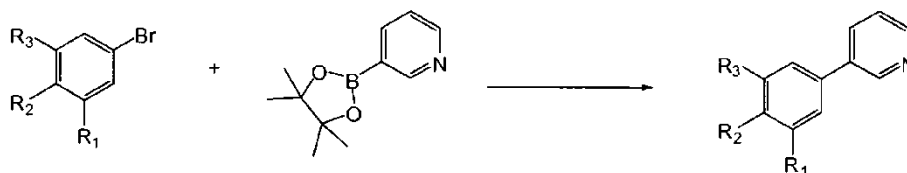


**(S)-2-(3,4-Diclorofenil)morfolina**

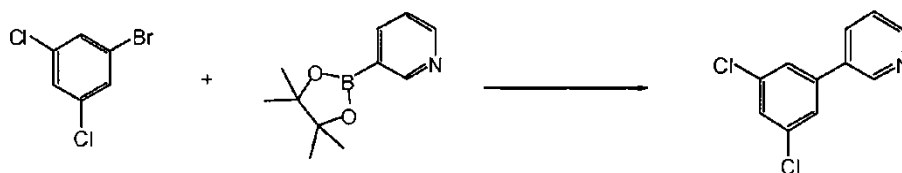
Se sintetizó según el **Procedimiento general 35**. A una solución con agitación de (*R*)-1-((*S*)-2-(3,4-diclorofenil)-morfolino)-2-metoxi-2-feniletanona (620 mg, 1,63 mmoles) y THF (9 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se le añadió una solución de Super-hidruro en THF (1,0 M, 10,3 ml, 10,3 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La solución se vertió en solución acuosa 1 M de HCl (20 ml). Entonces, la solución se basificó con NH<sub>4</sub>OH y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 50 ml). Se purificó por cromatografía en gel de sílice usando 10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> obteniéndose la morfolina deseada, a la que se le asignó arbitrariamente la configuración (*S*), como un aceite transparente (250 mg, 1,1 mmoles, rendimiento del 67%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 - 7,49 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 1,6, 8,3 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 2,4, 10,4 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,08 (dd, *J* = 1,9, 12,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,09 (dd, *J* = 2,5, 12,5 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 3,1, 10,2 Hz, 2H), 2,72 - 2,69 (m, 1H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 232,3; *t<sub>R</sub>* = 0,65 min.

**(S)-2-(3,5-Diclorofenil)morfolina**

Se sintetizó según el **Procedimiento general 35**. A una solución con agitación de (*R*)-1-((*S*)-2-(3,5-diclorofenil)-morfolino)-2-metoxi-2-feniletanona (24 mg, 0,06 mmoles) y THF (2,2 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub> a 0 °C se añadió una solución de Super-hidruro en THF (1,0 M, 0,4 ml, 0,4 mmoles) gota a gota durante 10 minutos. La solución se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La solución se vertió en solución acuosa 2 M de HCl (3 ml) y se lavó con éter dietílico (3 × 3 ml). La fase acuosa se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Se determinó que el ee era >98%. EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), *m/z*: *M*+1 *obs* = 232,1; *t<sub>R</sub>* = 1,04 min. SFC (Chiralpak IA, (0,46 × 25 cm), 35% de metanol (0,1% de DEA)/CO<sub>2</sub>, 3 ml/min): *t<sub>R</sub>* (*S*) = 2,0 min, *t<sub>R</sub>* (*R*) = 3,39 min.

**Procedimiento general 36**

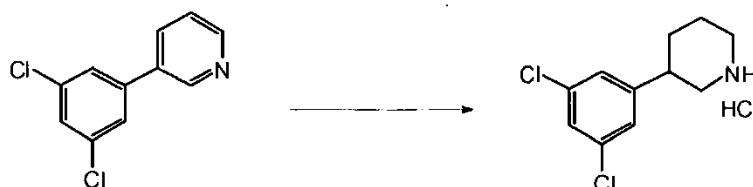
Una mezcla de bromuro de arilo (1,0 mmol, 1 eq.), éster pinacólico de ácido 3-piridinborónico (1,3 mmoles, 1,3 eq.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso 2 M (2,1 mmoles, 2,1 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (4% en moles) en tolueno anhidro (10 ml) se agitó durante la noche a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionó el producto.

**3-(3,5-Diclorofenil)piridina**

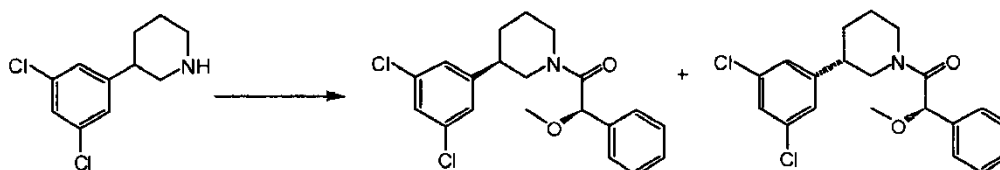
Se sintetizó según el **Procedimiento general 36**. Una mezcla de 1-bromo-3,5-dicloro-benceno (424 mg, 1,88 mmoles), éster pinacólico de ácido 3-piridinborónico (500 mg, 2,44 mmoles),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso 2 M (1,96 ml, 3,93 mmoles) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (89 mg, 4% en moles) en tolueno anhidro (18 ml) se agitó durante la noche a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y acetato de etilo (10 ml). La fase orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se concentró a presión reducida dando un aceite amarillo pálido que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando 3-(3,5-diclorofenil)piridina (481 mg, 74%) como un sólido blanco. RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,65 (dd,  $J = 1,4, 4,8$  Hz, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 1H), 7,46 (d,  $J = 1,8$  Hz, 2H), 7,41 - 7,38 (m, 2H). EM/CL (10%-99% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,035% de TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% de TFA)),  $m/z$ :  $M+1$  obs = 224,3;  $t_R = 1,21$  min.

