

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 541**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/64** (2006.01)

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2011 E 11746621 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2593433**

54 Título: **N-sulfonilbenzamidias como inhibidores de canales de sodio dependientes de voltaje**

30 Prioridad:

**31.05.2011 US 201161491540 P**

**12.07.2010 US 363421 P**

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

**13.01.2015**

73 Titular/es:

**PFIZER LIMITED (100.0%)  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB**

72 Inventor/es:

**BELL, ANDREW SIMON;  
BROWN, ALAN DANIEL;  
LEWTHWAITE, RUSSELL ANDREW;  
PEREZ PACHECO, MANUEL;  
RAWSON, DAVID JAMES;  
STORER, ROBERT IAN y  
SWAIN, NIGEL ALAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 526 541 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

N-sulfonilbenzamidias como inhibidores de canales de sodio dependientes de voltaje

La invención se refiere a derivados de sulfonamida, a su uso en medicina, a composiciones que los contienen, a procesos para su preparación y a intermedios usados en dichos procesos.

5 Los canales de sodio dependientes de voltaje se encuentran en todas las células excitables, incluyendo los miocitos del músculo y las neuronas del sistema nervioso central y periférico. En células neuronales, los canales de sodio son responsables principalmente de generar la elevación del potencial de acción. De este modo, los canales de sodio son esenciales para la iniciación y propagación de señales eléctricas en el sistema nervioso. La función propia y adecuada de los canales de sodio es por lo tanto necesaria para la función normal de la neurona. En consecuencia,  
10 se cree que la función aberrante del canal de sodio subyace a una serie de trastornos médicos (véase Hubner CA, Jentsch TJ, Hum. Mol. Genet., 11(20): 2435-45 (2002) para una revisión general a los trastornos hereditarios de los canales iónicos) incluyendo la epilepsia (Yogeeswari y col., Curr. Drug Targets, 5(7): 589-602 (2004)), arritmia (Noble D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(9): 5755-6 (2002)) miotonía (Cannon, SC, Kidney Int. 57(3): 772-9 (2000)), y dolor (Wood, JN y col., J. Neurobiol., 61(1): 55-71 (2004)).

15 Actualmente existen al menos nueve miembros conocidos de la familia de las subunidades alfa de canales de sodio dependientes de voltaje (CSDV). Los nombres para esta familia incluyen SCN<sub>x</sub>, SCN<sub>Ax</sub>, y Na<sub>v</sub><sub>x.x</sub>. La familia de CSDV se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias Na<sub>v</sub><sub>1.x</sub> (todos menos SCN6A) y Na<sub>v</sub><sub>2.x</sub> (SCN6A). La subfamilia de Na<sub>v</sub><sub>1.x</sub> puede subdividirse funcionalmente en dos grupos, aquellos que son sensibles al bloqueo por tetrodoxina (sensibles a TTX o a s-TTX) y aquellos que son resistentes al bloqueo por tetrodoxina (resistentes a TTX  
20 o a r-TTX).

El CSDV Na<sub>v</sub><sub>1.7</sub> (PN1, SCN9A) es sensible al bloqueo por tetrodoxina y se expresa preferentemente en neuronas periféricas simpáticas y sensoriales. El gen SCN9A se ha clonado a partir de una serie de especies, incluyendo seres humanos, rata, y conejo y muestra ~90 % de identidad de aminoácidos entre los genes de humano y de rata (Toledo-Aral y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(4): 1527-1532 (1997)).

25 Un número en aumento de pruebas sugieren que Na<sub>v</sub><sub>1.7</sub> puede jugar un papel clave en varios estados de dolor, incluyendo dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La eliminación del gen SNC9A en neuronas nociceptivas de ratones condujo a una reducción en los umbrales de dolor mecánico y térmico y a la reducción o eliminación de respuestas inflamatorias dolorosas (Nassar y col., Proc Natl Acad Sci USA, 101 (34): 12706-11 (2004)). En seres humanos, se ha mostrado que la proteína Na<sub>v</sub><sub>1.7</sub> se acumula en neuromas, de manera particular en neuromas dolorosos (Kretschmer y col., Acta. Neurochir. (Viena), 144(8): 803-10 (2002)). Las mutaciones de ganancia de función de Na<sub>v</sub><sub>1.7</sub>, tanto familiares como esporádicas, se han relacionado con eritemalgia primaria, una enfermedad  
30 caracterizada por dolor ardiente e inflamación de las extremidades (Yang y col., J. Med. Genet., 41(3): 171-4 (2004)), y el trastorno de dolor paroxístico extremo (Waxman, SG Neurology. 7;69(6): 505-7 (2007)). En congruencia con esta observación está el informe de que los bloqueantes no selectivos de los canales de sodio lidocaína y mexiletina pueden proporcionar alivio sintomático en casos de eritemalgia familiar (Legroux-Crepel y col., Ann. Dermatol Venereol., 130: 429-433) y la carbamazepina es efectiva en la reducción del número y gravedad de ataques en la EDPE (Fertleman y col, Neuron.; 52(5):767-74 (2006)). Se encuentran evidencias adicionales del papel de Na<sub>v</sub><sub>1.7</sub> en las mutaciones de fenotipo de pérdida de función del gen SCN9A. Cox y colaboradores (Nature, 444(7121):894-8 (2006)) fueron los primeros en notificar una asociación entre las mutaciones de pérdida de función de SNC9A y la  
35 indiferencia congénita al dolor (ICD), un trastorno raro autosómico recesivo caracterizado por una completa indiferencia o insensibilidad a estímulos dolorosos. Estudios posteriores han revelado una serie de distintas mutaciones que dan como resultado una pérdida de función del gen SCN9A y el fenotipo CIP (Goldberg y col, Clin Genet.; 71(4): 311-9 (2007), Ahmad y col., Hum Mol Genet. 1;16(17): 2114-21 (2007)).

45 Los inhibidores de Na<sub>v</sub><sub>1.7</sub> son por lo tanto potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, particularmente dolor, incluyendo: dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático, dolor inflamatorio; dolor visceral; dolor nociceptivo incluyendo dolor postquirúrgico; y tipos de dolor mixtos que implican a las vísceras, tracto gastrointestinal, estructuras craneales, sistema musculoesquelético, columna, sistema urogenital, sistema cardiovascular y SNC, incluyendo dolor del cáncer, dolor de espalda y orofacial.

Se conocen determinados inhibidores de canales de sodio dependientes de voltaje útiles en el tratamiento del dolor.  
50 Por lo tanto el documento WO-A- 2005/013914 desvela derivados de heteroarilamino sulfonilfenilo, el documento WO-A-2008/118758 aril sulfonamidias y el documento WO-A-2009/012242 N-tiazolil bencenosulfonamidias.

Existe, sin embargo, una necesidad continua para proporcionar nuevos inhibidores de Na<sub>v</sub><sub>1.7</sub> que sean buenos candidatos a fármacos.

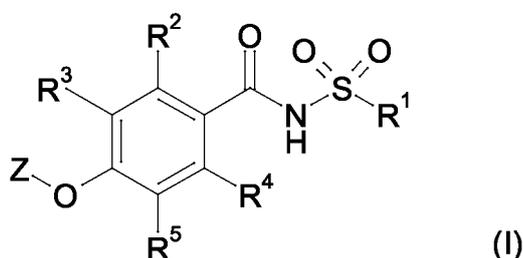
55 Preferentemente, los compuestos son inhibidores selectivos del canal Na<sub>v</sub><sub>1.7</sub>. Es decir, los compuestos preferidos muestran una afinidad para el canal Na<sub>v</sub><sub>1.7</sub> sobre otros canales Na<sub>v</sub>. En particular, deben mostrar una afinidad por el canal Na<sub>v</sub><sub>1.7</sub> que es mayor que su afinidad por los canales Na<sub>v</sub><sub>1.5</sub>. De manera ventajosa, los compuestos deben mostrar poca o ninguna afinidad por el canal Na<sub>v</sub><sub>1.5</sub>.

La selectividad para el canal  $\text{Na}_v1.7$  sobre el  $\text{Na}_v1.5$  puede conducir potencialmente a una o más mejoras en el perfil de efectos secundarios. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría, se cree que dicha selectividad reduce cualquier efecto secundario cardiovascular que pueda asociarse con la afinidad por el canal  $\text{Na}_v1.5$ . Preferentemente, los compuestos demuestran una selectividad de 10 veces, más preferentemente 30 veces, lo más preferentemente 100 veces, para el canal  $\text{Na}_v1.7$  cuando se compara con su selectividad por el canal  $\text{Na}_v1.5$  a la vez que mantienen una buena potencia por el canal  $\text{Na}_v1.7$ .

Además, los compuestos preferidos deben tener una o más de las siguientes propiedades: absorberse bien por el tracto gastrointestinal; ser metabólicamente estables; tener un buen perfil metabólico, en particular con respecto a la citotoxicidad o alergenicidad de cualquier metabolito formado; o poseer propiedades farmacocinéticas favorables a la vez que aún retienen su perfil de actividad como inhibidores del canal  $\text{Na}_v1.7$ . Estos deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Los fármacos candidatos ideales deben existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulada.

Ahora hemos descubierto nuevos inhibidores de  $\text{Na}_v1.7$  de sulfonamida.

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se proporciona un compuesto de fórmula (I),



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z es un grupo seleccionado entre naftilo, fenilo y  $\text{Het}_1$ , estando dicho grupo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados entre  $\text{Y}^1$  e  $\text{Y}^2$ ;

$\text{Y}^1$  e  $\text{Y}^2$  se seleccionan independientemente entre F; Cl; CN; alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido con cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) o uno a tres F; cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido con uno a tres F;  $\text{NR}^7\text{R}^8$ ; alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres  $\text{R}^9$ ; cicloalquiloxi ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ); fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres  $\text{R}^{10}$ ;  $\text{Het}_2$  y  $\text{Het}_3$ ; en la que cicloalquiloxi ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) puede estar opcionalmente condensado a un anillo fenilo o puede estar sustituido independientemente con uno a tres  $\text{R}^{10}$ ;

$\text{R}^1$  es alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres F;

$\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  son independientemente H, F, Cl o  $-\text{OCH}_3$ ;

$\text{R}^5$  es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, Cl, F y  $\text{R}^6$ ; o  $\text{Het}_3$ ;

$\text{R}^6$  es un grupo seleccionado entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), en la que cada grupo está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a cinco F;

$\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  son independientemente H; alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres  $\text{R}^{11}$ ; cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ); o  $\text{Het}_2$  "unido a C"; en la que cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) puede estar opcionalmente condensado a un anillo fenilo o puede estar independientemente sustituido con uno a tres  $\text{R}^{10}$ ; o

$\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado, puenteado de 7 a 9 miembros;

$\text{R}^9$  es F; alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido con uno a tres F;  $\text{Het}_1$ ; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres  $\text{R}^6$ ;

$\text{R}^{10}$  es F, Cl o  $\text{R}^6$ ;

$\text{R}^{11}$  es F; alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), opcionalmente sustituido con uno a tres F;  $\text{Het}_1$  "unido a C"; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres  $\text{R}^6$ ;

$\text{Het}_1$  es un heteroarilo de 6, 9 o 10 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno;

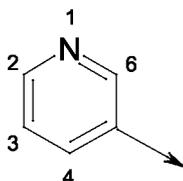
$\text{Het}_2$  es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 8 miembros que comprende uno o dos miembros en el anillo seleccionados entre  $-\text{NR}^{12}-$  y  $-\text{O}-$ , estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), alquiloxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )-alquileno ( $\text{C}_0\text{-C}_4$ ) y cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ );

$\text{Het}_3$  es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CN y  $\text{R}^6$ ; y

$\text{R}^{12}$  es H, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ), en la que alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_8$ ) están opcionalmente sustituidos con uno a tres F; o, cuando  $\text{Het}_2$  está "unido a N", está ausente.

A continuación se describen varias realizaciones (E) del primer aspecto de la invención, donde, por comodidad, E1 es idéntica a la misma.

- E1 Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 E2 Un compuesto de acuerdo con E1, en el que Z es fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.
- E3 Un compuesto de acuerdo con E1 o E2, en el que Z es fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.
- 10 E4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E3, en el que Z es fenilo sustituido en posición para con Y<sup>2</sup>.
- E5 Un compuesto de acuerdo con E1, en el que Z es un heteroarilo de 6 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.
- 15 E6 Un compuesto de acuerdo con E1 o E5, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.
- E7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1, E5 o E6, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.
- 20 E8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 o E5 a E7, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>, y en el que dicho piridilo está orientado como se indica a continuación:



- E9 Un compuesto de acuerdo con E8, en el que dicho piridilo está 2-sustituido o, cuando está disustituido, 2 y 3-sustituido.
- E10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E9, en el que R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>).
- 25 E11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E10, en el que R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>).
- E12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E11, en el que R<sup>1</sup> es metilo o ciclopropilo.
- E13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E12, en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o F.
- E14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E13, en el que R<sup>2</sup> es H o F; y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son ambos H.
- 30 E15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E14, en el que R<sup>5</sup> es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, Cl, F y R<sup>6</sup>; o (ii) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CN y R<sup>6</sup>.
- 35 E16 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E15, en el que R<sup>5</sup> es (i) fenilo opcionalmente sustituido con CN, Cl, F o R<sup>6</sup>; o (ii) un heteroarilo seleccionado entre pirazolilo, piridilo o pirimidinilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido, si la valencia lo permite, con uno a cinco F.
- E17 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E16, en el que R<sup>6</sup> es un grupo seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquiloxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en la que cada grupo está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a cinco F.
- 40 E18 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E17, en el que R<sup>6</sup> es un grupo seleccionado entre CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> u -OCF<sub>3</sub>.
- E19 Un compuesto de acuerdo con E1 seleccionado entre:

4-((4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida;  
 4-(((6-isobutoxipiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida;  
 Ejemplos 3 a 94; y  
 4-((4-cloro-3-etilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)-3-(1H-pirazol-5-il)benzamida;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los grupos alquilo, alquileo y alcoxi, que contienen el número necesario de átomos de carbono, pueden estar sin ramificar o ramificados. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de alquileo incluyen metileno, 1, 1-etileno, 1, 2-etileno, 1, 1-propileno, 1, 2-propileno, 1, 3-propileno y 2, 2-propileno.

Ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Halo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "unido a C" usada en las definiciones de la fórmula (I) significa que el grupo en cuestión está unido a través de un carbono del anillo. La expresión "unido a N" usada en las definiciones de la fórmula (I) significa que el grupo en cuestión está unido a través de un nitrógeno del anillo.

Ejemplos específicos de heteroarilo de 5 o 6 miembros usados en las definiciones de la fórmula (I) incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Excepto como se ha definido de forma expresa anteriormente, cuando dichos heteroarilos están sustituidos, el sustituyente puede encontrarse en un carbono del anillo (en todos los casos) o un nitrógeno del anillo con la valencia apropiada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono).

Ejemplos específicos de heteroarilo de 9 o 10 miembros usados en las definiciones de la fórmula (I) incluyen indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, pirrolo[3,2-c]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo, imidazo[4,5-b]piridilo, imidazo[4,5-c]piridilo, pirazolo[4,3-d]piridilo, pirazolo[4,3-c]piridilo, pirazolo[3,4-c]piridilo, pirazolo[3,4-b]piridilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pirido[3,4-b]pirazinilo. Excepto como se ha definido de forma expresa anteriormente, cuando dichos heteroarilos están sustituidos, el sustituyente puede encontrarse en un carbono del anillo (en todos los casos) o un nitrógeno del anillo con la valencia apropiada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono).

Ejemplos específicos de Het<sub>1</sub> incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, oxazepanilo y diazepinilo.

En lo sucesivo en el presente documento, todas las referencias a compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) o sales, solvatos o complejos multi-componente farmacéuticamente aceptables de los mismos, o solvatos o complejos multicomponente farmacéuticamente aceptables de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I), como se analiza en más detalle a continuación.

Los compuestos preferidos de la invención son compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato ácido/fosfato diácido, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicálcicas.

El experto apreciará que las sales que se han mencionado anteriormente incluyen en las que el contraión es ópticamente activo, por ejemplo d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo dl-tartrato o dl-arginina.

Para una revisión acerca de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante uno o más de

tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseada;
- (ii) eliminando un grupo protector inestable de ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) usando el ácido o base deseada; o
- (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otro por reacción con un ácido o base apropiada, o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se realizan normalmente en solución. La sal resultante puede retirarse por precipitación y recogerse por filtración, o puede recuperarse por evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante varía de completamente ionizada o casi no ionizada.

- 10 Los compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de disolventes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetona y d<sub>6</sub>-DMSO.

- 20 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es el que define hidratos de sitio aislado, hidratos de canal o hidratos coordinados con ión metálico, véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids, de K.R. Morris (Ed. H.G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante moléculas orgánicas intermedias. En hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales reticulados en los que están cercanas a otras moléculas de agua. En hidratos coordinados con ión metálico, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

- 25 Cuando el disolvente o el agua están estrechamente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están débilmente unidos, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

- 30 Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de gran rango a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente, dichos materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, tiene lugar un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, normalmente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos.
- 35 Dichos materiales cuando se calientan suficientemente también presentarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, normalmente de primer orden ("punto de fusión").

- 40 También se incluyen dentro del alcance de la invención complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) de compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que el fármaco y al menos un componente distinto están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco/huésped) y co-cristales. Los últimos se definen normalmente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen conjuntamente a través de interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales pueden prepararse mediante cristalización por fusión, por recristalización en disolventes, o moliendo físicamente los componentes juntos (véase Chem Commun, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004) . Para una revisión general de complejos multicomponente, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblan (agosto de 1975).
- 45

- 50 Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (en fusión o solución). El mesomorfismo que surge como el resultado de un cambio en la temperatura se describe como "termotrópico", y el resultante de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como "liotrópico". Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como "anfífilos" y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como -COO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>, -COO<sup>-</sup>K<sup>+</sup> o -SO<sub>3</sub><sup>-</sup>-Na<sup>+</sup>) o no iónico (tal como -N<sup>+</sup>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4<sup>a</sup> edición (Edward Arnold, 1970).

