(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 526 675**

(51) Int. CI.:

C07D 285/08 (2006.01)
C07D 285/135 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011 E 11746618 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2590957**

(54) Título: **N-sulfonilbenzamidas como inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje**

(30) Prioridad:

09.07.2010 US 362919 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.01.2015

(73) Titular/es:

PFIZER LIMITED (50.0%)
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB y
ICAGEN, INC. (50.0%)

(72) Inventor/es:

GREENER, BENJAMIN SCOTT;
MARRON, BRIAN EDWARD;
MILLAN, DAVID SIMON;
RAWSON, DAVID JAMES;
STORER, ROBERT IAN y
SWAIN, NIGEL ALAN

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

DESCRIPCIÓN

N-sulfonilbenzamidas como inhibidores de los 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 procedimientos para su preparación y a intermedios usados en dichos procedimientos.

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 las células neuronales, los canales de sodio son responsables principalmente de generar la rápida carrera ascendente del potencial de acción. De este modo, los canales de sodio son esenciales para la iniciación y la propagación de señales eléctricas en el sistema nervioso. Por tanto, la función adecuada y apropiada de los canales de sodio es necesaria para la función normal de la neurona. Por consiguiente, se cree que en la función anómala de los canales de sodio subyace varios trastornos médicos (véase Hubner CA, Jentsch TJ, Hum. Mol. Genet., 11(20): 2435-45 (2002) para una revisión general de trastornos heredados de los canales de iones) que incluye epilepsia (Yogeeswari et al., 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 et al., J. Neurobiol., 61(1): 55-71 (2004)).

Actualmente se conocen al menos nueve miembros de la familia de las subunidades alfa de canales de sodio dependientes de voltaje (CSDV). Los nombres para esta familia incluyen SCNx, SCNAx y Na_vx.x. La familia de CSDV se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias Na_v1.x (todos excepto SCN6A) y Na_v2.x (SCN6A). La subfamilia de Nav1.x puede subdividirse funcionalmente en dos grupos, aquellos que son sensibles al bloqueo por tetrodotoxina (sensibles a TTX o TTX-s) y aquellos que son resistentes al bloqueo por tetrodotoxina (resistentes a TTX o TTX-r).

El CSDV Na_v1.7 (PN1, SCN9A) es sensible al bloqueo por tetrodotoxina y se expresa preferentemente en neuronas simpáticas y sensoriales periféricas. El gen SCN9A se ha clonado de varias especies, que incluyen ser humano, rata y conejo y muestra ~90 % de identidad de aminoácidos entre los genes de ser humano y rata (Toledo-Aral et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(4): 1527-1532 (1997)).

Cada vez hay más pruebas que sugieren que Na_v1.7 puede desempeñar un papel clave en diversos estados del dolor, que incluyen dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La deleción del gen SCN9A en neuronas nociceptivas de ratones condujo a una reducción en umbrales de dolor mecánico y térmico y reducción o abolición de respuestas a dolor inflamatorio (Nassar et al., Proc Natl Acad Sci USA, 101(34): 12706-11 (2004)). En seres humanos se ha mostrado que la proteína de Na_v1.7 se acumula en neuromas, particularmente en neuromas dolorosos (Kretschmer et al., Acta. Neurochir. (Wien), 144(8): 803-10 (2002)). Las mutaciones funcionales de Na_v1.7, tanto familiares como esporádicas, también se han ligado a eritermalgia primaria, una enfermedad caracterizada por quemazón e inflamación de las extremidades (Yang et al., J. Med. Genet., 41(3): 171-4 (2004), y trastorno doloroso extremo paroxístico (Waxman, SG Neurology. 7;69(6): 505-7 (2007)). Congruente con esta observación es la notificación de que los bloqueantes no selectivos de los canales de sodio lidocaína y mexiletina pueden proporcionar alivio sintomático en casos de eritermalgia familiar (Legroux-Crepel et al., Ann. Dermatol Venereol., 130: 429-433) y la carbamazepina es eficaz en la reducción del número y gravedad de los ataques en la PEPD (Fertleman et al, Neuron.;52(5):767-74 (2006). Más evidencias del papel de Nav1.7 en el dolor se encuentra en el fenotipo de pérdida de mutaciones funcionales del gen SCN9A. Cox et al. (Nature, 444(7121):894-8 (2006)) fueron los primeros en notificar una asociación entre las mutaciones de pérdida de función de SNC9A y la indiferencia congénita al dolor (ICP), un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por una completa indiferencia o insensibilidad a los estímulos dolorosos. Estudios posteriores han revelado un número de diferentes mutaciones que resultan en una pérdida de la función del gen SCN9A y CIP y el fenotipo (Goldberg et al, Clin Genet.; 71(4): 311-9 (2007), Ahmad et al, Hum Mol Genet. 1;16(17): 2114-21 (2007)).

Por lo tanto, los inhibidores de Nav 1.7 son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, particularmente del dolor, incluidos: dolor agudo; dolor crónico, dolor neuropático, dolor inflamatorio; dolor visceral; dolor nociceptivo incluido el dolor posquirúrgico, y tipos de dolor mixto que afecta a las vísceras, el tracto gastrointestinal, las estructuras craneales, el sistema músculoesquelético, la columna vertebral, el sistema urogenital, el sistema cardiovascular y el SNC, incluyendo dolor por cáncer, lumbalgia y el dolor orofacial.