**Procedimiento general 37**

Una solución de la piridina (1,0 mmol, 1 eq.) en MeOH (2 ml) y HCl 2 M (0,3 ml) se agitó a 60 psi (0,4 MPa) de  $\text{H}_2$  en presencia de  $\text{PtO}_2$  (0,6 mmoles, 0,6 eq.) durante 3 h usando un agitador Parr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó meticulosamente con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando el producto deseado.

**Clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)piperidina**

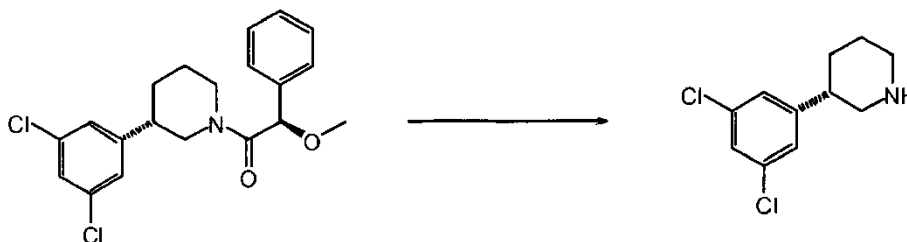
Se sintetizó según el **Procedimiento general 37**. Una solución de 3-(3,5-diclorofenil)-piridina (481 mg, 2,15 mmoles) en MeOH (4,6 ml) y HCl 2 M (0,6 ml) se agitó a 60 psi (0,4 MPa) de  $\text{H}_2$  en presencia de  $\text{PtO}_2$  (283 mg, 1,246 mmoles) durante 3 h usando un agitador Parr. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó meticulosamente con MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)piperidina (564 mg, 92%). EM/CL (10%-99% de  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,035% de TFA)/ $\text{H}_2\text{O}$  (0,05% de TFA)),  $m/z$ :  $M+1$  obs = 230,3;  $t_R = 1,14$  min.

**(R)-1-((R)-3-(3,5-Diclorofenil)piperidin-1-il)-2-metoxi-2-feniletanona y (R)-1-((S)-3-(3,5-diclorofenil)piperidin-1-il)-2-metoxi-2-feniletanona**

Se sintetizó según el **Procedimiento general 34**. A una solución de clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)-piperidina (527 mg, 1,98 mmoles), ácido (R)-(-)- $\alpha$ -metoxi-fenilacético (329 mg, 1,98 mmoles) y trietilamina (400 mg, 0,55 ml, 3,95

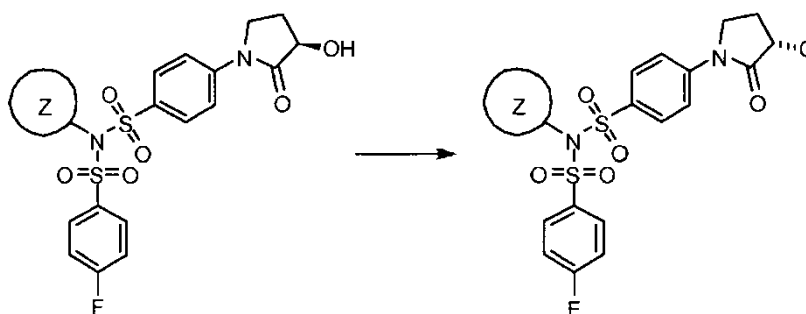
mmoles) en DCM anhidro (9 ml) se le añadió HATU (752 mg, 1,98 mmoles) en una porción a temperatura ambiente. Después de 1 h, el disolvente se eliminó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (15% de acetato de etilo en hexanos). La primera fracción en eluir se asignó arbitrariamente como (*R*)-1-((*R*)-3-(3,5-diclorofenil)piperidin-1-il)-2-metoxi-2-feniletanona (222 mg, 30%) y la segunda fracción en eluir se asignó arbitrariamente como (*R*)-1-((*S*)-3-(3,5-diclorofenil)piperidin-1-il)-2-metoxi-2-feniletanona (220 mg, 30%). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 *obs* = 278,3; *t<sub>R</sub>* (*R*,*R*) = 2,06 min, *t<sub>R</sub>* (*R*,*S*) = 2,00 min.

#### (*S*)-3-(3,5-Diclorofenil)piperidina



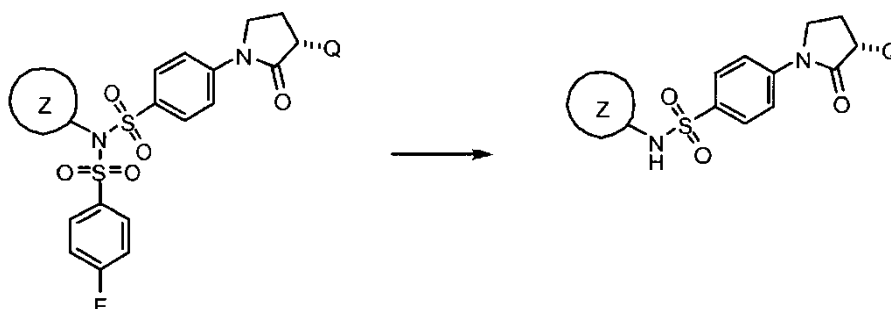
Se sintetizó según el **Procedimiento general 35**. A una solución de (*R*)-1-((*S*)-3-(3,5-diclorofenil)piperidin-1-il)-2-metoxi-2-feniletanona (98 mg, 0,26 mmoles) en THF anhidro (9 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió gota a gota Super-hidruro (1,0 M en THF, 1,63 ml, 1,63 mmoles). La solución se agitó a 0 °C durante 2 h, y luego se vertió en HCl acuoso 2 M (3 ml). La fase acuosa se lavó dos veces con Et<sub>2</sub>O (2 × 3 ml), luego se basificó mediante la adición de NH<sub>4</sub>OH a 0 °C. El producto se extrajo con DCM (3 × 3 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, luego se concentraron a presión reducida proporcionando 3-(3,5-diclorofenil)piperidina (59 mg, 67%), a la que se le asignó arbitrariamente la configuración (*S*), como un aceite amarillo pálido. Este material se usó sin más purificación. RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,17 - 3,05 (m, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 3H), 2,01 - 1,96 (m, 1H), 1,81 - 1,77 (m, 1H), 1,60 - 1,53 (m, 2H), 1,60 - 1,53 (m, 2H). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 *obs* = 230,3; *t<sub>R</sub>* = 1,10 min.