- 55 También se desvelan profármacos de los compuestos de la invención. Por lo tanto, ciertos derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en los compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan como "profármacos". Puede encontrarse

información adicional sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

5 Por ejemplo, los profármacos pueden producirse reemplazando las funcionalidades apropiadas presentes en un compuesto de fórmula (I) con ciertos restos conocidos por los expertos en la técnica como "profármacos" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" de H Bundgaard (Elsevier, 1985).

10 Ejemplos de profármacos incluyen profármacos de fosfato, tales como profármacos de fosfato diácido o dialquilo (por ejemplo, di-terc-butilo). Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias que se han mencionado anteriormente.

También se desvelan metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo (Ph), un derivado de fenol del mismo (-Ph > -PhOH);

15 Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Se incluyen dentro del alcance de la invención todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención y mezclas de uno o más de los mismos.

Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alto rendimiento quiral (HPLC).

20 Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol, o, en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido, tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccional y uno o ambos de los diaestereoisómeros pueden convertirse en el enantiómero o enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto.

25 Los compuestos quirales de la invención (y precursores quirales de los mismos) pueden obtenerse de forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, normalmente HPLC, sobre una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, normalmente heptano o hexano, que contiene del 0 al 50% en volumen de isopropanol, normalmente del 2% al 20%, y del 0 al 5% en volumen de una alquilamina, normalmente dietilamina al 0,1%. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida.

30 Las mezclas de estereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica; véase, por ejemplo, "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, Nueva York, 1994).

35 El alcance de la invención incluye todas las formas cristalinas de los compuestos de la invención, incluyendo racematos y mezclas racémicas (conglomerados) de los mismos. Los conglomerados estereoisoméricos también pueden separarse mediante las técnicas convencionales que se han descrito en el presente documento justo anteriormente.

El alcance de la invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos farmacéuticamente aceptables de la invención en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

40 Ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tales como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tales como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tales como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

45 Ciertos compuestos marcados con isótopos de la invención, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos radioactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este fin en vista de su fácil incorporación y fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados, tal como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación y, por lo tanto, puede preferirse en algunas  
50 circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , pueden ser útiles en estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación de los receptores del sustrato.

55 Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse en general mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones que se acompañan usando un reactivo marcado con isótopos apropiado en lugar del

reactivo no marcado que se ha empleado previamente.

5 También dentro del alcance de la invención se encuentran compuestos intermedios como se define en lo sucesivo en el presente documento, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos, y todos los solvatos y complejos de sales de los mismos como se ha definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I). La invención incluye todos los polimorfos de las especies que se han mencionado anteriormente y formas cristalinas de los mismas.

10 Al preparar un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, un experto en la técnica puede seleccionar habitualmente la forma del intermedio que proporcione la mejora combinación de características para este fin. Dichas características incluyen el punto de fusión, la solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto puede purificarse en aislamiento.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica para la preparación de compuestos de estructura análoga. En particular, los compuestos de la invención pueden prepararse mediante los procedimientos descritos por referencia a los Esquemas que se indican a continuación, o mediante los procedimientos específicos descritos en los Ejemplos, o mediante procedimientos similares a cualquiera.

15 El experto apreciará que las condiciones experimentales expuestas en los esquemas que se indican a continuación son ilustrativas de las condiciones adecuadas para realizar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseable variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de fórmula (I). Se apreciará adicionalmente que puede ser necesario o deseable realizar las transformaciones en un orden diferente del descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención.

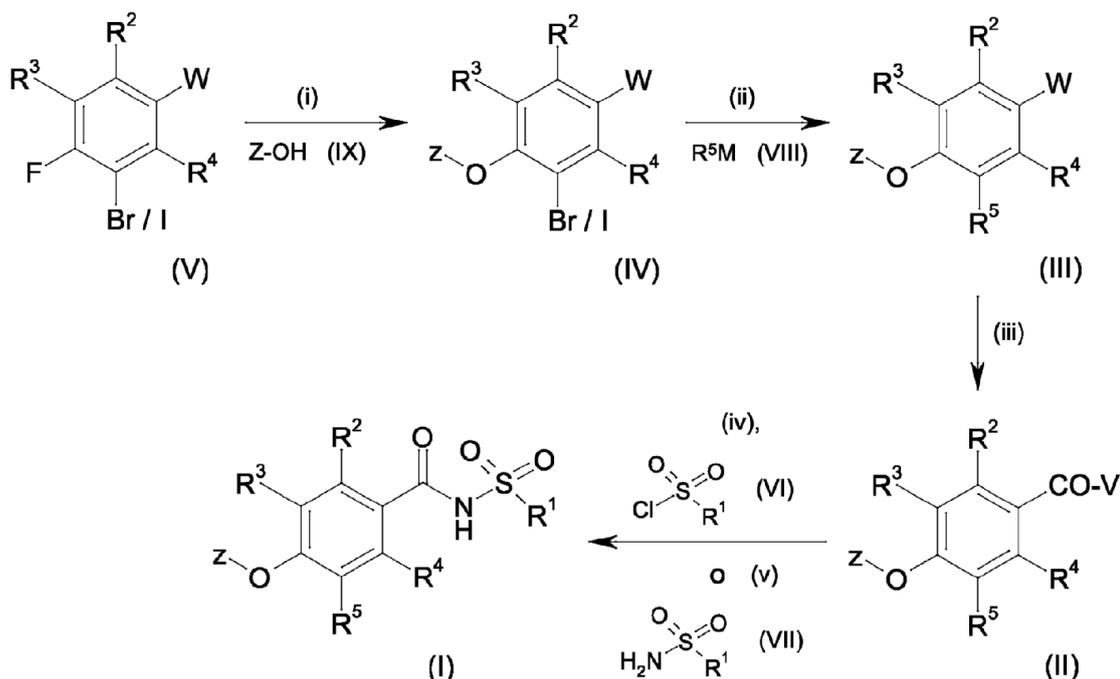
20 Además, el experto apreciará que puede ser necesario o deseable en cualquier fase en la síntesis de compuestos de la invención proteger uno o más grupos sensibles, para impedir reacciones secundarias no deseadas. En particular, puede ser necesario o deseable proteger los grupos amino o ácido carboxílico. Los grupos protectores usados en la preparación de los compuestos de la invención pueden usarse de manera convencional. Véanse, por ejemplo, los descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley and Sons, 1999), en particular los capítulos 7 ("Protection for the Amino Group") y 5 ("Protection for the Carboxyl Group"), que también describe procedimientos para la eliminación de dichos grupos.

30 En los siguientes procedimientos generales, Z es  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han definido anteriormente para un derivado de fórmula (I), a menos que se indique otra cosa. Pg es un grupo protector éster del ácido carboxílico adecuado terc-butilo, metilo, etilo o toliilo. W es  $-CO_2Pg$  o CN. M es un grupo de metal o boro opcionalmente sustituido/ligado adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado, tal como trialquilestannano, dihidroxiborano, dialcoxiborano o halocinc. -V es OH o  $NH_2$ .

Cuando se dan las relaciones de disolventes, las relaciones son en volumen.

35 De acuerdo con un primer proceso, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante el proceso ilustrado en el Esquema 1.

## Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula (II) ( $-V = NH_2$ ) de acuerdo con la etapa de reacción (iv) mediante el desplazamiento de un cloruro de sulfonilo de fórmula (VI) en condiciones de reacción básicas. Las condiciones típicas comprenden hexametildisilazano de litio en THF a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ .

Como alternativa compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (II) ( $-V = OH$ ) de acuerdo con la etapa de reacción (v) mediante la activación del grupo ácido con reactivos tales como cloruro de oxalilo, carbonil di-imidazol (CDI), un agente de acoplamiento peptídico basado en uronio, anhídrido propilfosfónico o un reactivo de carbodiimida seguido de desplazamiento con una sulfonamida adecuada de fórmula (VII) en presencia de una base nucleófila, tal como 4-dimetilaminopiridina. Las condiciones típicas comprenden N,N-dimetilaminopropil- $N^1$ -etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en DCM con metanosulfonamida.

Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por hidrólisis del grupo funcional nitrilo en compuestos de fórmula (III,  $W = \text{nitrilo}$ ) mediante procedimientos ácidos o básicos de acuerdo con la etapa (iii). Las condiciones preferidas con carbonato potásico en peróxido ácido acuoso al 30% y DMSO.

Los compuestos de fórmula (II) también pueden prepararse por hidrólisis del grupo funcional éster en compuestos de fórmula (III,  $W = -CO_2Pg$ ) en condiciones básicas o ácidas de acuerdo con la etapa (iii). Las condiciones preferidas son hidróxido de litio en MeOH a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) mediante acoplamiento catalizado por paladio de un compuesto de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa (ii). De forma conveniente, el acoplamiento se realiza con un ácido o éster borónico de fórmula (VIII). La reacción de acoplamiento puede realizarse con diversos catalizadores de paladio tales como acetato de paladio y tetraquitrifenilfosfina paladio (0) en diversos disolventes, tales como 1,4-dioxano, etanol, tolueno y dimetoxietano, y en presencia de bases tales como sodio y carbonato potásico, fluoruro de cesio y fosfato potásico. La temperatura de la reacción puede estar entre temperatura ambiente y  $120\text{ }^\circ\text{C}$ . Preferiblemente, el acoplamiento se realiza con un ácido o éster borónico de fórmula (VIII) en presencia de tetraquitrifenilfosfina paladio (0) y carbonato sódico en 1,4-dioxano y agua, y a  $100\text{ }^\circ\text{C}$ .

Los compuestos de fórmula (IV) pueden fabricarse a partir de compuestos de fórmula (V) mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila ( $S_NAr$ ) usando un alcohol de fórmula (IX) y una base de acuerdo con la etapa (i). De forma conveniente, la reacción se realiza en presencia de un disolvente. Las condiciones de reacción adecuadas incluyen carbonato potásico en DMF o DMSO, hidruro sódico en NMP o DMF, hidróxido sódico o hidróxido potásico en 1,4-dioxano y agua o DMSO o terc-butóxido potásico en THF de temperatura ambiente a  $150\text{ }^\circ\text{C}$ . Las condiciones preferidas comprenden 2 equivalentes de carbonato potásico en DMF a  $90\text{ }^\circ\text{C}$ .

- 5 Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, puede ser deseable realizar las transformaciones mostradas en el Esquema 1 en un orden diferente del descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) también pueden fabricarse a partir de compuestos de fórmula (V) mediante una alteración del orden de las etapas (i) y (ii). El acoplamiento catalizado por paladio de diversos ácidos y ésteres borónicos puede realizarse en compuestos de fórmula (V) como se ha descrito anteriormente y después, la sustitución aromática nucleófila del grupo flúor puede entonces realizarse como se ha descrito anteriormente. Esta ruta alternativa producirá compuestos de fórmula (III) que pueden realizarse como ya se ha descrito en las etapas (iii) y (iv) en el Esquema 1.
- 10 Los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII), (VIII) y (IX) están disponibles en el mercado, se conocen de la bibliografía, se preparan fácilmente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, o pueden fabricarse de acuerdo con las preparaciones descritas en el presente documento.
- Todos los procedimientos nuevos para preparar compuestos de fórmula (I), y los nuevos intermedios correspondientes empleados en dichos procedimientos, forman aspectos adicionales de la presente invención.
- 15 Los compuestos de la invención pensados para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos o pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían desde completamente amorfos a completamente cristalinos. Estos pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos, o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, criodesecado, secado por pulverización, o secado por evaporación. Puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia para este fin.
- 20 Estos pueden administrarse solos o en combinación con otros uno o más compuestos de la invención o en combinación con otros uno o más fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto (o compuestos) de la invención. La elección de excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.
- 25 En otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 30 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la dispensación de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences". 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).
- Los modos de administración adecuados incluyen administración oral, parenteral, tópica, inhalada/intranasal, rectal/vaginal y ocular/aural.
- 35 Las formulaciones adecuadas para los modos de administración anteriormente mencionados pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.
- 40 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de tal forma que el compuesto entra en el tracto intestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente a través de la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas que contienen particulados, líquidos, o polvos, pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquidos), masticables, multi y nano particulados, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas, óvulos, pulverizadores, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.
- 45 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas y comprenden normalmente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de una bolsita.
- 50 Los compuestos de la invención también pueden usarse en formas de dosificación de rápida disolución y rápida disgregación, tales como aquellas descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, por Liang y Chen (2001).
- 55 Para las formas de dosificación en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede suponer desde un 1 % en peso hasta un 80 % en peso de la forma de dosificación, más normalmente, desde un 5 % en peso hasta un 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos contienen generalmente un disgregante. Los ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetil celulosa de sodio, carboximetil celulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa

microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. En general, el disgregante comprenderá desde un 1 % en peso hasta un 25 % en peso, preferentemente, desde un 5 % en peso hasta un 20 % en peso de la forma de dosificación.

- 5 Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por rociado, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.
- 10 Los comprimidos también pueden comprender de manera opcional agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y emolientes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los tensioactivos pueden comprender desde un 0,2 % en peso hasta un 5 % en peso del comprimido, y los emolientes pueden comprender desde un 0,2 % en peso hasta un 1 % en peso del comprimido.
- 15 Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente desde un 0,25 % en peso hasta un 10 % en peso, preferentemente desde un 0,5 % en peso hasta un 3 % en peso del comprimido. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.
- 20 Los comprimidos ilustrativos contienen hasta un 80 % de fármaco, desde aproximadamente un 10 % en peso hasta aproximadamente un 90 % en peso de aglutinante, desde aproximadamente un 0 % en peso hasta aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, desde aproximadamente un 2 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso de disgregante, y desde aproximadamente un 0,25 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso de lubricante. Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden, como alternativa, granularse en mojado, seco o fundido, cuajarse en fundido, o extrudirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede incluso encapsularse. La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
- 25 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la Patente de los Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en "Pharmaceutical Technology Online", 25(2), 1-14, por Verma y col (2001). El uso de chicles para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.
- 30 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, dentro del músculo, o dentro de un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.
- 35 Las formulaciones parenterales son normalmente soluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponadores (preferentemente, a un pH de desde 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como solución no acuosa estéril o en forma desecada para usarse en conjunción con un vehículo adecuado, tal como agua estéril libre de pirógenos.
- 40 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar conocidas para los expertos en la materia.
- 45 La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado proporcionando liberación modificada del principio activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis vasculares y microesferas de ácido poli(di-láctico-coglicólico) (PGLA).
- 50 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica sobre la piel o mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos para espolvorear, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración; véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Finin y
- 55

Morgan (Octubre de 1999).

Otros medios de administración tópica incluyen dispensación por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).

5 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) mediante un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente a presión, una bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina), o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.

15 El contenedor a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto (o compuestos) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo, un propulsor (o propulsores) como disolvente y opcionalmente un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

20 Antes del uso en una formulación de polvo seco o en suspensión, el fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la dispensación por inhalación (normalmente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de triturado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a alta presión, o secado por rociado.

25 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o un insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento, tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

30 Una formulación en solución adecuada para su uso en un atomizador usando electrodinámica para producir una fina niebla puede contener desde 1 µg hasta 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar desde 1 µl hasta 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

Pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol o levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica a aquellas formulaciones de la invención pensadas para administración por inhalación/intranasal.

35 En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la dosis unitaria se determina mediante una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen normalmente para administrar una dosis medida o "bocanada" que contiene desde 1 µg hasta 100 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria general estará normalmente en el intervalo de 1 µg a 200 mg que pueden administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

40 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, microbicida, anillo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base para supositorios tradicional, pero pueden usarse varias alternativas, según sea necesario. Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído, normalmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en suero salino estéril isotónico con pH ajustado. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero, tal como ácido poliácrico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelán, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de los mismos o polímeros que contienen polietilenglicol, para mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.

55 Los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentra que son generalmente útiles para la mayor parte de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y no de inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es

decir, como un vehículo, diluyente, o solubilizante. Para estos fines se usan de manera más común alta, beta y gamma ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las Solicitudes Internacionales de Patente N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

5 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está normalmente en el intervalo de 1 mg a 10 g, tal como de 10 mg a 1 g, por ejemplo, de 25 mg a 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración y de la eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede necesitar una dosis diaria total de desde 50 mg hasta 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola o en dosis divididas y puede, a discreción del médico, encontrarse fuera del intervalo típico proporcionado en el presente documento. Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 10 60 kg a 70 kg. El médico será fácilmente capaz de determinar dosis para sujetos cuyo peso se encuentre fuera de este intervalo, tales como niños o ancianos.

15 Como se indica anteriormente, los compuestos de la invención son útiles ya que muestran actividad farmacológica en animales, es decir, inhibición del canal  $Na_v1.7$ . Más particularmente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos para los que está indicado un inhibidor de  $Na_v1.7$ . Preferentemente, el animal es un mamífero, más preferentemente, un ser humano.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención para su uso como medicamento.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de  $Na_v1.7$ .

20 En un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de  $Na_v1.7$ .

25 En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento para tratar un trastorno en un animal (preferentemente un mamífero, más preferentemente, un ser humano) para el que está indicado un inhibidor de  $Na_v1.7$ , que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Los trastornos para los que está indicado un inhibidor de  $Na_v1.7$  incluyen dolor, en particular, dolor neuropático, nociceptivo e inflamatorio.