#### Procedimiento general 38



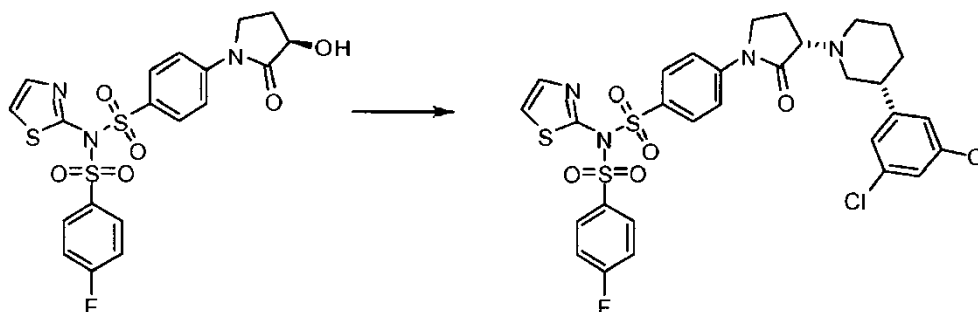
A una solución del alcohol (1,0 mmol, 1 eq.) en diclorometano (3 ml) a -40 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,0 mmoles, 3 eq.), seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (2,0 mmoles, 2 eq.). La reacción se agitó durante 1 h, manteniéndose la temperatura entre -40 °C y -50 °C. Se añadió una solución de la amina (1,5 mmoles, 1,5 eq.) en diclorometano (1,5 ml). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La purificación del material bruto se llevó a cabo usando cromatografía en gel de sílice proporcionando el producto deseado.

## Procedimiento general 39



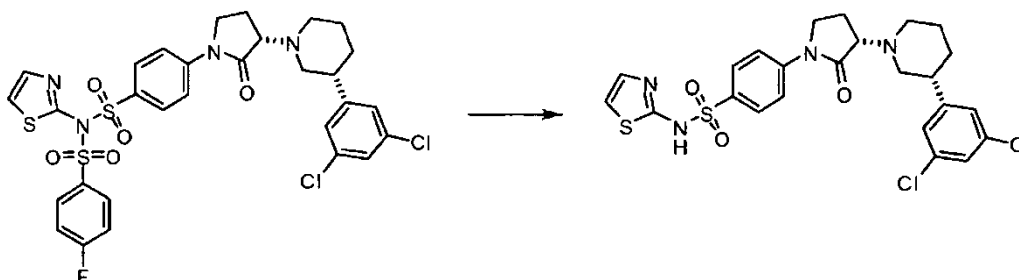
5 A una solución de la bis-sulfonamida (1,0 mmol, 1 eq.) en acetonitrilo anhidro (10 ml) se le añadió morfolina (2,0 mmoles, 2 eq.) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min, luego se eliminó el disolvente y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando el producto.

## 4-((S)-3-((S)-3-(3,5-Diclorofenil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(4-fluorofenilsulfonil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida



10 Se sintetizó según el **Procedimiento general 38**. A una solución de (*R*)-4-fluoro-*N*-(4-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)fenilsulfonil)-*N*-(tiazol-2-il)benceno-sulfonamida (144 mg, 0,29 mmoles) en DCM anhidro (0,95 ml) a -45 °C en atmósfera de nitrógeno se le añadieron sucesivamente gota a gota DIEA (113 mg, 0,15 ml, 0,87 mmoles) seguido de anhídrido triflico (164 mg, 0,098 ml, 0,58 mmoles). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h, luego se añadió gota a gota 3-(3,5-diclorofenil)piperidina (88 mg, 0,44 mmoles) en DCM anhidro (0,5 ml). La mezcla de  
15 reacción se agitó durante la noche, se dejó que la temperatura se aumentara gradualmente hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20-100% de acetato de etilo en hexanos) proporcionando el producto (107 mg, 52%). A la piperidina se le asignó arbitrariamente la configuración (*S*). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% de TFA)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 obs = 709,5; t<sub>R</sub> = 1,66 min.

## 20 4-((S)-3-((R)-3-(3,5-Diclorofenil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-N-(4-fluorofenilsulfonil)-N-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida



25 Se sintetizó según el **Procedimiento general 39**. A una solución de 4-((*S*)-3-((*S*)-3-(3,5-diclorofenil)piperidin-1-il)-2-oxopirrolidin-1-il)-*N*-(4-fluorofenilsulfonil)-*N*-(tiazol-2-il)bencenosulfonamida (107 mg, 0,15 mmoles) en acetonitrilo seco (1,45 ml) se le añadió morfolina (26 mg, 26 µl, 0,30 mmoles) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se agitó durante 15 min, luego se eliminó el disolvente y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0,5-10% de MeOH en DCM) proporcionando el producto como un sólido blanco (60 mg, 72%). EM/CL (10%-99% de CH<sub>3</sub>CN (0,035% TF)/H<sub>2</sub>O (0,05% de TFA)), m/z: M+1 *obs* = 551,3; t<sub>R</sub> = 1,31 min. RMN de <sup>1</sup>H (400,0 MHz, DMSO) δ 7,84 - 7,77 (m, 4H), 7,43 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 3H), 2,97 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 3H), 2,33 (dd, J = 9,0, 11,0 Hz, 1H), 2,22 - 2,17 (m, 1H), 2,09 (dd, J = 9,2, 12,5 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,73 - 1,70 (m, 1H) y 1,58 - 1,44 (m, 2H).

La siguiente Tabla 3 enumera los datos analíticos para los compuestos de la Tabla 2 anterior.

**Tabla 3.**

| Comp N° | EM/CL M+1 | CL/TR min | RMN de <sup>1</sup> H (400,0 MHz, CDCl <sub>3</sub> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------|-----------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1       | 553,3     | 1,42      | δ 12,71 (s, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 4H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,44 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,57 (dd, J = 1,7, 9,8 Hz, 1H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,79 - 3,62 (m, 4H), 3,21-3,17 (m, 1H), 2,95 - 2,86 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 2H)                                                                     |
| 2       | 553       | 1,37      | δ 7,96 - 7,91 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 6,55 - 6,53 (m, 1H), 4,59 (dd, J = 2,2, 10,1 Hz, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 3,94 - 3,75 (m, 4H), 3,71 - 3,66 (m, 1H), 3,02 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,86 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,73 - 2,64 (m, 2H), 2,38 - 2,31 (m, 1H) y 2,24 - 2,14 (m, 1H) |
| 3       | 551       | 1,32      | δ 7,84 - 7,77 (m, 4H), 7,43 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 3,80 - 3,70 (m, 3H), 2,97 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 2,80 - 2,73 (m, 3H), 2,33 (dd, J = 9,0, 11,0 Hz, 1H), 2,22 - 2,17 (m, 1H), 2,09 (dd, J = 9,2, 12,5 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,73 - 1,70 (m, 1H) y 1,58 - 1,44 (m, 2H)     |
| 4       | 553       | 1,37      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 5       | 553       | 1,44      | δ 7,85 - 7,78 (m, 4H), 7,54 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 1,9, 9,9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 4H), 3,01-2,89 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,27 - 2,22 (m, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 1H)                                                     |
| 6       | 551       | 1,32      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

#### ENSAYOS PARA DETECTAR Y MEDIR LAS PROPIEDADES DE INHIBICIÓN DE NaV DEL COMPUESTO

##### **Procedimientos ópticos para ensayar las propiedades de inhibición de NaV de compuestos:**

Los compuestos de la invención son útiles como antagonistas de los canales de iones de sodio dependientes de tensión. Las propiedades antagonistas de los compuestos de ensayo se evaluaron del siguiente modo. Células que expresa el NaV de interés se colocaron en placas de microtitulación. Después de un periodo de incubación, las células se tiñeron con colorantes fluorescentes sensibles al potencial transmembrana. Los compuestos de ensayo se añadieron a la placa de microtitulación. Las células se estimularon con tanto un medio químico como eléctrico para provocar un cambio del potencial de membrana dependiente del NaV de canales sin bloquear, que se detectó y se midió con colorantes sensibles al potencial transmembrana. Los antagonistas se detectaron como una respuesta de disminución del potencial de membrana al estímulo. El ensayo de potencial de membrana óptico utilizó sensores FRET sensibles a la tensión descritos por Gonzalez y Tsien (véanse Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69(4): 1272-80, y Gonzalez, J. E. y R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4(4): 269-77) en combinación con instrumentación para medir cambios de fluorescencia tales como Voltage/Ion Probe Reader (VIPR<sup>®</sup>) (véase Gonzalez, J. E., K. Oades y col. (1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets" Drug Discov Today 4(9): 431-439).

##### Procedimiento óptico de ensayo del potencial de membrana en VIPR<sup>®</sup> con estimulación química

##### Manipulación de células y carga de colorante

24 horas antes del ensayo en VIPR, células CHO que expresan endógenamente un NaV dependiente de tensión de tipo NaV1.2 se siembran en placas de 96 pocillos recubiertas de poli-lisina a 60.000 células por pocillo. Otros subtipos se realizan de un modo análogo en una línea celular que expresa el NaV de interés.

1) En el día del ensayo, el medio se aspira y las células se lavan dos veces con 225 µl de Solución de Bath N° 2 (SB N° 2).

2) Se prepara una solución de CC2-DMPE 15 µM mezclando solución madre de cumarina 5 mM con 10% de Pluronic 127 1:1 y luego disolviendo la mezcla en el volumen apropiado de SB N° 2.

3) Después de eliminarse la Solución de Bath de las placas de 96 pocillos, las células se cargan con 80 µl de la solución de CC2-DMPE. Las placas se incuban en la oscuridad durante 30 minutos a temperatura ambiente.

4) Mientras que las células se están tiñendo con cumarina se prepara una solución de 15 µl de oxonol en SB N° 2. Además de DiSBAC<sub>2</sub>(3), esta solución debería contener ABSC1 0,75 mM y 30 µl de veratridina (preparada a partir de solución concentrada de EtOH 10 mM, Sigma N° V-5754).

5) Después de 30 minutos, CC2-DMPE se elimina y las células se lavan dos veces con 225 µl de SB N° 2. Como antes, el volumen residual debería ser 40 µl.

6) Tras la eliminación de la Solución de Bath, las células se cargan con 80 µl de solución de DiSBAC<sub>2</sub>(3), tras lo cual el compuesto de ensayo disuelto en DMSO se añade para lograr la concentración de ensayo deseada a cada pocillo de la placa de adición de fármaco y se mezclan minuciosamente. El volumen en el pocillo debería ser aproximadamente 121 µl. Entonces, las células se incuban durante 20-30 minutos.

7) Una vez se completa la incubación, las células están listas para ensayarse en VIPR® con un protocolo de reintroducción de sodio. Se añaden 120 µl de Solución de Bath N° 1 para estimular la despolarización dependiente de NaV. Se usaron 200 µl de tetracaína como control positivo antagonista para bloquear el canal de NaV.