30 El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para avisar del peligro de estímulos potencialmente lesivos del ambiente externo. El sistema opera a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales principales y se activa mediante estímulos nocivos mediante mecanismos de transducción periférica (véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 para una revisión). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y son axones de diámetro característicamente pequeño con bajas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y por virtud de su proyección topográficamente organizada a la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en 35 fibras nerviosas nociceptivas de las cuales ha dos tipos principales, fibras A-delta (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por la entrada al nociceptor se transfiere, después de un procesamiento complejo en el asta dorsal, tanto directamente o a través de los núcleos de transmisión del tallo del cerebro, al tálamo ventrobasal y después al córtex, donde se genera la sensación de dolor.

40 El dolor puede clasificarse de manera general como agudo o crónico. El dolor agudo comienza de repente y tiene una vida corta (generalmente doce semanas o menos). Se asocia normalmente con una causa específica, tal como una lesión específica, y es normalmente agudo y severo. Es el tipo de dolor que puede suceder después de lesiones específicas como resultado de cirugía, trabajos dentales, un esguince o una torcedura. El dolor agudo no da como resultado generalmente una respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es dolor a largo plazo, que persiste normalmente durante más de tres meses y conduce a problemas psicológicos y emocionales 45 significativos. Los ejemplos comunes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo, neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética), síndrome del túnel carpiano, dolor de espalda, cefalea, dolor del cáncer, dolor artrítico y dolor crónico postquirúrgico.

50 Cuando sucede una lesión sustancial en un tejido corporal, mediante una enfermedad o traumatismo, las características de la activación de nociceptores se alteran y hay una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente, donde terminan los nociceptores. Estos efectos conducen a una sensación de dolor aumentada. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles para promover comportamientos protectores que pueden permitir que tengan lugar mejores procesos de reparación. La expectativa normal sería que la sensibilidad vuelva a la normalidad cuando la lesión ha sanado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la sensibilidad dura mucho más que el proceso de curación y se debe a menudo a lesión en el sistema 55 nervioso. Esta lesión normalmente conduce a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales asociadas con la mala adaptación y actividad aberrante (Woolf y Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

El dolor clínico está presente cuando destacan el malestar y la sensibilidad anormal entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar varios síntomas de dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) respuestas exageradas de dolor a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia, Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Aunque los pacientes que padecen varias formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden diferir y pueden, por tanto, necesitar distintas estrategias de tratamiento. Por lo tanto, el dolor también puede dividirse en varios subtipos distintos de acuerdo con las diferentes patofisiologías, incluyendo dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo se induce por la lesión de tejidos o mediante estímulos intensos con el potencial de causar lesiones. Los aferentes de dolor se activan mediante la transducción de estímulos mediante nociceptores en el sitio de la lesión y activan neuronas en la médula espinal al nivel de su terminación. Este se transmite después hasta de los tractos espinales hasta el cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad menor y transmiten un dolor sordo o continuo. El dolor nociceptivo agudo de moderado a severo es una característica destacada de dolor de traumatismo del sistema nervioso central, esguinces/torceduras, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor posterior a cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor del cáncer y dolor de espalda. El dolor del cáncer puede ser dolor crónico, tal como dolor asociado a tumores (por ejemplo, dolor de huesos, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con la terapia contra el cáncer (por ejemplo, síndrome de después de la quimioterapia, síndrome del dolor crónico postquirúrgico o síndrome de después de la radiación). El dolor del cáncer también puede suceder en respuesta a la quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a discos intervertebrales herniados o rotos o a anomalías de las articulaciones de las carillas articulares lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o del ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede desaparecer de manera natural, pero en algunos pacientes, donde dura más de 12 semanas, se convierte en una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define actualmente como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. El daño nervioso puede estar causado por traumatismo y por enfermedad y por lo tanto, la expresión "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con diferentes etiologías. Estos incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía del cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central después de ictus y dolor asociado con el alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico, ya que no tiene un papel protector. Está normalmente presente bastante después de que la causa original se haya disipado, durando comúnmente durante años, disminuyendo la calidad de vida del paciente de manera significativa (Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que son a menudo heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd, 1999, Pain Suppl., 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Estos incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor paroxístico o evocado anormal, tal como hiperalgesia (sensibilidad aumentada a estímulos nocivos) y alodinia (sensibilidad a estímulos normalmente inocuos).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de sucesos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a lesiones de tejidos o en presencia de sustancias extrañas, que dan como resultado inflamación y dolor (Levine y Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. La etiología exacta de la artritis reumatoide es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes factores tanto genéticos como microbiológicos (Grennan y Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos tienen artrosis (OA) sintomática o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años de edad, y se espera que aumente hasta 40 millones a medida que aumenta la edad de la población, haciendo que sea un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge y Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy y col., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de pacientes con artrosis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en las funciones psicosociales y físicas y se sabe que es la causa principal de discapacidad en la edad adulta. La espondilitis anquilosante es también una enfermedad reumática que causa artritis de la columna y articulaciones sacroilíacas. Varía desde episodios intermitentes de dolor de espalda que suceden a lo largo de la vida hasta una enfermedad crónica severa que ataca a la columna, articulaciones periféricas y otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (EII). El dolor visceral es dolor asociado con las vísceras, que incluye a los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen a los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) encontrados de manera común que causan dolor incluyen trastorno funcional del intestino (TFI) y enfermedad inflamatoria del intestino (EII). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de estados de enfermedad que actualmente se controlan solo de manera moderada, incluyendo, respecto al TFI, reflujo gastroesofágico, dispepsia,

síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF), y, respecto al EII, enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerosa, todos los cuales producen de manera regular dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen dolor asociado con dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

5 Debe destacarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y por lo tanto, pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y del cáncer tienen componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumáticas), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
- 10 • dolor cardíaco y vascular, incluyendo dolor causado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia de músculos esqueléticos;
- dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), cefaleas en racimo, cefalea de tipo tensional, cefalea mixta y cefalea asociada a trastornos vasculares;
- eritromelalgia; y
- 15 • dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de la boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

Puede ser útil un inhibidor de Na<sub>v</sub>1.7 combinado con otro compuesto farmacológicamente activo, o con otros dos o más compuestos farmacológicamente activos, en particular en el tratamiento del dolor. Dichas combinaciones ofrecen la posibilidad de ventajas significativas, incluyendo cumplimiento por parte del paciente, facilidad de dosificación y actividad sinérgica.

20 En las combinaciones siguientes, el compuesto de la invención puede administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con el otro agente o agentes terapéuticos.

Un inhibidor de Na<sub>v</sub>1.7 de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, puede administrarse en combinación con uno o más agentes seleccionados de:

- 25 • un modulador del canal Na<sub>v</sub>1.7 alternativo, tal como otro compuesto de la presente invención o un compuesto desvelado en el documento WO 2009/012242;
- un modulador de canales de sodio alternativo, tal como un modulador de Na<sub>v</sub>1.3 (por ejemplo, como se desvela en el documento WO 2008/118758); o un modulador de Na<sub>v</sub>1.8 (por ejemplo, como se desvela en el documento WO 2008/135826, más particularmente N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida);
- 30 • un inhibidor de la señalización del factor de crecimiento nervioso, tal como: un agente que se une a NGF e inhibe la actividad biológica de NGF y/o ruta (o rutas) aguas abajo mediadas por la señalización de NGF (por ejemplo, tanezumab), un antagonista de TrkA o un antagonista de p75;
- un compuesto que aumenta los niveles de endocannabinoide, tal como un compuesto con actividad inhibidora de hidrolasa de amida de ácidos grasos (FAAH), en particular, aquellos desvelados en el documento WO 35 2008/047229 (por ejemplo N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]bencilideno)piperiden-1-carboxamida);
- un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- 40 • un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flubiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmentina o zomepirac;
- un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamidal o tiopental;
- 45 • una benzodiazepina que tenga acción sedante, por ejemplo, clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H<sub>1</sub> que tenga acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;
- 50 • un sedante, tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante de los músculos esqueléticos, por ejemplo, baclofén, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito, dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinona, ácido cis-4-(fosfometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel, incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxi-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- 55 • un alfa-adrenérgico, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;
- 60

- un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsionante, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquicinina (NK), particularmente, un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo, ( $\alpha$ R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g] [1,7]-naftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de trospio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular, paracetamol;
- un neuroléptico, tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotano;
- un agonista del receptor vainilloide (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina);
- un beta-adrenérgico, tal como propranolol;
- un anestésico local, tal como mexiletina;
- un corticoesteroide, tal como dexametasona;
- un agonista o agonista del receptor de 5-HT, en particular, un agonista de 5-HT<sub>1B/1D</sub> eletriptano, sumatriptano, naratriptano, zolmitriptano o rizatriptano;
- un antagonista del receptor de 5-HT<sub>2A</sub> tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxifenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- un antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, tal como ondansetrón;
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-acetidinilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol®;
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonyl)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonyl)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonyl)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona, 4-[(3-cloro-4-metoxibencil)amino]-2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-N-(pirimidin-2-ilmetil)pirimidin-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- un ligando de alfa-2-delta, tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- antagonista de receptor metabotrópico de glutamato de subtipo 1 (mGluRI);
- un inhibidor de recaptación de serotonina, tal como sertralina, metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropión, metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- un inhibidor inducible de la sintasa de óxido nítrico (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo]; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofen-2-carboxiamidina, o guanidinoetildisulfuro;
- un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como donepezil;
- un antagonista de prostaglandina E<sub>2</sub> subtipo 4 (EP4) tal como N-[[2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-

1-il)fenil]etil]amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-([5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino)etil]benzoico;

- un inhibidor microsomal de prostaglandina E sintasa tipo 1 (mPGES-1);
- un antagonista de leucotrieno B<sub>4</sub>; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870, y
- un inhibidor de 5-lipooxigenasa, tal como zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil)-1,4-benzoquinona (CV-6504).

También se incluye dentro del ámbito de la presente invención combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que frenen el ritmo del metabolismo del compuesto de la invención, conduciendo por tanto a una exposición aumentada en pacientes. Aumentar la exposición de dicho modo se conoce como impulsar. Esto tiene el beneficio de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o reducir la dosis necesaria para lograr la misma eficacia que una dosis no potenciada. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye procesos oxidativos llevados a cabo por enzimas P450 (CYP450), particularmente, CYP 3A4 y conjugación mediante UDP glucuronosil transferasa y enzimas sulfatantes. Por tanto, entre los agentes que pueden usarse para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención están aquellos que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas de citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que pueden inhibirse de manera beneficiosa incluyen, pero sin limitación, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los agentes adecuados que pueden usarse para inhibir CYP 3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, ketoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N-metil-2-[[4-(metoxipiridin-3-il)amino]sulfonil]benzamida y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)metanosulfonamida.

Está dentro del ámbito de la invención que dos o más composiciones farmacéuticas, conteniendo al menos una de ellas un compuesto de la invención, puedan combinarse de manera conveniente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para retener dichas composiciones por separado, tal como un contenedor, una botella dividida, o un paquete de papel metalizado dividido. Un ejemplo de dicho kit es el paquete blíster familiar usado para el empaquetado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para asistir al cumplimiento, el kit comprende normalmente instrucciones para la administración y pueden proporcionarse con lo que se denomina ayuda a la memoria.

En otro aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico (tal como en forma de kit) que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Na<sub>v</sub>1.7.

Debe apreciarse que todas las referencias en el presente documento a tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

En los Ejemplos y Preparaciones no limitantes que se exponen más adelante en la descripción, y en los Esquemas que se han mencionado anteriormente, las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos pueden referirse a:

AcOH es ácido acético,  
 DAD es un detector de matriz de diodos;  
 DCM es diclorometano; cloruro de metileno;  
 DMAP es 4-dimetilaminopiridina;  
 DMF es N,N-dimetilformamida;  
 DMSO es dimetilsulfóxido;  
 EDCI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;  
 ELSD es detección evaporativa de dispersión de luz;  
 Et<sub>2</sub>O es éter dietílico;  
 EtOAc es acetato de etilo;  
 isoProAc es acetato isopropílico;  
 EtOH es etanol;  
 HCl es ácido clorhídrico;  
 IPA es isopropanol;  
 CLEM es cromatografía líquida-espectrometría de masas (T<sub>r</sub> = tiempo de retención)  
 LiOH es hidróxido de litio;  
 MeOH es metanol;  
 NaH es hidruro sódico;  
 NaOH es hidróxido sódico;  
 THF es tetrahidrofurano;

Los espectros de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$  (RMN) fueron en todos los casos consistentes con las estructuras propuestas.

5 Los desplazamientos químicos característicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para designar los picos principales: por ejemplo, s: singlete, d: doblete; t: triplete; c: cuadruplete; m: multiplete; a: ancho. Las siguientes abreviaturas se han usado para disolventes comunes:  $\text{CDCl}_3$ , deuterocloroformo;  $d_6$ -DMSO, deuterodimetilsulfóxido; y  $\text{CD}_3\text{OD}$ , deuterometanol.

Los espectros de masas, EM (m/z), se registraron usando ionización por electronebulización (IE) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Cuando es relevante, y a menos que se indique otra cosa, los datos m/z proporcionados son para los isótopos  $^{19}\text{F}$ ,  $^{35}\text{Cl}$  y  $^{79}\text{Br}$ .

#### 10 Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento Preparativa Automatizada (Auto-HPLC)

Ciertos compuestos de los Ejemplos y Preparaciones se purificaron usando Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento Automatizada (HPLC). Las condiciones de la HPLC de fase inversa fueron sobre sistemas FractionLynx o sobre un sistema Trilution.

15 En el caso del sistema Fractionlynx, las muestras se sometieron disueltas en 1 ml de DMSO. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y los resultados de un análisis previo, la purificación se realizó en condiciones ácidas ("AHPLC"), o básicas ("B-HPLC") a temperatura ambiente. El análisis por A-HPLC se realizó sobre una columna Sunfire Prep C18 OBD (19 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ ). El análisis por B-HPLC se realizó sobre una columna Xterra Prep MS C18 (19 x 100 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), ambas de Waters. Se usó un caudal de 18 ml/min con fase móvil A: agua + modificador al 0,1% (v/v) y B: acetonitrilo + modificador al 0,1% (v/v). Para realizaciones ácidas, el modificador fue ácido fórmico, para la realización básica, el modificador fue dietilamina. Una bomba LC binaria Waters 2525 suministró una fase móvil con una composición del 5% de B durante 1 minutos después funcionó del 5% al 98% de B durante 6 minutos seguido de un mantenimiento de 2 minutos al 98% de B.

25 La detección se consiguió usando un detector de absorbancia de longitud de onda dual Waters 2487 fijado a 225 nm seguido en series de un detector Polymer Labs PL-ELS 2100 y un espectrómetro de masas Waters ZQ 2000 de 4 vías MUX en paralelo. El PL 2100 ELSD se fijó a 30 °C con un suministro de 1,6 l/min de nitrógeno. El Waters ZQ MS se ajustó con los siguientes parámetros:

30 Tensión de cono en EN+: 30 v Capilar: 3,20 kv  
Tensión de Cono en EN-: -30 v Capilar: -3,00 kv  
Gas de desolvatación: 600 U/h  
Temp. fuente: 120 °C.  
Intervalo de barrido 150-900 Da

La recogida de las fracciones se desencadenó tanto por el MS como el ELSD.