#### Análisis de datos de VIPR®:

Los datos se analizan y se presentan como relaciones normalizadas de intensidades de emisión restadas de la referencia medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. Entonces, las intensidades de referencia se restan de cada canal de ensayo. Las intensidades de referencia se obtienen midiendo las intensidades de emisión durante los mismos periodos de tiempo a partir de pocillos de ensayo idénticamente tratados en los que no hay células. Entonces, la respuesta en función del tiempo se presenta como las relaciones obtenidas usando la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(\text{intensidad}_{460 \text{ nm}} - \text{referencia}_{460 \text{ nm}})}{(\text{intensidad}_{580 \text{ nm}} - \text{referencia}_{580 \text{ nm}})}$$

Los datos se reducen adicionalmente calculando las relaciones iniciales ( $R_i$ ) y finales ( $R_f$ ). Éstos son valores de relación promedio durante parte o todo el periodo de preestimulación, y durante puntos de muestra durante el periodo de estimulación. Entonces se calcula la respuesta al estímulo  $R = R_f/R_i$ . Para las ventanas de tiempo del análisis de reintroducción de Na<sup>+</sup>, la referencia es 2-7 s y la respuesta final se muestra a 15-24 s.

Las respuestas de control se obtienen realizando ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo) tal como tetracaína y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativos ( $N$ ) y positivos ( $P$ ) se calculan como antes. La actividad antagonista del compuesto  $A$  se define como:

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

en la que  $R$  es la respuesta a la relación del compuesto de ensayo disoluciones [mM]

Solución de Bath N° 1: NaCl 160, KCl 4,5, CaCl<sub>2</sub> 2, MgCl<sub>2</sub> 1, HEPES 10, pH 7,4 con NaOH

Solución de Bath N° 2 TMA-Cl 160, CaCl<sub>2</sub> 0,1, MgCl<sub>2</sub> 1, HEPES 10, pH 7,4 con KOH (concentración de K final - 5 mM)

CC2-DMPE: preparada como una solución madre 5 mM en DMSO y guardada a -20 °C

DiSBAC<sub>2</sub>(3): preparada como una solución concentrada 12 mM en DMSO y guardada a -20 °C

ABSC1: preparada como una solución concentrada 200 mM en H<sub>2</sub>O destilada y guardada a temperatura ambiente

Cultivo celular

- Se cultivan células CHO en DMEM (medio Eagle modificado por Dulbecco; GibcoBRL N° 10569-010) complementado con 10% de SBF (suero bovino fetal, cualificado; GibcoBRL N° 16140-071) y 1% de Pen-Strep (penicilina-estreptomicina; GibcoBRL N° 15140-122). Las células se cultivan en matraces de tapa ventilada, en 90% de humedad y 10% de CO<sub>2</sub>, al 100% de confluencia. Normalmente se fraccionan por tripsinación 1:10 ó 1:20 dependiendo de las necesidades de programación y se cultivan durante 2-3 días antes del siguiente fraccionamiento.

**Procedimiento óptico de ensayo del potencial de membrana en VIPR® con estimulación eléctrica**

- Lo siguiente es un ejemplo de cómo la actividad de inhibición de NaV1.3 se mide usando el procedimiento óptico de ensayo del potencial de membrana N° 2. Otros subtipos se realizan de un modo análogo en una línea celular que expresa el NaV de interés.

Células HEK293 que expresan establemente NaV1.3 se siembran en placas de microtitulación de 96 pocillos. Después de un periodo de incubación apropiado, las células se tiñen con los colorantes sensibles a la tensión CC2-DMPE/DiSBAC<sub>2</sub>(3) del siguiente modo.

15 **Reactivos:**

100 mg/ml de Pluronic F-127 (Sigma N° P2443), en DMSO seco

DiSBAC<sub>2</sub>(3) 10 mM (Aurora N° 00-100-010) en DMSO seco

CC2-DMPE 10 mM (Aurora N° 00-100-008) en DMSO seco

ABSC1 200 mM en H<sub>2</sub>O

- 20 Solución salina equilibrada de Hank (Hyclone N° SH30268.02) complementada con HEPES 10 mM (Gibco N° 15630-080)

**Protocolo de carga:**

- 25 **CC2-DMPE 2X = CC2-DMPE 20 µM:** CC2-DMPE 10 mM se agita en un vórtex con un volumen equivalente de 10% de Pluronic, seguido agitación en vórtex en cantidad requerida de HBSS que contiene HEPES 10 mM. Cada placa de células requerirá 5 ml de CC2-DMPE2X. 50 µl de 2X CC2-DMPE se a pocillos que contienen células lavadas, produciendo una concentración de tinción final 10 µM. Las células se tiñen durante 30 minutos en la oscuridad a TA.

- 30 **DISBAC<sub>2</sub>(3) con ABSC1 2X = DISBAC<sub>2</sub>(3) 6 µM y ABC11 mM:** La cantidad requerida de DISBAC<sub>2</sub>(3) 10 mM se añade a un tubo cónico de 50 ml y se mezcla con 1 µl de 10% de Pluronic por cada ml de solución que va a prepararse y se remueven juntas con vórtex. Entonces se añade HBSS/HEPES para preparar 2X solución. Finalmente se añade ABSC1.

La solución DiSBAC<sub>2</sub>(3) 2X puede usarse para solvatar placas de compuesto. Obsérvese que las placas de compuesto se preparan a concentración de fármaco 2X. Lavar la placa teñida de nuevo, dejar volumen residual de 50 µl. Añadir 50 ul/pocillo DiSBAC<sub>2</sub>(3) 2X peso/ABSC1. Teñir durante 30 minutos en la oscuridad a TA.

- 35 El instrumento de estimulación eléctrica y los procedimientos de uso se describen en el documento PCT/US01/21652 Procedimientos de ensayo de canales de iones, incorporado en el presente documento por referencia. El instrumento comprende un manipulador de placas de microtitulación, un sistema óptico para excitar el colorante de cumarina mientras que se registran simultáneamente las emisiones de cumarina y oxonol, un generador de formas de onda, un amplificador controlado por corriente o tensión y un dispositivo para insertar electrodos en el pocillo. Bajo el control del ordenador integrado, este instrumento pasa protocolos de estímulos eléctricos programados por el usuario a las células dentro de los pocillos de la placa de microtitulación.

**Reactivos**

Tampón de ensayo N° 1

NaCl 140 mM, KCl 4,5 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 10 mM, glucosa 10 mM, pH 7,40, 330 mOsm

Solución madre de Pluronic (1000X): 100 mg/ml de Pluronic 127 en DMSO seco

- 45 Solución madre de oxonol (3333X): DiSBAC<sub>2</sub>(3) 10 mM en DMSO seco

Solución madre de cumarina (1000X): CC2-DMPE 10 mM en DMSO seco

Solución madre de ABSC1 (400X): ABSC1 200 mM en agua

Protocolo de ensayo

Insertar o usar electrodos en cada pocillo que va a ensayarse.

Usar el amplificador controlado por corriente para administrar pulsos de ondas de estimulación durante 3 s. Se realizan dos segundos de registro de preestímulos para obtener las intensidades sin estimular. Se realizan cinco segundos de registros de postestimulación para examinar la relajación al estado de reposo.

Análisis de datos

Los datos se analizan y se presentan como relaciones normalizadas de intensidades de emisión restadas de la referencia medidas en los canales de 460 nm y 580 nm. Entonces, las intensidades de referencia se restan de cada canal de ensayo. Las intensidades de referencia se obtienen midiendo las intensidades de emisión durante los mismos periodos de tiempo a partir de pocillos de ensayo idénticamente tratados en los que no hay células. Entonces, la respuesta en función del tiempo se presenta como las relaciones obtenidas usando la siguiente fórmula:

$$R(t) = \frac{(intensidad_{460\text{ nm}} - referencia_{460\text{ nm}})}{(intensidad_{580\text{ nm}} - referencia_{580\text{ nm}})}$$

Los datos se reducen adicionalmente calculando las relaciones iniciales ( $R_i$ ) y finales ( $R_f$ ). Éstos son valores de relación promedio durante parte o todo el periodo de preestimulación, y durante puntos de muestra durante el periodo de estimulación. Entonces se calcula la respuesta al estímulo  $R = R_f/R_i$ .

Las respuestas de control se obtienen realizando ensayos en presencia de un compuesto con las propiedades deseadas (control positivo) tal como tetracaína y en ausencia de agentes farmacológicos (control negativo). Las respuestas a los controles negativos ( $N$ ) y positivos ( $P$ ) se calculan como antes. La actividad antagonista del compuesto  $A$  se define como

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100 .$$

en la que  $R$  es la relación de respuesta del compuesto de ensayo.

ENSAYOS DE ELECTROFISIOLOGÍA PARA ACTIVIDAD E INHIBICIÓN DE NaV DE COMPUESTOS DE ENSAYO

Se usó electrofisiología de la pinza de parche para evaluar la eficacia y la selectividad de los bloqueadores de los canales de sodio en neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Se aislaron neuronas de rata de los ganglios de la raíz dorsal y se mantuvieron en cultivo durante 2 a 10 días en presencia de NGF (50 ng/ml) (los medios de cultivo consistieron en NeurobasalA complementado con B27, glutamina y antibióticos). Se han identificado visualmente neuronas de pequeño diámetro (nociceptores, 8-12  $\mu\text{m}$  de diámetro) y se probaron con electrodos de vidrio de punta fina conectados a un amplificador (Axon Instruments). Se ha usado el modo de "pinza de tensión" para evaluar la  $IC_{50}$  del compuesto que contiene las células a -60 mV. Además, se ha empleado el modo de "pinza de corriente" para probar la eficacia de los compuestos en bloquear la generación de potenciales de acción en respuesta a inyecciones de corriente. Los resultados de estos experimentos han contribuido a la definición del perfil de eficacia de los compuestos.

Ensayo de PINZA DE TENSIÓN en neuronas DRG

Se registraron corrientes de sodio resistentes a TTX a partir de somas de DRG usando la variación de células completas de la técnica de la pinza de parche. Los registros se hicieron a temperatura ambiente ( $\sim 22^\circ\text{C}$ ) con electrodos de vidrio de borosilicato de paredes gruesas (WPI; resistencia 3-4  $\text{M}\Omega$ ) usando un amplificador Axopatch 200B (Axon Instruments). Después de establecerse la configuración de células completas se dejaron aproximadamente 15 minutos para que la solución de la pipeta se equilibrara dentro de la célula antes de empezar el registro. Las corrientes se filtraron con paso bajo entre 2-5 kHz y se mostraron digitalmente a 10 kHz. La resistencia en serie se compensó al 60-70% y se monitorizó continuamente durante todo el experimento. El potencial de unión líquida (-7 mV) entre la solución de la pipeta intracelular y la solución de registro externa no se representó en los análisis de datos. Las disoluciones de ensayo se aplicaron a las células con un sistema de perfusión rápida accionada por gravedad (SF-77; Warner Instruments).

Las relaciones de dosis-respuesta se determinaron en el modo de pinza de tensión despolarizando repetidamente la célula del potencial de mantenimiento específico del experimento a un potencial de ensayo de +10 mV una vez cada 60 segundos. Los efectos del bloqueo se llevaron a la meseta antes de proceder con la siguiente concentración de ensayo.

Soluciones

Solución intracelular (en mM): Cs-F (130), NaCl (10),  $\text{MgCl}_2$  (1), EGTA (1,5),  $\text{CaCl}_2$  (0,1), HEPES (10), glucosa (2),



pH = 7,42, 290 mOsm.