35 El análisis de control de calidad (QC) se realizó usando un procedimiento por CLEM. Las realizaciones ácidas se realizaron en una columna Sunfire C18 (4,6 x 50 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), las realizaciones básicas se realizaron sobre una columna Xterra C18 (4,6 x 50 mm, 5  $\mu\text{m}$ ), ambas de Waters. Se usó un caudal de 1,5 ml/min con fase móvil A: agua + modificador al 0,1% (v/v) y B: acetonitrilo + modificador al 0,1% (v/v). Para realizaciones ácidas, el modificador fue ácido fórmico, para la realización básica, el modificador fue amoniaco. Una bomba LC binaria Waters 1525 realizó un gradiente de elución del 5% al 95% de B durante 3 minutos seguido de un mantenimiento de 1 minuto al 95% de B. La detección se consiguió usando un detector Waters MUX UV 2488 fijado a 225 nm seguido en series de un detector Polymer Labs PL-ELS 2100 y un espectrómetro de masas Waters ZQ 2000 de 4 vías MUX en paralelo. El PL 2100 ELSD se fijó a 30 °C con un suministro de 1,6 l/min de nitrógeno. El Waters ZQ MS se ajustó con los siguientes parámetros:

45 Tensión de cono en EN+: 25 v Capilar: 3,30 kv  
Tensión de Cono en EN-: -30 v Capilar: -2,50 kv  
Gas de desolvatación: 800 l/h  
Temp. fuente: 150 °C.  
Intervalo de barrido 160-900 Da

Cuando se usó el sistema Trilution de fase inversa (T-HPLC) las condiciones fueron como se indica a continuación:

50 Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua  
Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo  
Columna: Phenomenex C18 Luna 21,5 mm x 15 cm con 5 micrómetros de tamaño de partículas  
Gradiente: 95-5% de A durante 15 min, 15 min de mantenimiento, 15 ml/min de caudal  
UV: 200 nm-400 nm  
Temperatura: Temperatura ambiente

55

Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas

A menos que se realice por Auto-HPLC (en condiciones de A-HPLC o B-HPLC) como se ha descrito justo anteriormente, o como se expone específicamente en los Ejemplos y Preparaciones que se indican a continuación, las condiciones de CLEM se realizaron de acuerdo con una de las condiciones dadas a continuación (cuando se dan las relaciones de los disolventes, las relaciones son en volumen):

5

CLEM ácida de 2 minutos

Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua  
 Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en metanol al 70%: *iso*-propanol al 30%  
 Columna: Phenomenex fase C18 x 20 x 4,0 mm con 3 micrómetros de tamaño de partículas  
 Gradiente: 98-10% de A durante 1,5 min, 0,3 min de mantenimiento, 0,2 de re-equilibrio, 2 ml/min de caudal  
 UV: 210 nm-450 nm DAD  
 Temperatura: 75 °C

10

O

Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua  
 Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo  
 Columna: Phenomenex fase C18 x 20 x 4,0 mm con 3 micrómetros de tamaño de partículas  
 Gradiente: 70-2% de A durante 1,5 min, 0,3 min de mantenimiento, 0,2 de re-equilibrio, 1,8 ml/min de caudal  
 UV: 210 nm-450 nm DAD  
 Temperatura: 75 °C

15

20

CLEM ácida de 4,5 minutos

Fase móvil A: ácido fórmico al 0,05% en agua  
 Fase móvil B: acetonitrilo  
 Columna: Phenomenex Gemini C18 45 x 45 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas  
 Gradiente: 80-50% de A durante 0,5 min, 50-2% de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 0,2 min de re-equilibrio, 2,0 ml/min de caudal  
 UV: 220 nm-254 nm DAD  
 Temperatura: 40 °C

25

CLEM ácida de 8 minutos

Fase móvil A: ácido fórmico al 0,05% en agua  
 Fase móvil B: acetonitrilo  
 Columna: Phenomenex Gemini C18 45 x 45 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas  
 Gradiente: 80-50% de A durante 0,5 min, 50-2% de A durante 3 min, 4,5 min de mantenimiento, 0,2 min de re-equilibrio, 2,0 ml/min de caudal  
 UV: 220 nm-254 nm DAD  
 Temperatura: 40 °C

30

35

CLEM ácida de 6 minutos

Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua  
 Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo  
 Columna: Waters Sunfire 50 fase C18 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas  
 Gradiente: 95-5% de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 2 min de re-equilibrio, 1,5 ml/min de caudal  
 UV: 210 nm-450 nm DAD  
 Temperatura: 50 °C

40

CLEM básica de 6 minutos

Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,1% en agua  
 Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,1% en acetonitrilo  
 Columna: Fortis 50 fase C18 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas  
 Gradiente: 95-5% de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 2 min de re-equilibrio, 1 ml/min de caudal  
 UV: 210 nm-450 nm DAD  
 Temperatura: 50 °C

45

50

CLEM ácida de 30 minutos

Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua  
 Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo  
 Columna: Phenomenex fase C18 Gemini 150 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas  
 Gradiente: 98-2% de A durante 18 min, 2 min de mantenimiento, 1 ml/min de caudal

UV: 210 nm-450 nm DAD  
Temperatura: 50 °C

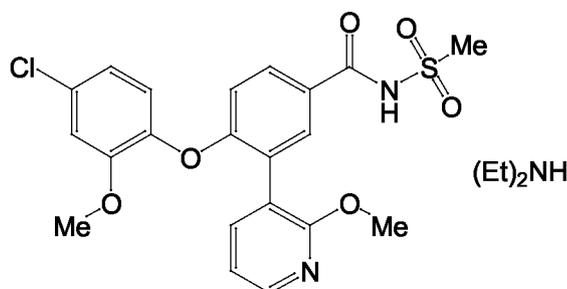
CLEM básica de 30 minutos

- 5 Fase móvil A: acetato amónico 10 mM en agua  
Fase móvil B: acetato amónico 10 mM en metanol  
Columna: Phenomenex Fenil Hexyl 150 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas  
Gradiente: 98-2% de A durante 18 min, 2 min de mantenimiento, 1 ml/min de caudal  
UV: 210 nm-450 nm DAD  
Temperatura: 50 °C

- 10 En los detalles experimentales con forma de tabla que se indican a continuación, los Ejemplos y las Preparaciones se prepararon de acuerdo con el procedimiento de referencia correspondiente. El experto en la técnica apreciará que, en la síntesis de cualquier Ejemplo o Preparación específica, puede ser deseable hacer variaciones menores a las condiciones de reacción del procedimiento de referencia (por ejemplo, con respecto al disolvente, la temperatura y así sucesivamente).

15 **Ejemplo 1**

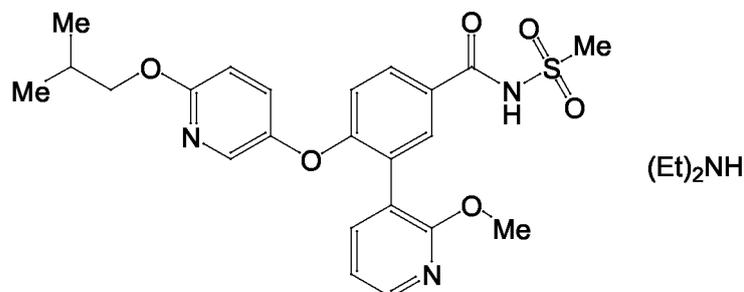
Sal de 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida dietilamina



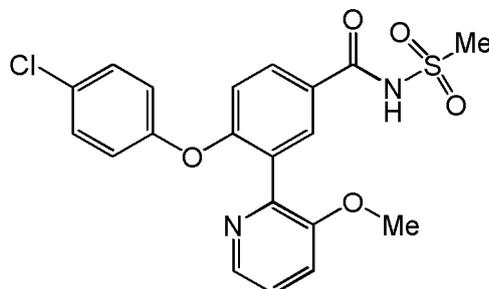
- 20 Se preparó una solución de 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzamida (Preparación 1, 0,299 g, 0,777 mmol) en THF seco (10 ml). Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (2,33 ml, 2,33 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,120 ml, 0,178 g, 1,55 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de agua (30 ml) y el pH del producto acuoso (pH = 7-8) se ajustó a pH = 4-5 mediante la adición lenta de una solución acuosa saturada de sulfato ácido potásico. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se filtraron y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título en bruto. El producto en bruto se purificó por B-HPLC, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de dietilamina (23,7 mg).  
25 Tr de CLEM = 2,20 minutos EM m/z 463 [MH]<sup>+</sup>, 461 [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 2**

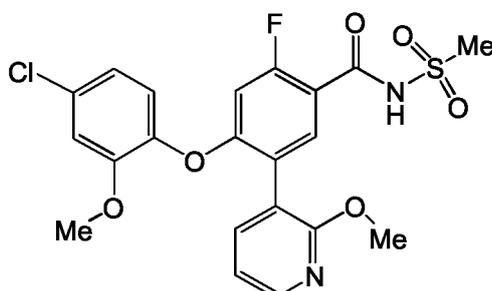
Sal de 4-[(6-isobutoxipiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida dietilamina



- 30 Se preparó de acuerdo con el Ejemplo 1 con 4-[(6-isobutoxipiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzamida (Preparación 4), dejando la reacción durante 18 horas. El producto en bruto se purificó por B-HPLC, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de dietilamina (43,1 mg).  
Tr de CLEM = 3,70 minutos EM m/z 472 [MH]<sup>+</sup>, 470 [M-H]<sup>-</sup>

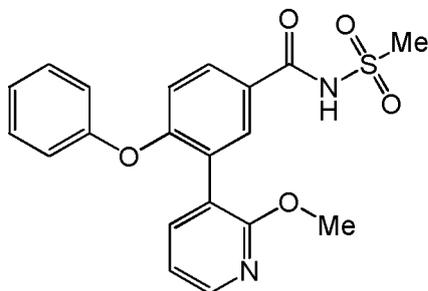
**Ejemplo 3**4-(4-clorofenoxi)-3-(3-metoxipiridin-2-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida

- 5 Se añadió hexametildisilazano de litio (1,5 ml, 1,55 mmol) a una solución de 4-(4-clorofenoxi)-3-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida (Preparación 11, 0,184 g, 0,52 mmol) en THF (10 ml) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de color amarillo se le añadió cloruro de metansulfonylo (0,14 ml, 1,81 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso (10 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto (0,294 g).
- 10 El material en bruto se purificó por A-HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (12,2 mg).  
Tr de CLEM = 3,04 minutos EM m/z 433 [MH]<sup>+</sup>, 431 [M-H]<sup>-</sup>

**Ejemplo 4**4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida

- 15 Una mezcla de ácido 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)benzoico (Preparación 15, 0,070 g, 0,114 mmol), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,112 g, 0,294 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (191 µl, 1,09 mmol) en DCM (10 ml) y dimetilformamida (1,1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se añadió metil sulfonamida (0,0397 g, 0,417 mmol). La reacción se calentó a 45 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, proporcionando un residuo de color pardo pálido. Éste se repartió entre ácido clorhídrico acuoso (0,5 M, 10 ml) y DCM (25 ml). El extracto orgánico se lavó con ácido clorhídrico acuoso (0,5 M, 2 x 10 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando una goma de color pardo pálido (0,062 g). El producto en bruto se purificó por A-HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título (26,7 mg):
- 20 Tr de CLEM = 2,32 minutos EM m/z 481 [MH]<sup>+</sup>, 479 [M-H]<sup>-</sup>

25

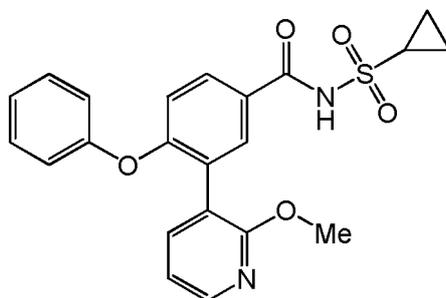
**Ejemplo 5**3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)-4-fenoxibenzamida

5 Se añadió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M, 0,78 ml, 0,78 mmol) a una solución de 3-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenoxibenzamida (Preparación 19, 0,1 g, 0,31 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente y la reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,088 g, 0,78 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la mezcla se repartió entre EtOAc (40 ml) y agua (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando un sólido de color pardo. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el

10 compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 3,37 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,97 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,18 (d, 1H).

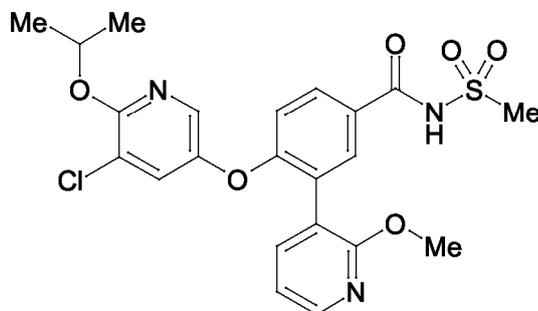
Tr de CLEM = 2,79 minutos EM m/z 399 [MH]<sup>+</sup>

**Ejemplo 6**15 N-(ciclopropilsulfonil)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenoxibenzamida

Se preparó de acuerdo con el Ejemplo 5 con 3-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenoxibenzamida (Preparación 19, 0,030 g, 0,09 mmol) y cloruro de ciclopropilsulfonilo (0,030 g, 0,21 mmol). El producto se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,5 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 1,0 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 3,02 (m, 1 H), 3,84 (s, 3H), 6,85 (m, 4H), 7,02 (t, 1 H), 7,22 (t, 2H), 7,58 (d, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H).

Tr de CLEM = 2,98 minutos EM m/z 425 [MH]<sup>+</sup>

**Ejemplo 7**4-[(5-Cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida

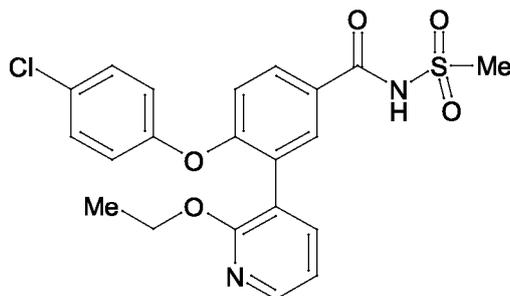
- 5 A una solución de 4-[(5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzamida (Preparación 27, 436 mg, 1,05 mmol) en THF anhidro (10,0 ml) se le añadió bis (trimetilsilil) amida de litio (1,0 M en THF, 2,63 ml, 2,63 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos antes de la adición de cloruro de metanosulfonylo (210  $\mu$ l, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, y después a la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (25 ml). La mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (25 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un sólido. El material se purificó por
- 10 cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 60:40:1 de heptano/EtOAc/ácido acético. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido (230 mg):
- 15 RMN  $^1$ H (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,15 (d, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 5,05 (m, 1 H), 6,65 (m, 1 H), 6,75 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,55 (m, 3H), 7,95 (m, 1 H).

Tr de CLEM = 3,66 minutos EM m/z 492  $[MH]^+$ , 490  $[M-H]^-$

Los Ejemplos 8-10 se fabricaron a través de un repertorio tipificado por el siguiente procedimiento general usando el intermedio preparado en la Preparación 24.

Procedimiento general para la síntesis de 4-(4-clorofenoxi)-3-aryl-N-(metilsulfonyl)benzamidias

- 20 A una solución de 3-bromo-4-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 24, 33,4 mg, 0,0825 mmol) y ácido arilborónico (0,075 mmol) en 0,75 ml de 1,4-dioxano se le añadió una solución de carbonato de cesio (73,3 mg, 0,225 mmol) en agua (113  $\mu$ l) seguido de dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno paladio (2,41 mg, 0,00370 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60  $^{\circ}C$  en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas, se evaporó a sequedad al vacío y el producto se purificó sobre una columna de HPLC.
- 25 Condición de purificación 1: Agella Venusil ASB C18 150 x 21,2 mm x 5 m, gradiente de acetonitrilo-agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)  
Condición de purificación 2: Boston Symmetrix ODS-H 150 x 30 mm x 5 m, gradiente de acetonitrilo-agua (ácido trifluoroacético al 0,1%).

**Ejemplo 8**4-(4-Clorofenoxi)-3-(2-etoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida

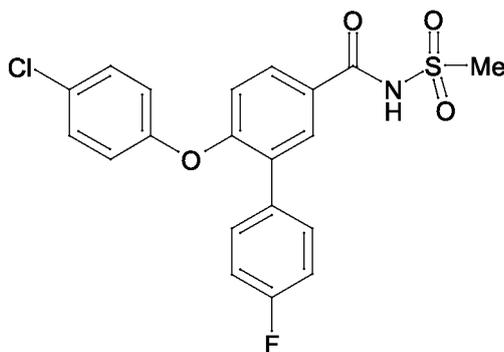
Se usaron 19 mg (0,075 mmol) de 2-etoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina y se purificó usando la condición de purificación 1, proporcionando el compuesto del título (9,01 mg; 29%).  
Tr de CLEM = 3.407 minutos EM m/z 447  $[MH]^+$

Procedimiento por CLEM:

Columna Welch XB-C18 2,1 x 50 mm 5 µm	
Temperatura 50 °C	
Fase móvil A ácido trifluoroacético al 0,0375% en agua	
Fase móvil B ácido trifluoroacético al 0,01875% en acetonitrilo	
Gradiente - Inicial	10% de B
Tiempo 0,00 min	10% de B
Tiempo 0,50 min	10% de B
Tiempo 4,00 min	100% de B
Tiempo 4,30 min	10% de B
Tiempo 4,70 min	10% de B
Caudal	0,8 ml/min
Volumen de inyección	2 µl
Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	
Modo de ionización IPA-EN	
Polaridad Positiva	

### Ejemplo 9

6-(4-Clorofenoxi)-4<sup>1</sup>-fluoro-N-(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxamida



5

Se usaron 11 mg (0,075 mmol) de ácido 4-(fluorofenil)borónico y se purificó usando la condición 2, proporcionando el compuesto del título (12 mg; 15%):

Tr de CLEM = 2.967 minutos EM m/z 420 [MH]<sup>+</sup>

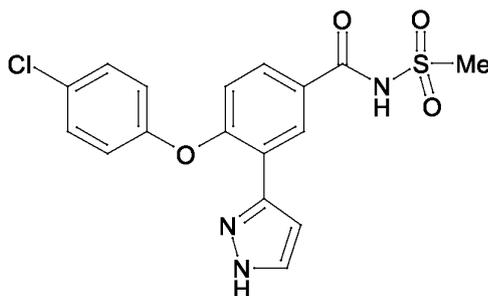
Procedimiento por CLEM:

Columna Welch XB-C18 2,1 x 50 mm 5 µm	
Temperatura 50 °C	
Fase móvil A ácido trifluoroacético al 0,0375% en agua	
Fase móvil B ácido trifluoroacético al 0,01875% en acetonitrilo	
Gradiente - Inicial	25% de B

10

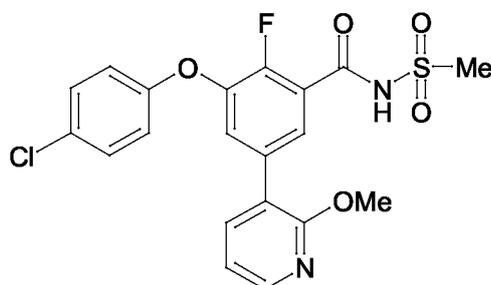
(continuación)

Tiempo 0,00 min	25% de B
Tiempo 0,50 min	25% de B
Tiempo 3,50 min	100% de B
Tiempo 4,00 min	25% de B
Tiempo 4,70 min	25% de B
Caudal	0,8 ml/min
Volumen de inyección	2 µl
Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	
Modo de ionización IPA-EN	
Polaridad Positiva	

**Ejemplo 10**4-(4-Clorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)-3-(1H-pirazol-3-il)benzamida

- 5 Se usaron 15 mg (0,075 mmol) de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol y la condición de purificación 1 para proporcionar el compuesto del título (4,21 mg; 9%):  
Tr de CLEM = 3.101 minutos EM m/z 392 [MH]<sup>+</sup>  
Procedimiento por CLEM:

Columna Welch XB-C18 2,1 x 50 mm 5 µm	
Temperatura 50 °C	
Fase móvil A ácido trifluoroacético al 0,0375% en agua	
Fase móvil B ácido trifluoroacético al 0,01875% en acetonitrilo	
Gradiente - Inicial	1% de B
Tiempo 0,00 min	1% de B
Tiempo 0,60 min	5% de B
Tiempo 4,00 min	100% de B
Tiempo 4,30 min	1% de B
Tiempo 4,70 min	1% de B
Caudal	0,8 ml/min
Volumen de inyección	2 µl
Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	
Modo de ionización IPA-EN	
Polaridad Positiva	

**Ejemplo 11**4-(4-clorofenoxi)-2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida

A una mezcla de ácido 4-(4-clorofenoxi)-2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)benzoico (Preparación 30, 236 mg, 0,63 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (462 mg, 1,21 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (838  $\mu$ l, 4,81 mmol) en diclorometano (40 ml) y dimetilformamida (5,4 ml) que se había agitado a temperatura ambiente durante 10 minutos se le añadió metil sulfonamida (151 mg, 1,59 mmol). La reacción se calentó a 45 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, proporcionando un residuo de color pardo. El residuo de color pardo se repartió entre ácido clorhídrico acuoso (0,5 M, 40 ml) y diclorometano (100 ml). El extracto orgánico se lavó con ácido clorhídrico acuoso (0,5 M, 2 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite de color pardo (335 mg). El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con diclorometano/metanol (del 100% al 97%), proporcionando una goma de color amarillo (91,0 mg). Una parte de este material (50 mg) se purificó por A-HPLC, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (35,8 mg, 13%):

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO):  $\delta$  3,33 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,88 (d, 1 H), 7,04-7,09 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 7,70-7,73 (m, 2H), 8,19 (m, 1 H), 12,17 (s a, 1 H).