Solución extracelular (en mM): NaCl (138), CaCl<sub>2</sub> (1,26), KCl (5,33), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (0,44), MgCl<sub>2</sub> (0,5), MgSO<sub>4</sub> (0,41), NaHCO<sub>3</sub> (4), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0,3), glucosa (5,6), HEPES (10), CdCl<sub>2</sub> (0,4), NiCl<sub>2</sub> (0,1), TTX ( $0,25 \times 10^{-3}$ ).

**Ensayo de PINZA DE TENSIÓN para la actividad de inhibición de canales de NaV de compuestos**

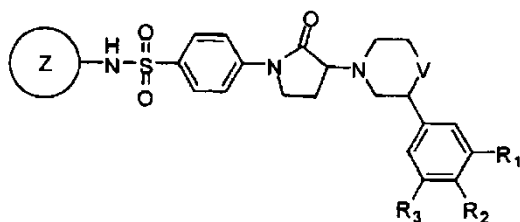
- 5 Se sujetaron células con pinzas de corriente en la configuración de célula completa con un amplificador Multiplamp 700A (Axon Inst). Se cargaron pipetas de borosilicato (4-5 Mohm) con (en mM): K-gluconato 150, NaCl 10, EGTA 0,1, HEPES 10, MgCl<sub>2</sub> 2, (tamponado a pH 7,34 con KOH). Las células se bañaron (en mM): NaCl 140, KCl 3, MgCl<sub>2</sub> 1, CaCl<sub>2</sub> 1 y HEPES 10). El potencial de la pipeta se puso a cero antes de la formación del sellado; los potenciales de unión líquida no se corrigieron durante la adquisición. Los registros se hicieron a temperatura ambiente.
- 10 Los compuestos ejemplificados de la Tabla 2 en el presente documento son activos contra uno o más canales de sodio como se mide usando los ensayos descritos anteriormente en el presente documento como se presenta en la Tabla 4.

**Tabla 4.**

| Agrupaciones de Cl <sub>50</sub> /CE <sub>50</sub> +++ <= 2,0 < ++ <= 5,0 <+ |                            |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Comp N°                                                                      | Cl <sub>50</sub> agrupadas |
| 1                                                                            | +++                        |
| 2                                                                            | +++                        |
| 3                                                                            | +++                        |
| 4                                                                            | +++                        |
| 5                                                                            | +++                        |
| 6                                                                            | +++                        |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

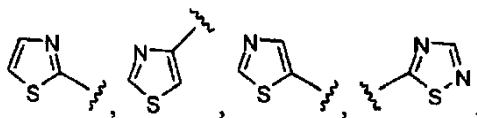
5 en la que, independientemente para cada aparición:

el anillo Z es un tiazol o tiadiazol opcionalmente sustituido con 0-2 apariciones de R;

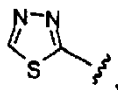
V es CH<sub>2</sub>, NH, O o S; y

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, cicloalifático C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, COOH, COO(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Z es



o

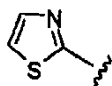


o en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o CF<sub>3</sub>.

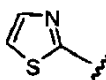
15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que V es CH<sub>2</sub> u O.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> son halógeno, o en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H o Cl.

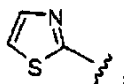
5. El compuesto de la reivindicación I, en el que Z es



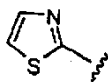
20 y V es CH<sub>2</sub>, o  
en el que Z es



y V es O, o en el que Z es

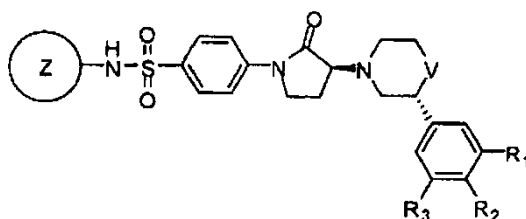


y  $R_1$  y  $R_3$  son Cl, o  
en el que Z es



5 y  $R_1$  y  $R_2$  son Cl.

6. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ia:



**Ia**

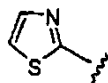
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,  
en la que, independientemente para cada aparición:

10 el anillo Z es un tiazol o tiadiazol opcionalmente sustituido con 0-2 apariciones de R;

V es  $\text{CH}_2$ , NH, O o S; y

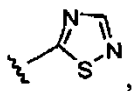
R,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , arilo, cicloalifático  $\text{C}_3\text{-C}_8$ , halógeno, CN,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$ , OH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{alifático } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{N}(\text{alifático } \text{C}_1\text{-C}_6)_2$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}(\text{alifático } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{O}(\text{alifático } \text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $\text{CHF}_2$  o  $\text{CH}_2\text{F}$ .

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que Z es



15

o



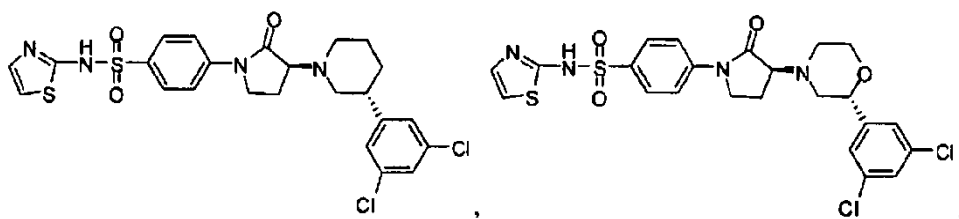
o

en el que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son hidrógeno, alifático  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , halógeno o  $\text{CF}_3$ .

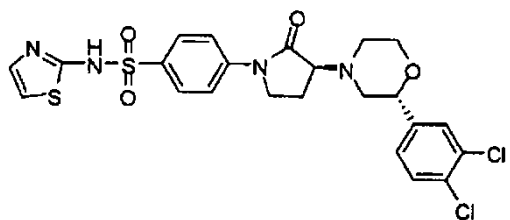
20 8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que V es  $\text{CH}_2$  u O.

9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que al menos dos de  $R_1$ ,  $R_2$  o  $R_3$  son halógeno, o en el que  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son H o Cl.