Tr de CLEM = 3,37 minutos EM m/z 451 [MH]<sup>+</sup>

Los Ejemplos 12 a 50 se fabricaron a través de un repertorio empleando el siguiente procedimiento general usando el intermedio preparado en la Preparación 24.

Procedimiento general para la síntesis de 4-(4-clorofenoxi)-3-aryl-N-(metilsulfonyl)benzamidas

Se añadió una solución de carbonato de cesio (73,3 mg, 0,225 mmol) en agua (113  $\mu$ l) a una solución de 3-bromo-4-(4-clorofenoxi)-*N*-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 24, 33,4 mg, 0,0825 mmol) y ácido arilborónico (0,075 mmol) en 0,75 ml 1,4-dioxano seguido de dicloruro de 1,1'-bis(di-terc-butilfosfina)ferroceno paladio (2,41 mg, 0,00370 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 14 horas, se evaporó a sequedad al vacío y el producto se purificó en una columna de HPLC con gradiente de acetonitrilo-agua (ácido trifluoroacético al 0,1%). El equipo usado en todos los casos fue Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD. El modo de ionización usado fue IPA-EN con polaridad positiva. Todos los espectros de masas, EM (m/z), son [MH]<sup>+</sup> a menos que se indique otra cosa.

Ej.	NOMBRE	EM
12	6-(4-clorofenoxi)-4 <sup>1</sup> -etoxi- <i>N</i> -(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxamida	446
13	6-(4-clorofenoxi)- <i>N</i> -(metilsulfonyl)-3 <sup>1</sup> -(trifluorometil)bifenil-3-carboxamida	470
14	4-(4-clorofenoxi)-3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)- <i>N</i> -(metilsulfonyl)benzamida	420
15	6-(4-clorofenoxi)-2 <sup>1</sup> -metoxi- <i>N</i> -(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxamida	432
16	4-(4-clorofenoxi)-3-(6-metoxipiridin-3-il)- <i>N</i> -(metilsulfonyl)benzamida	433
17	6-(4-clorofenoxi)-3 <sup>1</sup> -fluoro- <i>N</i> -(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxamida	420
18	6-(4-clorofenoxi)-2 <sup>1</sup> -fluoro- <i>N</i> -(metilsulfonyl)bifenil-3-carboxamida	420
19	4-(4-clorofenoxi)- <i>N</i> -(metilsulfonyl)-3-piridin-3-ilbenzamida	403

(continuación)

Ej.	NOMBRE	EM
20	6-(4-clorofenoxi)-3 <sup>1</sup> -etoxi-N-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida	446
21	4-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)-3-piridin-4-ilbenzamida	403
22	3 <sup>1</sup> -cloro-6-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida	436
23	4-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)-3-pirimidin-5-ilbenzamida	404
24	6-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)-2 <sup>1</sup> -(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida	486
25	6-(4-clorofenoxi)-4 <sup>1</sup> -ciano-N-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida	427
26	6-(4-clorofenoxi)-3 <sup>1</sup> -ciano-N-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida	427
27	4-(4-clorofenoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	406
28	6-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)-3 <sup>1</sup> -(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida	486
29	6-(4-clorofenoxi)-3 <sup>1</sup> -metoxi-N-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida	432
30	4-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)-3-(1H-pirazol-4-il)benzamida	392
31	2 <sup>1</sup> -cloro-6-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida	436
32	6-(4-clorofenoxi)-2 <sup>1</sup> -etoxi-N-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida	446
33	6-(4-clorofenoxi)-2 <sup>1</sup> -ciano-N-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida	427
34	4-(4-clorofenoxi)-3-(2-metilpiridin-4-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	417
35	6-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)-2 <sup>1</sup> -(trifluorometil)bifenil-3-carboxamida	470
36	4-(4-clorofenoxi)-3-(5-fluoro-6-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	451
37	4-(4-clorofenoxi)-3-(5-cloropiridin-2-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	437
38	4-(4-clorofenoxi)-3-(6-metilpiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	417
39	4-(4-clorofenoxi)-3-(6-cianopiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	428
40	4-(4-clorofenoxi)-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	434
41	4-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)-3-(1-propil-1H-pirazol-4-il)benzamida	434
42	4-(4-clorofenoxi)-3-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	447
43	6-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)-4 <sup>1</sup> -(trifluorometil)bifenil-3-carboxamida	470
44	4-(4-clorofenoxi)-3-(5-cianopiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	428
45	4-(4-clorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-4-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	433
46	4-(4-clorofenoxi)-3-(2-metilpirimidin-5-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	418
47	4-(4-clorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	433
48	4-(4-clorofenoxi)-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-N-(metilsulfonil)benzamida	406
49	3-(2-aminopirimidin-5-il)-4-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida	419
50	6-(4-clorofenoxi)-4 <sup>1</sup> -metoxi-N-(metilsulfonil)bifenil-3-carboxamida	432

Los Ejemplos 51 a 95 se fabricaron a través de un repertorio empleando el siguiente procedimiento general usando el intermedio preparado en la Preparación 23.

Procedimiento general para la síntesis de 4-(ariloxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamidás

ETAPA 1:

- 5 Se añadieron carbonato potásico (30,3 mg, 0,22 mmol) y 4-fluoro-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzaldehído (25,4 mg, 0,11 mmol) a una solución de monómero alcohólico (0,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó con agitación a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa, proporcionando el intermedio aldehído purificado.

ETAPA 2:

- 10 Se añadió metil sulfonamida (9,5 mg, 0,10 mmol) a una solución del intermedio aldehído de la etapa 1 (0,11 mmol) en acetato de isopropilo (0,5 ml). Se añadieron bis(terc-butilcarboniloxi)yodobenceno (40,6 mg, 0,10 mmol) y bis[rodio(ácido  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)] (3,8 mg, 0,005 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad al vacío y el producto se purificó en una columna de HPLC con gradiente de acetonitrilo-agua (ácido trifluoroacético al 0,1%). El equipo usado en todos los casos fue Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD. El modo de ionización usado fue IPA-EN con polaridad positiva.

Todos los espectros de masas, EM (m/z), son  $[MH]^+$  a menos que se indique otra cosa.

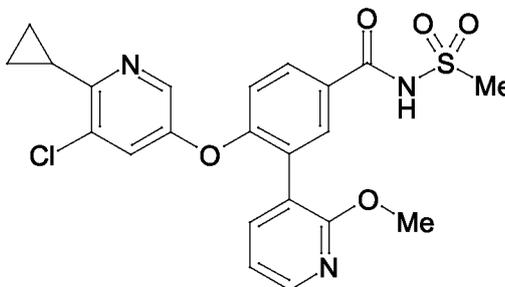
Ej.	NOMBRE	MS
51	4-(2-fluorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	417
52	4-(3-clorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	433
53	4-(3-cloro-5-fluorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	451
54	4-(3-isopropilfenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	441
55	4-(3,4-difluorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	435
56	4-(4-cianofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	424
57	4-(3-cloro-5-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	463
58	3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)-4-[2-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida	483
59	4-(3-fluorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	417
60	4-(4-cloro-3-etilfenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	461
61	3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]benzamida	467
62	4-[4-(metoximetil)fenoxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	443
63	4-[(6-etilpiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	428
64	4-(4-cloro-2-fluorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	451
65	4-(4-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	429
66	4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	451
67	4-(2-etoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	443
68	3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)-4-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida	483
69	4-(3,5-difluorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	435
70	3-(2-metoxipiridin-3-il)-4-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida	430
71	4-(3-cianofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	424
72	4-[3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	485

(continuación)

Ej.	NOMBRE	MS
73	3-(2-metoxipiridin-3-il)-4-(4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida	413
74	4-(2,3-difluorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	435
75	4-(3-cloro-4-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	463
76	4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	434
77	4-(4-etilfenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	427
78	4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	485
79	4-(2-fluoro-4-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	447
80	4-(2-etilfenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	427
81	4-[2-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	485
82	3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]benzamida	467
83	4-(4-etoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	443
84	4-(3-etoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	443
85	4-(3-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	429
86	4-(2,4-difluorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	435
87	3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida	467
88	4-(3-cloro-4-cianofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	458
89	4-(3-etilfenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	427
90	4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	434
91	4-(4-fluorofenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	417
92	4-(4-isopropilfenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida	441
93	3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida	483

**Ejemplo 94**

4-(5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-iloxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)-N-(metilsulfonyl)benzamida



5

A una solución de 4-(5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-iloxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzamida (Preparación 40, 437 mg, 1,10 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil) amida de litio en tetrahydrofurano (4,40 ml, 4,40 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se añadió cloruro de metano sulfonilo (340 µl, 4,40 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo con acetato de

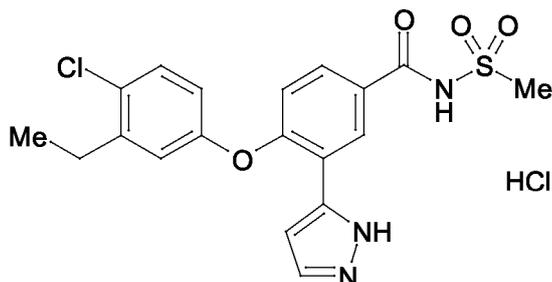
10

etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 2/10/90 de ácido acético/acetato de etilo/diclorometano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (230 mg, 44%).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,04 (m, 4H), 2,46 (m, 1 H), 3,43 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,98 (m, 2H), 7,28 (m, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,82 (m, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 8,09 (m, 1 H), 8,20 (m, 1 H), 8,63 (s, 1 H).  
Tr de CLEM = 2,84 min EM m/z [M-H]<sup>-</sup> 472,02.

### Ejemplo 95

Sal clorhidrato de 4-(4-cloro-3-etilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)-3-(1H-pirazol-5-il)benzamida

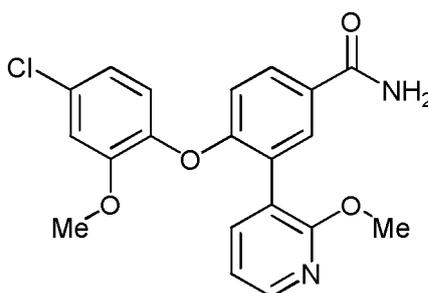


- 10 Se disolvió 4-(4-cloro-3-etilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)-3-(1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzamida (Preparación 22, 335 mg, 0,53 mmol) en cloruro ácido 4 M en dioxano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió una solución acuosa 12 N de ácido clorhídrico (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente.
- 15 La mezcla de reacción se concentró a sequedad y después el residuo se destiló azeotrópicamente con metanol (25 ml). El sólido en bruto se trituró con terc-butil metil éter (4 ml) y la suspensión se retiró por filtración. El filtrado se lavó con terc-butil metil éter, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (sal HCl, 106 mg, 44%).

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ 1,15 (m, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 5,20 (s a, 1 H), 6,70 (m, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 8,58 (m, 1 H), 12,20 (s, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,30 min EM m/z [MH]<sup>+</sup> 420,02

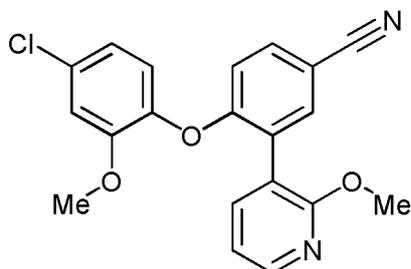
### Preparación 1

4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzamida

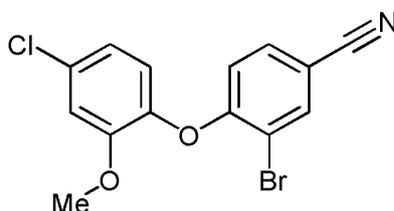


- 25 Se añadió carbonato potásico (0,194 g, 1,40 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzonitrilo (Preparación 2, 0,257 g, 0,701 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) seguido de la adición gota a gota de una solución acuosa al 30% de peróxido ácido (0,422 ml, 14,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20,0 ml) y agua (20,0 ml). El pH del producto acuoso se ajustó a pH = 7 mediante la adición gota a gota de una solución acuosa saturada de sulfato ácido potásico y después se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se filtraron, dando el compuesto del título en forma de un sólido (0,307 g).

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,73 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,69 (d, 1 H), 6,99-7,10 (m, 3H), 7,20 (d, 1 H), 7,28 (s a, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 7,90 (s a, 1H), 8,19 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 2,94 minutos EM m/z [MH]<sup>+</sup>
- 35

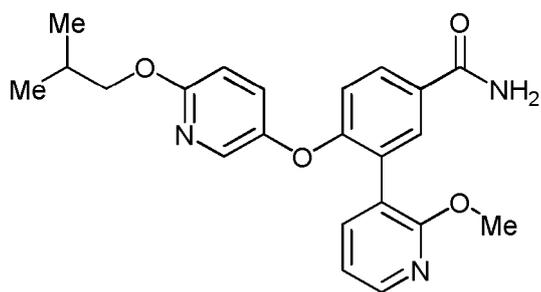
Preparación 24-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzonitrilo

- 5 Se añadieron carbonato potásico (0,232 g, 1,68 mmol) y ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (0,215 g, 1,26 mmol) a una solución de 3-bromo-4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)benzonitrilo (Preparación 3, 0,284, 0,839 mmol) en dioxano (10 ml). La reacción se desgasificó tres veces, después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,020 g, 0,017 mmol) y la mezcla se desgasificó tres veces más. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 72 horas, después la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (0,072 g, 0,42 mmol) y *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,020 g, 0,017 mmol) y la reacción se calentó a 90 °C
- 10 durante 3 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró al vacío, dando un aceite de color negro que se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage®, cartucho SNAP de 50 g, DCM en 6 VC, después 99/1, DCM/MeOH en 5 VC, y después 9/1, DCM/MeOH en 6 VC), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,265 g).
- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,76 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 6,73 (d, 1 H), 6,90-7,01 (m, 4H), 7,51 (m, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 8,21 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,70 minutos EM m/z 366 [MH]<sup>+</sup>

Preparación 33-bromo-4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)benzonitrilo

- 20 Se añadieron carbonato potásico (0,784 g, 5,68 mmol) y 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (0,378 g, 1,89 mmol) a una solución de 4-cloro-2-metoxifenol (0,300 g, 1,89 mmol) en DMSO (7 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas, después se enfrió y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua (70 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa 1 N de NaOH (50 ml) y salmuera (2 x 70 ml) y después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,625 g).
- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,78 (s, 3H), 6,62 (d, 1 H), 6,95-7,07 (m, 3H), 7,45 (m, 1 H), 7,90 (d, 1 H).

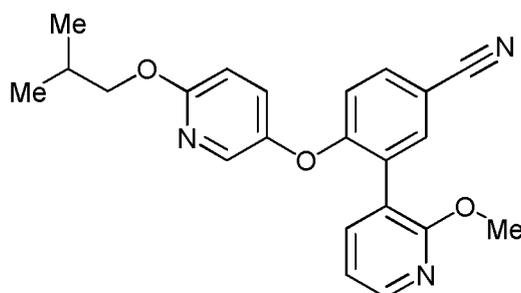
Preparación 44-[(6-isobutoxipiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzamida



- 5 Se preparó de acuerdo con la Preparación 1 con 4-[(6-*isobutoxipiridin-3-il*)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzoniitrilo (Preparación 5), proporcionando el compuesto del título (0,308 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,96 (d, 6H), 2,01 (m, 1 H), 3,79 (s, 3H), 3,99 (d, 2H), 6,83-6,88 (m, 2H), 7,09 (m, 1 H), 7,31 (s a, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,84-7,96 (m, 4H), 8,19 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,16 minutos EM m/z 394 [MH]<sup>+</sup>

#### Preparación 5

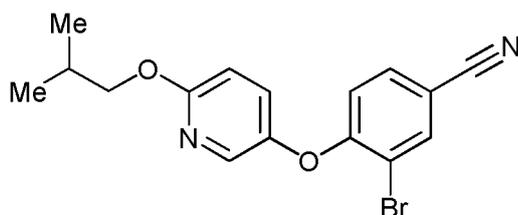
##### 4-[(6-*isobutoxipiridin-3-il*)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzoniitrilo



- 10 Se añadieron carbonato potásico (0,239 g, 1,73 mmol) y ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (0,162 g, 0,950 mmol) a una solución de 3-bromo-4-[(6-*isobutoxipiridin-3-il*)oxi]benzoniitrilo (Preparación 6, 0,300 g, 0,864 mmol) en dioxano (10 ml). La reacción se desgasificó tres veces. Se añadió *tetraquis* (trifenilfosfina)paladio (0) (0,010 g, 0,009 mmol) y la mezcla se desgasificó tres veces más. La mezcla se calentó a 60 °C durante 24 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de arbolcel, lavando con DCM/MeOH (1/1, 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage®, cartucho SNAP de 50 g, gradiente de EtOAc del 5 al 10% en heptano 6, después EtOAc al 10% en Heptano), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (0,257 g).  
15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,02 (d, 6H), 2,09 (dt, 1 H), 3,92 (s, 3H), 4,04 (d, 2H), 6,76 (d, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H) 7,60 (m, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 8,23 (m, 1 H).  
20 Tr de CLEM = 3,74 minutos EM m/z 376 [MH]<sup>+</sup>

#### Preparación 6

##### 3-bromo-4-[(6-*isobutoxipiridin-3-il*)oxi]benzoniitrilo

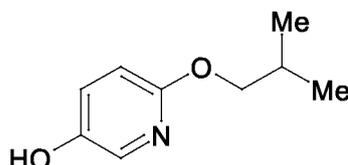


- 25 Se añadieron carbonato potásico (0,622, 4,50 mmol) y 6-*isobutoxipiridin-3-ol* (Preparación 7, 0,251 g, 1,50 mmol) a una solución de 3-bromo-4-fluorobenzoniitrilo (0,300 g, 1,50 mmol) en DMSO (7 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante un total de 4 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido (0,508 g).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,04 (d, 6H), 2,05-2,16 (m, 1 H), 4,07 (d, 2H), 6,77 (d, 1 H), 6,82 (d, 1 H), 7,34 (m, 1 H),

7,50 (m, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,81 minutos EM m/z 347 [MH]<sup>+</sup>

### Preparación 7

#### 6-isobutoxipiridin-3-ol



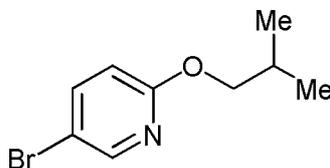
5 Se añadió una solución de nBuLi en hexano (2,5 M, 70 ml, 0,176 mol) a una solución de 5-bromo-2-isobutoxipiridina (Preparación 8, 27 g, 0,117 mol) en THF (300 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Después de agitar durante 1 hora, se añadió borato de trimetilo (18,3 g, 0,176 mol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se diluyó con NaOH 3 N (15 ml) y peróxido ácido (30%, 175 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con sulfito sódico acuoso saturado (3 x 500 ml) y salmuera (300 ml) después se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. El filtrado se concentró al vacío, produciendo el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100:1 a 10:1 de éter de petróleo/EtOAc), dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (6,0 g).

10

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,92 (d, 6H), 1,90-2,00 (m, 1 H), 3,88 (d, 2H), 6,62 (d, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 9,22 (s, 1 H)

### Preparación 8

#### 5-Bromo-2-isobutoxi-piridina

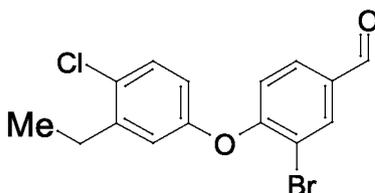


20 A 2-metil-propan-1-ol (10 g, 0,41 mol) se le añadió en porciones NaH (60%, 8,2 g, 0,204 mol) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de 5-bromo-2-fluoro-piridina (24 g, 0,136 mol) en DMF (400 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 x 300 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con éter de petróleo, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (27 g).

25

### Preparación 9

#### 3-bromo-4-(4-cloro-3-etilfenoxi)benzaldehído



30 A una solución de DMSO (10 ml) se le añadió 4-cloro-3-etilfenol (5 g, 31,9 mmol) seguido de carbonato potásico (11,0 g, 79,8 mmol). Después de 1 minuto, se añadió en una porción 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (6,48 g, 31,9 mmol), y la reacción se calentó a 50 °C durante 5 horas. La reacción se diluyó mediante la adición de una solución 1 N de NaOH (100 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 100 ml). Después, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo un aceite de color rosa en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (sílice), eluyendo con 4:1 de heptano:acetato de etilo, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (8,22 g, 76%).

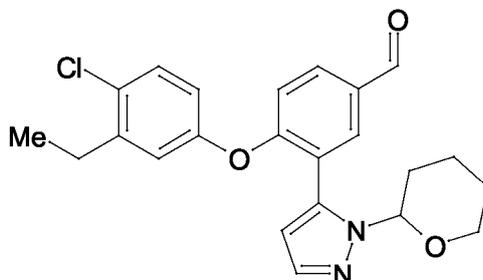
35

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,23 (t, 3H), 3,76 (c, 2H), 6,82 (d, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 9,90 (1 H).

CLEM (4,5 min) Tr = 3,94 minutos, No se observó ninguna masa iónica.

#### Preparación 10

##### 5 4-(4-cloro-3-etilfenoxi)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzaldehído

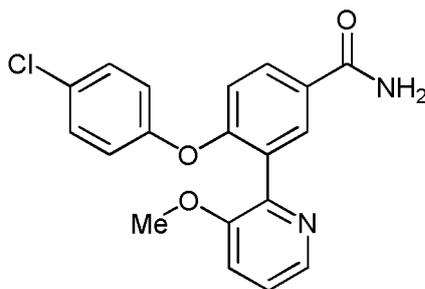


Se suspendieron 3-bromo-4-(4-cloro-3-etilfenoxi)benzaldehído (Preparación 9, 336 mg, 1,08 mmol), 1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (300 mg, 1,08 mmol) y carbonato de cesio (1,05 g, 3,24 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (2 ml). La suspensión se desgasificó durante 40 minutos con nitrógeno, después se añadió *tetraquis*-trifenilfosfina paladio (62 mg, 0,054 mmol), y la mezcla de reacción se calentó durante 18 horas a 75 °C. La solución se concentró al vacío hasta un cuarto de su volumen, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de éter dietílico al 15% en heptano a éter dietílico al 50% en heptano, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (218 mg, 49%).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,21 (m, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,74 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 2,06 (m, 1 H), 2,55 (m, 1 H), 2,73 (m, 2H), 3,50 (m, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 5,18 (m, 1 H), 6,42 (m, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 7,33 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 9,97 (s, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,76 min MS m/z [MH-tetrahidropiraniolo] $^+$  327,11

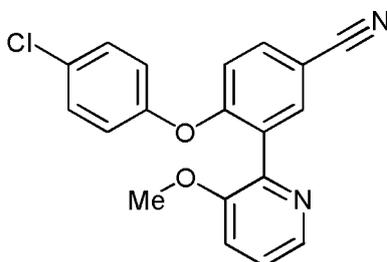
#### 20 Preparación 11

##### 4-(4-clorofenoxi)-3-(3-metoxipiridin-2-il)benzamida



Se añadió carbonato potásico (0,143 g, 1,0 mmol) a una solución de 4-(4-clorofenoxi)-3-(3-metoxipiridin-2-il)benzonitrilo (Preparación 12, 0,175 g, 0,52 mmol) en DMSO seguido de la adición de gota a gota de una solución acuosa al 30% de peróxido ácido (3,1 ml, 3,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se interrumpió con sulfato ácido potásico acuoso (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,269 g). Éste se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

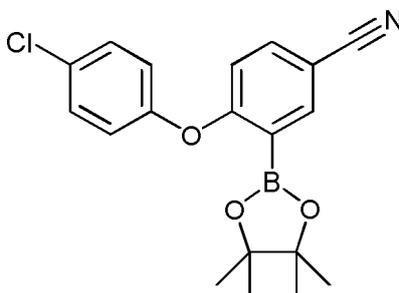
30 Tr de CLEM = 2,58 minutos EM m/z 355 [MH] $^+$

Preparación 124-(4-clorofenoxi)-3-(3-metoxipiridin-2-il)benzonitrilo

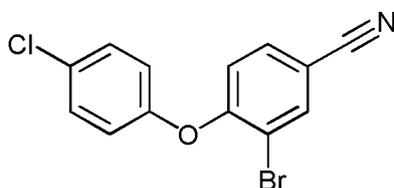
- 5 Se añadieron *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,325 g, 0,28 mmol) y una solución acuosa 1 M de carbonato ácido  
sódico (5,6 ml, 5,6 mmol) a 4-(4-clorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (Preparación  
13, 1,0 g, 2,8 mmol) y 2-bromo-3-metoxipiridina (0,528 g, 2,8 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml). La mezcla se calentó a  
85 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno, después se enfrió, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo  
10 con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y  
se concentró al vacío, proporcionando un aceite. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de  
sílice eluyendo con *tert*-butil dimetil éter del 10 al 80% en heptano, produciendo el compuesto del título en forma de  
un sólido de color blanco (0,175 g).  
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,70 (s, 3H), 6,90 (m, 3H), 7,25 (m, 4H), 7,58 (m, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 8,27 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,29 minutos EM m/z 337 [MH]<sup>+</sup>

Preparación 13

- 15 4-(4-clorofenoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



- 20 Se añadieron [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,530 g, 0,65 mmol) y acetato potásico (1,91 g,  
19,4 mmol) a una solución de 3-bromo-4-(4-clorofenoxi)benzonitrilo (Preparación 14, 2,0 g, 6,48 mmol) y  
4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2,46 g, 9,7 mmol) en DMSO (30 ml). La mezcla se calentó a  
100 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre  
agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato  
de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color negro que se purificó por  
cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 20 al 50% en Heptano, produciendo el compuesto del  
título en forma de un sólido de color blanco (2,13 g).  
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,24 (s, 12H), 6,89 (m, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,75 (m, 1 H),  
7,93 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H),  
TR de CLEM = 3,55 minutos EM m/z no se observó la masa iónica.

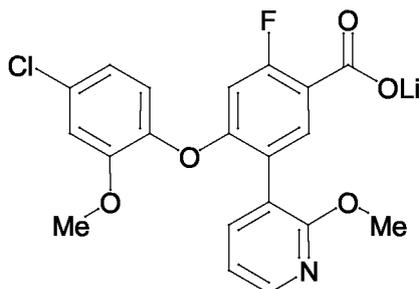
Preparación 143-bromo-4-(4-clorofenoxi)benzonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (1,60 g, 8,00 mmol), 4-clorofenol (1,028 g, 8 mmol) y carbonato potásico (2,487 g, 24 mmol) en DMSO (20 ml) se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (2 x 30 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,47 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,85 (d, 1 H), 7,00 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,51 (m, 1 H), 7,92 (d, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,90 minutos EM m/z masa iónica no observada

#### Preparación 15

Sal de litio del ácido 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)benzoico

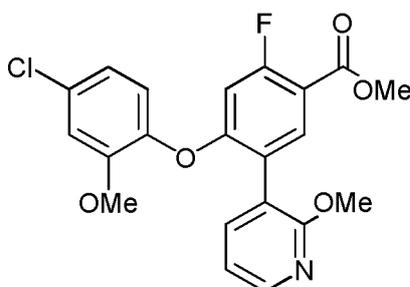


10 Se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1 M, 0,57 ml, 0,57 mmol) a una solución de 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)benzoato de metilo (Preparación 16, 0,0477 mg, 0,114 mmol) en THF (2,3 ml) y se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,070 g).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,73 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,28 (d, 1 H), 6,96-6,98 (m, 2H), 7,02 (m, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 8,13 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,26 minutos EM m/z 402 [M-H]<sup>-</sup>

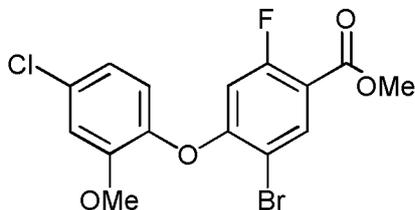
#### Preparación 16

4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)benzoato de metilo

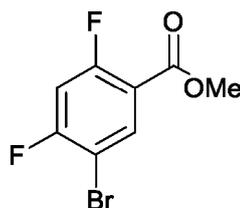


20 Se preparó de acuerdo con la Preparación 2 usando 5-bromo-4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluorobenzoato de metilo (Preparación 17, 0,165 g, 0,423 mmol) y ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico mono hidrato (0,109 g, 0,637 mmol) con una adición extra de agua (0,5 ml) y calentamiento durante 18 horas a 50 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 10% en DCM, proporcionando el compuesto del título en forma de una goma transparente (47,7 mg).

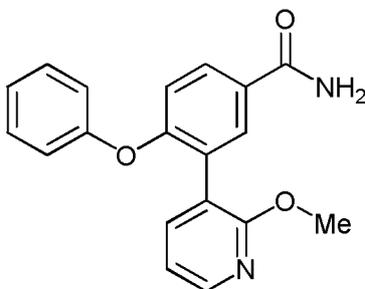
25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,76 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,39 (d, 1 H), 6,93-6,98 (m, 4H), 7,66 (m, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,18 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,68 minutos EM m/z 418 [MH]<sup>+</sup>

Preparación 175-bromo-4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluorobenzoato de metilo

- 5 Se preparó de acuerdo con la Preparación 3 con 4-cloro-2-metoxifenol (0,13 ml, 1,07 mmol) y 5-bromo-2,4-difluorobenzoato de metilo (Preparación 18, 255 mg, 1,02 mmol) a temperatura ambiente durante 18 horas. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% en Heptano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,165 g).  
 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,77 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,31 (d, 1 H), 6,97-7,05 (m, 3H), 8,25 (d, 1 H).  
 Tr de CLEM = 3,73 minutos EM m/z 389 [MH]<sup>+</sup>

10 Preparación 18 (Prov1 Prep 10)5-bromo-2,4-difluorobenzoato de metilo

- 15 Se añadió lentamente ácido clorhídrico concentrado (10,4 ml, 127 mmol) a una mezcla de ácido 5-bromo-2,4-difluorobenzoico (0,999 g, 4,21 mmol) en metanol (26 ml). La mezcla se calentó a 95 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando un aceite de color pardo (0,847 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Biotage®, cartucho de 100 g SNAP, EtOAc del 5 al 50% en Heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido cristalino transparente (0,544 g).  
 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,95 (s, 3H), 6,98 (m, 1 H), 8,21 (t, 1 H).  
 Tr de CLEM = 2,95 minutos

Preparación 193-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenoxibenzamida

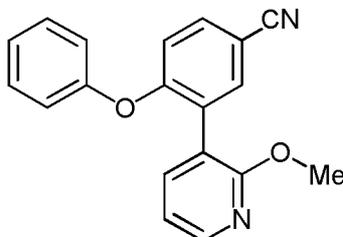
- 25 Se añadió gota a gota una solución de peróxido ácido acuoso al 30% (1 ml, 7,6 mmol) a una suspensión de 3-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenoxibenzonitrilo (Preparación 20, 0,23 g, 0,76 mmol) y carbonato potásico (0,64 g, 4,6 mmol) en DMSO (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se inactivó con una solución acuosa de tiosulfato sódico (10% p/v, 10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,2 g).  
 30

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,78 (s, 3H), 6,85 (m, 4H), 7,02 (t, 1H), 7,25 (t, 2H), 7,55 (d, 1 H), 7,85 (d, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H).

Tr de CLEM = 2,26 minutos EM m/z 321 [MH] $^+$

#### Preparación 20

##### 5 3-(2-metoxipiridin-3-il)-4-fenoxibenzonitrilo



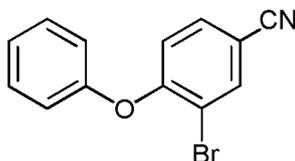
Se suspendió una mezcla de 3-bromo-4-fenoxibenzonitrilo (Preparación 21, 0,21 g, 0,7 mmol), ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (0,2 g, 1,1 mmol) y carbonato ácido sódico (0,19 g, 2,1 mmol) se suspendió en dioxano (10 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos. Se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,050 g, 0,07 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después de la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, la reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (15 ml). La fase orgánica se filtró a través de una capa de celite y el disolvente se retiró al vacío, proporcionando un sólido de color pardo en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en Heptano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,23 g).

15 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,80 (s, 3H), 6,85 (d, 1 H), 6,95 (m, 3H), 7,05 (t, 1 H), 7,12 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,80 (s, 1 H), 8,15 (m, 1 H),

Tr de CLEM = 3,17 minutos EM m/z 304 [MH] $^+$

#### Preparación 21

##### 3-Bromo-4-fenoxibenzonitrilo



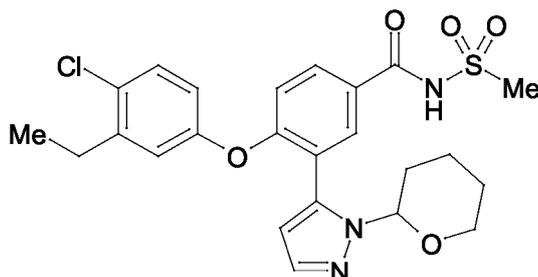
20 Se añadió 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (0,5 g, 2,4 mmol) a una suspensión de fenol (0,23 g, 2,4 mmol) y carbonato potásico (0,67 g, 4,8 mmol) en DMSO (2 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con agua (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título (0,59 g).

25 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6,82 (d, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,50 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H).