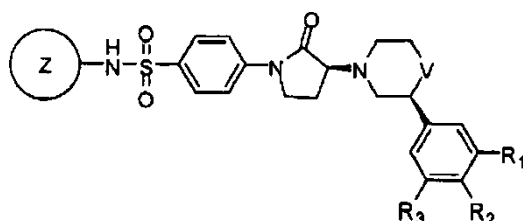
10. El compuesto de la reivindicación 6 seleccionado del grupo constituido por



y



11. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ib:



**Ib**

5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

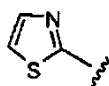
en la que, independientemente para cada aparición:

el anillo Z es un tiazol o tiadiazol opcionalmente sustituido con 0-2 apariciones de R;

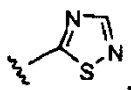
V es CH<sub>2</sub>, NH, O o S; y

10 R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, arilo, cicloalifático C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, halógeno, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alifático C-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub>, COOH, COO(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), O(alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), CHF<sub>2</sub> o CH<sub>2</sub>F.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que Z es



o



15

o

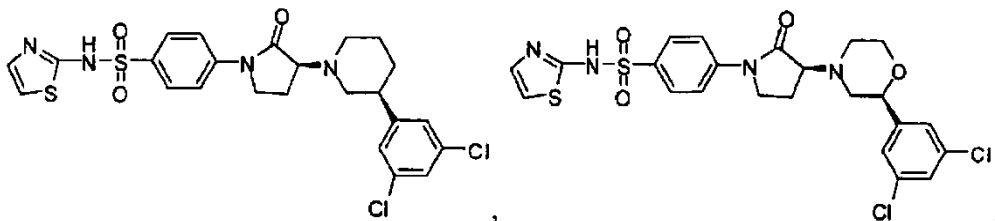
en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno, alifático C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno o CF<sub>3</sub>.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en el que V es CH<sub>2</sub> u O.

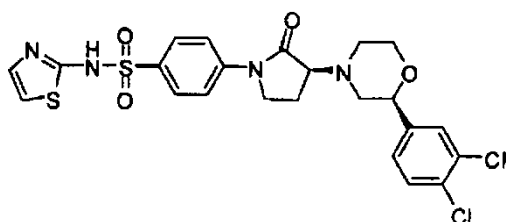
14. El compuesto de la reivindicación 11, en el que al menos dos de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> o R<sub>3</sub> son halógeno, o en el que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H o Cl.

20

15. El compuesto de la reivindicación 11 seleccionado del grupo constituido por



y



5 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto según la reivindicación 1 o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto para tratar o reducir la gravedad en un sujeto de dolor agudo, crónico, neuropático o inflamatorio, artritis, migraña, cefaleas en brotes, neuralgia del trigémimo, neuralgia herpética, neuralgias generales, epilepsia o afecciones de epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos tales como ansiedad y depresión, trastorno bipolar, miotonía, arritmia, trastornos del movimiento, trastornos neuroendocrinos, ataxia, esclerosis múltiple, colon irritable, incontinencia, dolor visceral, dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor radicular, ciática, dolor de espalda, dolor de cabeza o cuello, dolor grave o resistente al tratamiento, dolor nociceptivo, dolor intercurrente, dolor posquirúrgico, dolor por cáncer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, lesión cerebral traumática, esclerosis lateral amiotrófica, angina inducida por estrés o ejercicio, palpitaciones, hipertensión, migraña, o motilidad gastrointestinal anormal, o dolor por cáncer de fémur; dolor de huesos crónico no maligno; artritis reumatoide; osteoartritis; estenosis espinal; lumbago neuropático; lumbago neuropático; síndrome de dolor miofascial; fibromialgia; dolor de la articulación temporomandibular; dolor visceral crónico que incluye dolor abdominal; pancreático; por IBS; dolor crónico y agudo por cefalea; migraña; cefalea tensional que incluye cefaleas en brotes; dolor neuropático crónico y agudo que incluye neuralgia posherpética; neuropatía diabética; neuropatía asociada al VIH; neuralgia del trigémimo; neuropatía de Charcot-Marie-Tooth; neuropatías sensitivas hereditarias; lesión de nervios periféricos; neuromas dolorosos; descargas proximales y distales ectópicas; radiculopatía; dolor neuropático inducido por quimioterapia; dolor neuropático inducido por radioterapia; dolor posmastectomía; dolor central; dolor por lesión de la médula espinal; dolor posaccidente cerebrovascular; dolor talámico; síndrome de dolor regional complejo; dolor fantasma; dolor resistente al tratamiento; dolor agudo, dolor posoperatorio agudo; dolor musculoesquelético agudo; dolor de articulaciones; lumbago mecánico; dolor de cuello; tendinitis; dolor por lesión/ejercicio; dolor agudo visceral que incluye dolor abdominal; pielonefritis; apendicitis; colecistitis; obstrucción intestinal; hernias; etc.; dolor de pecho que incluye dolor cardíaco; dolor pélvico, dolor por cólico nefrítico, dolor obstétrico agudo que incluye dolores del parto; dolor por cesárea; dolor agudo inflamatorio, por quemadura y por traumatismo; dolor intermitente agudo que incluye endometriosis; dolor agudo por herpes zóster; anemia de células falciformes; pancreatitis aguda; dolor intercurrente; dolor bucofacial que incluye dolor por sinusitis, dolor dental; dolor por esclerosis múltiple (EM); dolor en depresión; dolor por lepra; dolor por enfermedad de Behcet; adiposis dolorosa; dolor flebítico; dolor por Guillain-Barre; piernas dolorosas y dedos del pie en movimiento; síndrome de Haglund; dolor por eritromelalgia; dolor por enfermedad de Fabry; enfermedad de la vejiga y urogenital que incluye incontinencia urinaria; vejiga hiperactiva; síndrome de la vejiga dolorosa; cistitis intersticial (CI); o prostatitis; síndrome de dolor regional complejo (SDRC), tipo I y tipo II; o dolor inducido por angina.