Tr de CLEM = 3,55 minutos EM m/z 274 [MH] $^+$

#### Preparación 22

##### 4-(4-cloro-3-etilfenoxi)-N-(metilsulfonil)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzamida

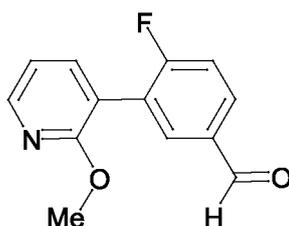


30

- 5 Una solución de 4-(4-cloro-3-etilfenoxi)-3-(1-(tetrahidro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol-5-il)benzaldehído (Preparación 10, 218 mg, 0,53 mmol), metanosulfonamida (51 mg, 0,53 mmol) y di-(pivaloil)yodobenceno (323 mg, 0,80 mmol) en acetato de isopropilo (4 ml) se desgasificó durante 5 minutos con nitrógeno y después se añadió bis[rodio(ácido  $\alpha, \alpha, \alpha'$ ,  $\alpha'$ -tetrametil-1,3-benceno dipropiónico)] (20 mg, 0,026 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en heptano y después metanol al 5% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (335 mg, 125%).  
Tr de CLEM = 3,64 min EM m/z [MH]<sup>+</sup> 504,12

#### Preparación 23

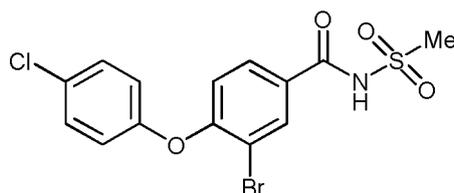
- 10 4-fluoro-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzaldehído



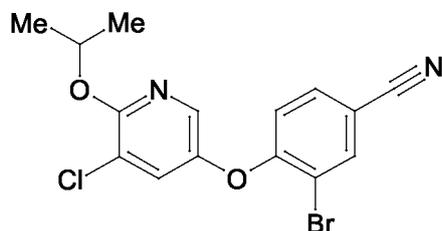
- 15 Una mezcla de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (1,0 g, 4,9 mmol), ácido (2-metoxipiridin-3-il)borónico (1,2 g, 7 mmol) y carbonato ácido sódico (1,5 g, 15 mmol) se agitó en dioxano (20 ml) y agua (8 ml). La mezcla se desgasificó durante 10 minutos, después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (0,130 g, 0,1 mol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora, después se enfrió y se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre EtOAc (60 ml) y agua (15 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, proporcionando el producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% en heptano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,85 g).  
20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  3,90 (s, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,12 (d, 1 H), 10,02 (s, 1 H).  
Tr de CLEM = 2,27 minutos EM m/z 232 [MH]<sup>+</sup>

#### Preparación 24

- 3-Bromo-4-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida



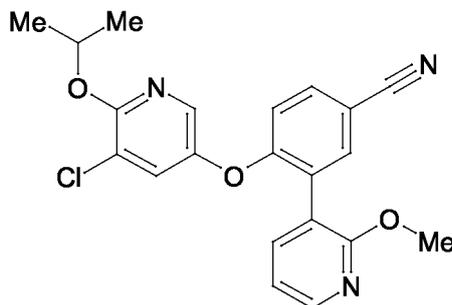
- 25 Una mezcla de ácido 3-bromo-4-(4-clorofenoxi)-benzoico (Preparación 29, 19 g, 58 mmol), metanosulfonamida (9,67 g, 102 mmol), EDCI (19,33 g, 101,5 mmol) y DMAP (12,34 g, 101,5 mmol) en DMF (200 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se diluyó con DCM (500 ml), se lavó con HCl acuoso 1 M (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo al 50% en EtOAc, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (5,4 g).  
30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  3,36 (s, 3H); 7,07 (m, 1 H); 7,13 (m, 2H); 7,51 (m, 2H); 7,95 (m, 1 H); 8,34 (m, 1 H)

Preparación 253-Bromo-4-[(5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)oxi]benzonitrilo

5 A una solución de 5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-ol (Preparación 35, 350 mg, 1,87 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se le añadió 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (333 mg, 1,87 mmol) y carbonato potásico (386 mg, 2,80 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas y después se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro que cristalizó después de un periodo de reposo (920 mg) y que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (m, 6H), 5,35 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 7,43 (s, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H).

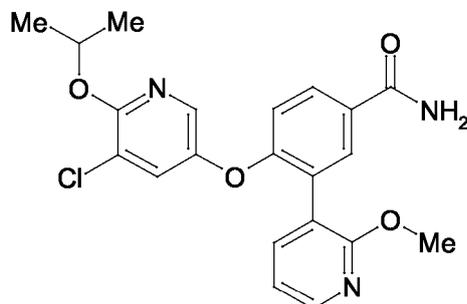
Tr de CLEM = 3,93 minutos EM m/z 325 [MH-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>

Preparación 264-[(5-Cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzonitrilo

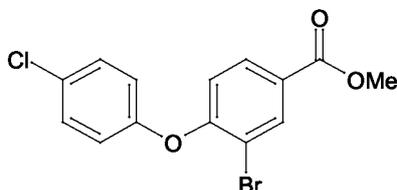
15 A una solución de 3-bromo-4-[(5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)oxi]benzonitrilo (Preparación 25, 638 mg, 1,74 mmol) y ácido 2-metoxi-3-piridilborónico (265 mg, 1,74 mmol) en dioxano (10,5 ml) se le añadió una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (5,2 ml, 5,21 mmol). La reacción se roció con nitrógeno antes de la adición de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (200 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (25 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de heptano/EtOAc. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (534 mg, 60%).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (m, 6H), 3,90 (s, 3H), 5,30 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,95 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,50 (m, 2H), 7,65 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 8,20 (m, 1 H).

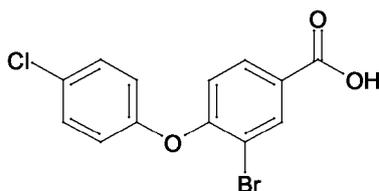
25 Tr de CLEM = 4,19 minutos EM m/z 396 [MH]<sup>+</sup>

Preparación 274-[(5-Cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzamida

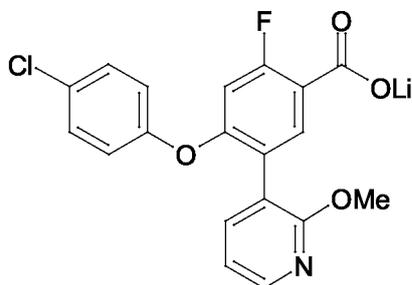
- 5 A una solución de 4-[(5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)oxi]-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzonitrilo (Preparación 26, 534 mg, 1,35 mmol) en DMSO (10,0 ml) se le añadió carbonato potásico (560 mg, 4,05 mmol) y una solución acuosa al 30% de peróxido ácido (690  $\mu$ l, 6,74 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml) dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco. El precipitado se filtró, se lavó con agua (50 ml) y se secó al vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (436 mg, 85%), que se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 10 RMN  $^1$ H (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 1,40 (m, 6H), 3,85 (s, 3H), 5,25 (m, 1 H), 6,95 (m, 2H), 7,35 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 7,80 (m, 3H), 8,20 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,03 minutos EM m/z 414 [MH] $^+$

Preparación 283-bromo-4-(4-clorofenoxi)-benzoato de metilo

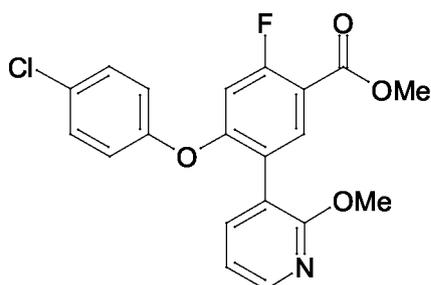
- 15 A una solución de 3-bromo-4-fluoro benzoato de metilo (20 g, 86 mmol) y 4-clorofenol (11,0 g, 171 mmol) en dimetilsulfóxido (500 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (19,3 g, 171 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 120  $^{\circ}$ C durante 16 horas, después se vertió en 500 ml de agua y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:1 de éter de petróleo:EtOAc), produciendo 18 g (55 mmol) de ácido 3-bromo-4-(4-clorofenoxi)-benzoico y 2 g del compuesto del título.
- 20 RMN  $^1$ H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  3,90 (s, 3H); 6,86 (m, 1H); 6,97 (m, 2H); 7,35 (m, 2H); 7,91 (m, 1 H); 8,32 (m, 1 H).

Preparación 29Ácido 3-bromo-4-(4-clorofenoxi)-benzoico

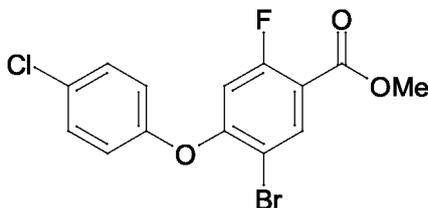
- 25 A una solución de 3-bromo-4-(4-clorofenoxi)-benzoato de metilo (Preparación 28, 2 g, 6 mmol) en 40 ml de metanol se le añadió hidróxido sódico (0,486 g, 11,7 mmol) en 10 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó a 50  $^{\circ}$ C durante 16 horas, después se acidificó a pH 4 con ácido clorhídrico 1 M, se agitó durante 1 hora, se filtró y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título (1,53 g, 78%).
- 30 RMN  $^1$ H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  6,87 (m, 1H); 6,99 (m, 2H); 7,36 (m, 2H); 7,95 (m, 1H); 8,37 (m, 1 H).

Preparación 30Sal de litio del ácido 4-(4-clorofenoxi)-2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)benzoico

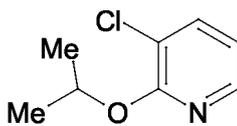
- 5 A una solución de 4-(4-clorofenoxi)-2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)benzoato de metilo (Preparación 31, 194 mg, 0,50 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1 M, 2,51 ml, 2,51 mmol) y la mezcla se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, la reacción se concentró al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (236 mg, 100%).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 3,70 (s, 3H), 6,63 (d, 1 H), 6,92 (d, 2H), 6,99 (m, 1 H), 7,34 (d, 2H), 7,51 (d, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,33 minutos EM m/z 374 [MH]<sup>+</sup>

Preparación 314-(4-clorofenoxi)-2-fluoro-5-(2-metoxipiridin-3-il)benzoato de metilo

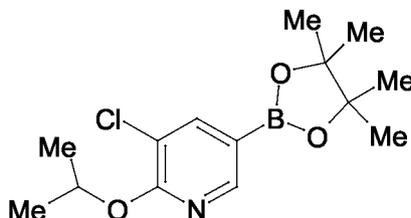
- 15 A una solución agitada de 5-bromo-4-(4-clorofenoxi)-2-fluorobenzoato de metilo (Preparación 32, 199 mg, 0,55 mmol) en dioxano (10 ml) y agua (0,5 ml) se le añadieron carbonato potásico (158 mg, 1,14 mmol) y ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico monohidrato (147 mg, 0,86 mmol). La reacción se desgasificó tres veces seguido de la adición de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (13,2 mg, 0,012 mmol). La reacción se desgasificó tres veces y se calentó a 50 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío, proporcionando un residuo de color pardo. El residuo se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando un aceite de color pardo (383 mg). Después, el aceite se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando el sistema Biotage<sup>TM</sup> (columna de sílice de 50 g, eluyendo con DCM). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma un aceite de color gris (194 mg, 91%).
- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,86 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,59 (d, 1 H), 6,94-6,98 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,56 (m, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,18 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,78 minutos EM m/z 388 [MH]<sup>+</sup>
- 25

Preparación 325-bromo-4-(4-clorofenoxi)-2-fluorobenzoato de metilo

- Una mezcla de 4-clorofenol (94,7 mg, 0,74 mmol), 5-bromo-2,4-difluorobenzoato de metilo (Preparación 18, 168 mg, 0,67 mmol) y carbonato potásico (277 mg, 2,01 mmol) en dimetilsulfóxido (3 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con una solución acuosa de hidróxido sódico (1,0 M, 20 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (199 mg, 83%).
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,92 (s, 3H), 6,52 (d, 1 H), 7,01 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 8,23 (d, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,79 minutos EM m/z 359 [MH]<sup>+</sup>

Preparación 333-Cloro-2-isopropoxipiridina

- En un matraz de 3 bocas equipado con un embudo de adición por goteo, un termómetro y un condensador se añadió hidruro sódico (64,10 g; 1,07 mol) seguido de THF (1,65 l). La suspensión se enfrió a 5 °C y se añadió gota a gota *iso*-propanol (128 ml; 1,07 mol) durante 50 minutos. Tras la adición completa, el baño de hielo se retiró y la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 1 hora. Después, se añadió 2,3-dicloropiridina (154,6 g; 1,11 mol) y la mezcla de reacción se llevó a un reflujo suave y se dejó en agitación durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5-10 °C y se inactivó cuidadosamente con una mezcla de salmuera:agua (50:50; 100 ml) seguido de agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 600 ml), las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron, dando el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo oscuro (164,1 g; 89%).
- RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,40 (6H, d), 5,36 (1 H, m), 6,80 (1 H, m), 7,6 (1 H, m), 8,05 (1 H, m).  
Tr de CLEM = 3,09 minutos EM m/z 130 [M-iPr]<sup>+</sup>

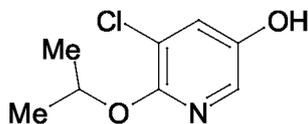
Preparación 343-Cloro-2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

- Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-cloro-2-isopropoxipiridina (Preparación 33, 154,1 g; 897,9 mmol), bispinacolatodiboro (273,6 g, 1,077 mol) y 4,4-di-*terc*-butil-2,2-dipiridilo (2,45 g; 8,97 mmol) en heptano (1,55 l). La mezcla de reacción se cicló entre vacío y nitrógeno 6 veces durante 15 minutos. Se añadió di-mu-metanolatodiiridio(Ir-Ir)-cicloocta-1,5-dieno (1:2) (2,45 g; 4,49 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez que todos los materiales de partida se habían consumido, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se inactivó con metanol (70 ml). Después de la adición completa, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color rojo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,20 (6H, d), 1,30-1,35 (12H, s), 4,40 (1 H, m), 7,96 (1 H, m), 8,38 (1H, m).  
Tr de CLEM = 4,55 minutos

### Preparación 35

#### 5-Cloro-6-isopropoxipiridin-3-ol



5

A una solución de 3-cloro-2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Preparación 34, 297,6 g, 897,9 mmol) en ácido acético:agua (2,2 l:1,0 l) a 0 °C se le añadió ácido peracético (191 ml; 1,077 mol) y la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente. Después de 4 horas, la reacción se completó y se inactivó con una solución 0,5 M de tiosulfato sódico (225 ml). La solución oscura resultante se evaporó a sequedad y el residuo se pasó a través de un lecho de sílice (lavado abundantemente con heptano puro gradualmente hasta EtOAc al 10%:heptano) para retirar las sales boronato de la línea base. El filtrado se evaporó, dando un aceite viscoso de color amarillo pálido que contenía el 8% del regioisómero erróneo. Se realizó adicionalmente una cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$  80 g/1,5 kg usando EtOAc al 30% en heptano como eluyente). Las fracciones relevantes se evaporaron, dando un sólido de color amarillo pálido que se trituró con heptano, se secó con succión, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

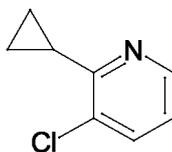
10

15

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,38 (6H, d), 4,20 (1 H, m), 7,25 (1 H, m), 7,70 (1 H, m).  
Tr de CLEM = 2,15 minutos EM m/z 186  $[\text{M}-\text{H}]^-$

### Preparación 36

#### 3-Cloro-2-ciclopropilpiridina



20

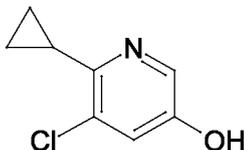
Se suspendieron 3-cloro-2-bromopiridina (5,0 g, 26 mmol) y fosfato potásico tribásico (19,3 g, 90,9 mol) en tolueno (40,0 ml) y agua (2,0 ml). La mezcla se sonicó durante 10 minutos, después a la mezcla de reacción se le añadieron ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13,0 mmol), diacetato de paladio (0,093 g, 0,414 mol) y triciclohexilfosfina (0,243 g, 0,867 mol), que se calentó en un DrySyn® calentado previamente a 100 °C, en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13,0 mmol), diacetato de paladio (0,093 g, 0,41 mol) y triciclohexilfosfina (0,243 g, 0,87 mol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadieron ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13,0 mmol), diacetato de paladio (0,093 g, 0,41 mol) y triciclohexilfosfina (0,243 g, 0,87 mol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (40,0 ml) y agua (40,0 ml) y se filtró sobre una capa de arbocel® en una corriente de nitrógeno. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución al 10% de ácido cítrico acuoso (3 x 25,0 ml) seguido de una solución acuosa de ácido clorhídrico (3 x 1,0 M, 20,0 ml). La fase orgánica se desechó y la fase acuosa se basificó de nuevo con la adición cuidadosa de una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico (100,0 ml). El producto se extrajo con *tert*-butil metil éter (3 x 20,0 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron una vez más con una solución al 10% de ácido cítrico acuoso (25,0 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, produciendo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (2,45 g, 62%).  
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0,94-1,01 (m, 4H), 2,40-2,48 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1 H), 7,78-7,81 (m, 1 H), 8,33-8,34 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 2,27 minutos EM m/z 154  $[\text{MH}]^+$

25

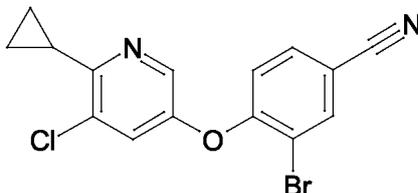
30

35

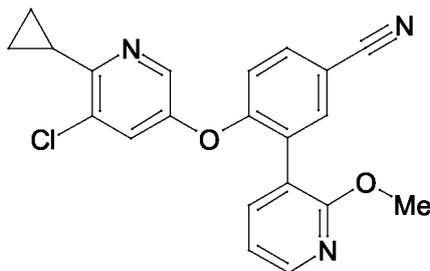
40

Preparación 375-Cloro-6-ciclopropilpiridin-3-ol

Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-cloro-2-ciclopropilpiridina (Preparación 36, 0,475 g; 3,092 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,980 g, 3,86 mol) y 4,4-di-*tert*-butil-2,2-dipiridilo (0,025 g; 0,093 mmol) en heptano (1,55 l). La mezcla de reacción se cicló entre vacío y nitrógeno 6 veces durante 15 minutos. Después, se añadió di-metanolatodiiiridio(Ir-Ir)-cicloocta-1,5-dieno (1:2) (0,063 g; 0,093 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad, proporcionando un aceite viscoso de color rojo. El aceite resultante se disolvió en acetona (10,0 ml) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Después, a la mezcla se le añadió peroximonosulfato potásico (2,55 g, 4,15 mmol) en agua (10,0 ml) y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Después, la reacción se diluyó en *tert*-butil metil éter (25,0 ml) y se lavó con salmuera (3 x 25,0 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó con cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 30% en heptano, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,220 g, 1,28 mmol, 42%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,81-0,85 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H), 2,26-2,32 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,94-7,95 (d, 1H), 10,05 (s, 1H).

Preparación 383-bromo-4-(5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-iloxi)benzonitrilo

Se suspendieron 5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-ol (250 mg, 1,47 mmol), 3-bromo-4-fluorobenzonitrilo (Preparación 37, 295 mg, 1,47 mmol) y carbonato potásico (611 mg, 4,42 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 5 horas a 50 °C, después se añadió agua (60 ml) y la suspensión se extrajo en acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite transparente que solidificó después de un periodo de reposo (485 mg, 94%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,07 (m, 4H), 2,50 (m, 1 H), 6,88 (m, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,16 (m, 1 H). Tr de CLEM = 3,80 min EM m/z [MH]<sup>+</sup> 348,94

Preparación 394-(5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-iloxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzonitrilo

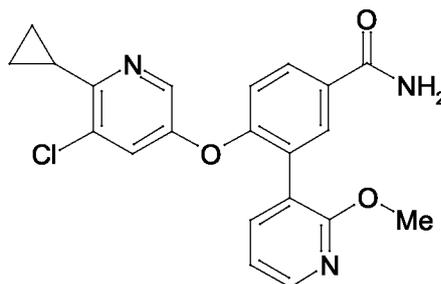
Se suspendieron 3-bromo-4-(5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-iloxi)benzonitrilo (Preparación 38, 485 mg, 1,37 mmol), ácido 2-metoxipiridin-3-ilborónico (233 mg, 1,53 mmol) y carbonato de cesio en dioxano (6 ml) y agua (3 ml). La suspensión se desgasificó 20 minutos con nitrógeno, después se añadió *tetraquis*-trifenilfosfinapaladio (80 mg, 0,07

mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante una noche a 75 °C. La solución se concentró al vacío hasta un cuarto del volumen, después se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma (478 mg, 91%).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,04 (m, 4H), 2,46 (m, 1 H), 3,86 (s, 3H), 6,97 (m, 2H), 7,27 (m, 1 H), 7,54 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,67 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 8,20 (m, 1 H).  
Tr de CLEM = 3,75 min EM m/z [MH]<sup>+</sup> 378,03

#### Preparación 40

10 4-(5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-iloxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzamida



A una solución de 4-(5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-iloxi)-3-(2-metoxipiridin-3-il)benzonitrilo (Preparación 39, 478 mg, 1,27 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se le añadió carbonato potásico (1,05 g, 7,62 mmol) seguido de una solución acuosa al 30% de peróxido ácido (650 µl, 6,35 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió agua (50 ml) y la solución se extrajo en acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 3% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (528 mg, 87%).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,02 (m, 4H), 2,44 (m, 1 H), 3,82 (s, 3H), 5,66 (s a, 1 H), 6,01 (s a, 1 H), 7,96 (m, 2H), 7,25 (m, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,07 (m, 1 H), 8,17 (m, 1 H).  
20 Tr de CLEM = 3,12 min EM m/z [MH]<sup>+</sup> 396,02

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para bloquear el banal Nav1.7 (o SCN9A) se midió usando el ensayo que se describe a continuación.

#### Construcción y mantenimiento de la línea celular

25 Se transfectaron células de riñón embrionario humanas (HEK) con una construcción hSCN9A usando reactivo de lipofectamina (Invitrogen), usando técnicas estándar. Se identificaron las células que expresaban de manera estable las construcciones hSCN9A mediante su resistencia a G-418 (400 µg/ml). Se exploró la expresión de clones usando la técnica de pinza de voltaje de célula completa.

#### Cultivo celular

30 Las células HEK transfectadas de manera estable con hSCN9A se mantuvieron en medio DMEM suplementado con suero fetal bovino al 10 % inactivado por calor y 400 µg/ml de G-418 en un incubador a 37 °C con una atmósfera humidificada de CO<sub>2</sub> al 10 %. Para HTS, las células se recogieron de los matraces mediante tripsinización y se volvieron a emplazar en una placa multipocillo adecuada (normalmente 96 o 384 pocillos/placa) de tal forma que puede lograrse confluencia dentro a las 24 horas de la siembra. Para los estudios electrofisiológicos, se retiraron las células del matraz de cultivo mediante tripsinización breve y se volvieron a emplazar a baja densidad en cubreobjetos de vidrio. Las células se usaron normalmente para experimentos electrofisiológicos entre 24 a 72 horas después de la siembra.

#### Grabación electrofisiológica

40 Los cubreobjetos que contienen células HEK que expresan hSCN9A se colocaron en un baño sobre la platina de un microscopio invertido y se perfusionaron (aproximadamente 1 ml/minuto) con solución extracelular de la siguiente composición: NaCl 138 mM, CaCl<sub>2</sub> 2 mM, KCl 5,4 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, glucosa 10 mM, y HEPES 10 mM, pH 7,4, con NaOH. Las pipetas se rellenaron con una solución intracelular de la siguiente composición: CsF 135 mM, CsCl 5 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,3 con NaOH, y tenían una resistencia de 1 a 2 megaohmios. La osmolalidad de las soluciones extracelulares e intracelulares fue de 300 mOsm/kg y 295 mOsm/kg, respectivamente. Todas las grabaciones se efectuaron a temperatura ambiente (22 - 24 °C) usando amplificadores AXOPATCH 200 B y el programa informático PCLAMP (Axon Instruments, Burlingame, CA).

Las corrientes de hSCN9A en células HEK se midieron usando la configuración de célula completa de la técnica de fijación de membranas (Hamill y col., 1981). La resistencia en serie no compensada fue normalmente de 2 a 5 mega Ohmios se logró de manera rutinaria una compensación de resistencia en serie de > 85 %. Como resultado, los errores de voltaje fueron despreciables y no se aplicó ninguna corrección. Las grabaciones de corriente se adquirieron de 20 a 50 KHz y se filtraron de 5 a 10 KHz.

Las células HEK transfectadas de manera estable con hSCN9A se visionaron con óptica de contraste de Hoffman y se colocaron delante de una matriz de tubos de flujo que emitían soluciones celulares que contenían control o compuesto. Todos los compuestos se disolvieron en dimetil sulfóxido para preparar soluciones madre 10 mM, que después se diluyeron en solución extracelular para lograr las concentraciones finales deseadas. Se vio que la concentración final de dimetil sulfóxido (dimetil sulfóxido <0,3 %) no tenía un efecto significativo sobre las corrientes de sodio de nSCN9A. La dependencia de voltaje de la inactivación se determinó aplicando una serie de pulsos previos de despolarización (8 segundos de duración en incrementos de 10 mV) desde un potencial negativo de mantenimiento. El voltaje se detuvo entonces de manera inmediata a 0 mV para evaluar la magnitud de la corriente de sodio. Las corrientes provocadas a 0 mV se representaron en función del potencial del pulso previo para permitir la estimación del voltaje al cual el 50 % de los canales estaban inactivados (punto medio de inactivación o  $V_{1/2}$ ). Los compuestos se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir canales de sodio de hSCN9A mediante la activación del canal con un paso de voltaje de 20 milisegundos a 0 mV seguidamente a un pulso previo de acondicionamiento de 8 segundos al  $V_{1/2}$  determinado empíricamente. El efecto del compuesto (% de inhibición) se determinó por diferencia en la amplitud antes y después de la aplicación de compuestos de ensayo. Para facilidad de comparación, los valores de "EC<sub>50</sub> estimados" (ECI<sub>50</sub>) se calcularon a partir de datos de electrofisiología de un solo punto mediante la siguiente ecuación, (concentración ensayada, uM) X (Inhibición 100 %/ % de inhibición). Los valores de inhibición <20 % y >80 % se excluyeron del cálculo. Los ensayos electrofisiológicos se llevaron a cabo con equipos PatchXpress 7000 y programas informáticos asociados (Molecular Devices Corp.). Todos los tampones y soluciones de ensayo fueron idénticos a los usados en experimentos de pinza de voltaje de célula completa descritos anteriormente. Las células hSCN9A se crecieron como se indica anteriormente al 50 % - 80 % de confluencia y se recogieron mediante tripsinización. Las células tripsinizadas se lavaron y resuspendieron en tampón extracelular a una concentración de  $1 \times 10^6$  células/ml. La instalación de manejo de líquidos incorporada del PatchXpress se usó para dispensar las células y la aplicación de los compuestos de ensayo. La determinación del punto medio de voltaje de inactivación fue como se describe para grabaciones convencionales de célula completa. Las células se sometieron a pinza de voltaje al  $V_{1/2}$  determinado empíricamente y se activó la corriente mediante un paso de voltaje de 20 milisegundos a 0 mV.

Los ensayos electrofisiológicos también se llevaron a cabo usando la plataforma electrofisiológica automatizada Ionworks Quattro (Molecular Devices Corp.). Las soluciones intracelulares y extracelulares fueron como se describieron anteriormente con los siguientes cambios, se añadieron 120 µg/m de anfotericina a la solución intracelular para perforar la membrana y permitir el acceso eléctrico a las células. Las células hSCN9A se crecieron y recogieron como para PatchXpress y las células se resuspendieron en solución extracelular a una concentración de  $1 \times 10^6$  células/ml. La instalación de manejo de líquidos incorporada del Ionworks Quattro se usó para dispensar las células y la aplicación de los compuestos de ensayo. Se aplicó un protocolo de voltaje a continuación que comprendía un paso de voltaje para inactivar por completo los canales de sodio, seguido un periodo de recuperación hiperpolarizado para permitir una recuperación parcial desde la inactivación para canales de sodio no bloqueados, seguido de un paso de voltaje despolarizado de prueba para determinar la magnitud de inhibición por el compuesto de ensayo. El efecto del compuesto se determinó basándose en la diferencia de amplitud de corriente entre las exploraciones antes de añadir compuesto y después de añadir compuesto.

Los compuestos de los ensayos se ensayaron en los ensayos descritos anteriormente y se vio que tenían los valores de ECI<sub>50</sub> de Na<sub>v</sub>1.7 (uM) especificados en la tabla a continuación. Todos los datos se derivan del ensayo PatchXpress a menos que se afirme expresamente lo contrario.

Ej.	ECI <sub>50</sub>								
1	2,7	3	0,99	5	0,90	7	0,066	9	0,11
2	0,22	4	4,5	6	1,3	8	0,049	10	0,94
11	0,10	28	16 (IW)	45	2,0	62	1,2	79	2,4
12	3,5	29	0,57	46	151 (IW)	63	3,9	80	>1
13	24 (IW)	30	18 (IW)	47	0,092	64	0,54	81	1,1
14	>3	31	0,27	48	9,8	65	0,64	82	>1
15	0,18	32	0,12	49	>3	66	0,098	83	0,49
16	0,91	33	0,29	50	0,73	67	2,8	84	0,49

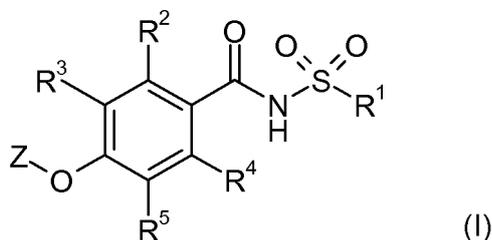
(continuación)

Ej.	ECI <sub>50</sub>								
17	13 (IW)	34	8,6	51	1,7	68	0,083	85	0,64
18	0,57	35	8,0	52	0,46	69	0,44	86	1,1
19	28 (IW)	36	3,9	53	0,12	70	2,2	87	0,086
20	0,82	37	0,34	54	0,12	71	2,5	88	2,5
21	4,6	38	>3	55	0,44	72	0,10	89	0,16
22	15 (IW)	39	1,1	56	2,4	73	0,17	90	1,4
23	2,8	40	69 (IW)	57	0,66	74	1,9	91	0,68
24	0,50	41	>3	58	>1	75	0,31	92	0,038
25	10 (IW)	42	7,5	59	0,37	76	>1	93	0,066
26	17 (IW)	43	0,63	60	0,018	77	<1	94	0,40
27	>3	44	17 (IW)	61	0,066	78	0,15	95	0,10

5 La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para bloquear el canal Na<sub>v</sub>1.5 (o SCN5A) también puede medirse usando un ensayo análogo al descrito anteriormente, pero sustituyendo el gen SCN9A por el gen SCN5A. Todas las demás condiciones permanecen igual, incluyendo la misma línea celular y las condiciones para el crecimiento celular. Las CI<sub>50</sub> estimadas se determinan a la mitad de inactivación para Na<sub>v</sub>1.5. Estos resultados pueden compararse con el valor de ECI<sub>50</sub> en el canal Na<sub>v</sub>1.7 para determinar la selectividad de un compuesto dado por Na<sub>v</sub>1.7 frente a Na<sub>v</sub>1.5.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



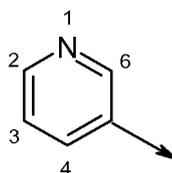
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 Z es un grupo seleccionado entre naftilo, fenilo y Het<sup>1</sup>, estando dicho grupo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>;
- Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre F; Cl; CN; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) o uno a tres F; cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido con uno a tres F; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;
- 10 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R<sup>9</sup>; cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R<sup>10</sup>; Het<sup>2</sup>; y Het<sup>3</sup>; en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) puede estar opcionalmente condensado a un anillo fenilo o puede estar sustituido independientemente con uno a tres R<sup>10</sup>;
- R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres F;
- 15 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son independientemente H, F, Cl o -OCH<sub>3</sub>;
- R<sup>5</sup> es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, Cl, F y R<sup>6</sup>; o Het<sup>3</sup>;
- R<sup>6</sup> es un grupo seleccionado entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en donde cada grupo está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a cinco F;
- 20 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente H; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R<sup>11</sup>; cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>); o Het<sup>2</sup> "unido a C"; en donde cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) puede estar opcionalmente condensado a un anillo fenilo o puede estar independientemente sustituido con uno a tres R<sup>10</sup>; o
- R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado, puenteado de 7 a 9 miembros;
- 25 R<sup>9</sup> es F; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido con uno a tres F; Het<sup>1</sup>; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente por uno a tres R<sup>6</sup>;
- R<sup>10</sup> es F, Cl o R<sup>6</sup>;
- R<sup>11</sup> es F; alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), opcionalmente sustituido con uno a tres F; Het<sup>1</sup> "unido a C"; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R<sup>6</sup>;
- 30 Het<sup>1</sup> es un heteroarilo de 6, 9 o 10 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno;
- Het<sup>2</sup> es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 8 miembros que comprende uno o dos miembros en el anillo seleccionados entre -NR<sup>12</sup>- y -O-, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>);
- 35 Het<sup>3</sup> es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CN y R<sup>6</sup>; y
- R<sup>12</sup> es H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) están opcionalmente sustituidos con uno a tres F; o, cuando Het<sup>2</sup> está "unido a N", está ausente.
- 40 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.
3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que Z es fenilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que Z es fenilo sustituido en posición para con Y<sup>2</sup>.
- 45 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Z es un heteroarilo de 6 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.
6. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres sustituyentes seleccionados entre Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup>.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 6, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre  $Y^1$  e  $Y^2$ .

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 6 o 7, en el que Z es piridilo opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados entre  $Y^1$  e  $Y^2$ , y en el que dicho piridilo está orientado como se indica a continuación:

5



9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho piridilo está 2-sustituido o, donde está disustituido, 2 y 3-sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que  $R^1$  es alquilo ( $C_1-C_4$ ) o cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ).

10

11. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente H o F.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que  $R^5$  es (i) fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre CN, Cl, F y  $R^6$ ; o (ii) un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CN y  $R^6$ .

15

13. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que  $R^5$  es (i) fenilo opcionalmente sustituido con CN, Cl, F o  $R^6$ ; o (ii) un heteroarilo seleccionado entre pirazolilo, piridilo o pirimidinilo, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con alquilo ( $C_1-C_6$ ) o alquilo ( $C_1-C_6$ ) sustituido, si la valencia lo permite, por uno a cinco F.

20

14. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que  $R^6$  es un grupo seleccionado entre  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OC_2H_5$  u  $-OCF_3$ .

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo conjuntamente, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

25

16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.

17. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como un medicamento.

18. Un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento del dolor.

30

19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18, en el que el dolor es dolor neuropático, nociceptivo o inflamatorio.