Se conocen determinados inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje en el tratamiento del dolor. Por consiguiente, el documento WO-A-2005/013914 divulga derivados de sulfonilfenil heteroarilamino, el documento WO-A-2008/1 1 8758 arilsulfonamidas y el documento WO-A-2009/012242 N-tiazolilbencenosulfonamidas.

Hay, sin embargo, una necesidad continua de proporcionar nuevos inhibidores de Na_v1.7 que son buenos candidatos a fármacos.

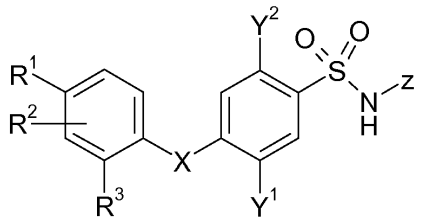
Preferentemente, los compuestos son inhibidores selectivos de canal Nav1.7. Es decir, los compuestos preferidos muestran una afinidad por el canal de Nav1.7 mayor que por otros canales Nav. En particular, deben mostrar afinidad por el canal Nav1.7 mayor que su afinidad por los canales Nav1.5. Ventajosamente, los compuestos deben mostrar poca o ninguna afinidad por el canal Nav1.5.

La selectividad para el canal Nav1.7 sobre Nav1.5 puede potencialmente conducir a una o más mejoras en el perfil de efectos secundarios. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que tal selectividad reduce los efectos secundarios cardiovasculares que pueden estar asociados con la afinidad por el canal Nav1.5. Preferiblemente, los compuestos demuestran una selectividad de 10 veces, más preferentemente 30 veces, más preferentemente 100 veces, por el canal Nav 1.7 cuando se comparan con su selectividad por el canal Nav1.5 manteniendo al mismo tiempo una buena potencia por el canal Nav1.7.

Además, los compuestos preferidos deben tener una o más de las siguientes propiedades: Ser bien absorbido en el tracto gastrointestinal; ser metabólicamente estable; tener un buen perfil de metabólico, en particular con respecto a la toxicidad o a la alergenicidad de cualquier metabolito formado; o poseer propiedades farmacocinéticas favorables al tiempo que conservan su perfil de actividad como inhibidores de los canales Nav1.7. 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.

En la actualidad, los inventores han descubierto nuevos inhibidores de tipo sulfonamida de Nav1.7.

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



(I)

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

Z es un heteroarilo 'unido a C' de 5 o 6 miembros que comprende (a) uno o dos átomos de nitrógeno o, cuando es de 5 miembros, (b) uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con F o Cl;

Y^1 es CN, F, Cl o R^4 ;

Y^2 es H o F;

X es CH_2 o S;

R^1 y R^2 son, independientemente, H, Cl, F, R^5, Ar o Het^1;

R^3es H, F, R^5, Ar o Het^1;

R^4 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con de uno a tres F;

R^{55} es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con de uno a tres F; o alquiloxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido por DE uno a tres F;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con DE uno a tres átomos o grupos seleccionados de Cl, F o R^5;

Het^1 es un grupo heteroarilo 'unido a C' de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de A o B;

A está unido a un carbono del anillo Het^1 y se selecciona de Het^2, NH_2 y R^4;

B está unido a un nitrógeno del anillo Het^1 y se selecciona de Het^2 y R^4 “unido a C”; y Het^2 es un grupo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros 'unido a C' que comprende uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, o (b) un átomo de oxígeno y uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^4.

A continuación se describe una serie de realizaciones (E) de este 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.

E2 Un compuesto de acuerdo con E1 en el que X es S.

E3 Un compuesto de acuerdo con E1 en el que X es CH_2.

E4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E3 en el que Z es (a) un grupo heteroarilo de 5 miembros "unido a C" que contiene dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, o (b) un grupo heteroarilo de 6 miembros "unido a C" que contiene dos átomos de nitrógeno.

E5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E4, en el que Z es tiadiazolilo "unido a C" o un pirimidinilo "unido a C".

E6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E5, en el que Z es tiadiazolilo "unido a C", tal como 1,3,4-tiadiazolilo "unido a C".

E7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E6, en el que Y^1 es Cl e Y^2 es F.

E8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E7, en el que Y^1 es CN e Y^2 es H.

E9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E8, en el que R^1 y R^2 son independientemente H, F, Cl o R^5.

E10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E9, en el que R^1 y R^2 son independientemente H, F, CF_3 o OCH_3.

E11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E9, en el que R^1 es H, F, CF_3 o OCH_3; y R^2 es H.

E12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E11 en el que R^3 es H, F, R^5 o Het^1.

E13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E12, en el que R^3 es H; F; alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con de uno a tres halo; alquiloxi (C_1-C_4), tal como metoxi; o un grupo heteroarilo de 6 miembros 'unido a C' que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con NH_2.

E14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E13, en el que R^3 es H; F; alquilo (C_1-C2) opcionalmente sustituido con de uno a tres halo; alquiloxi (C_1-C2), tal como metoxi; o un grupo heteroarilo de 6 miembros 'unido a C' que comprende uno o dos átomos de nitrógeno.

E15 Un compuesto de acuerdo con E1 seleccionado de:

5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-4-{[3- (trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-[(4-metoxifenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;

3-ciano-4-[(3-metoxifenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-[(3-metoxifenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-4-{[2- (trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-[(3-fluorofenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-[(2-fluorofenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-[(2-metoxifenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;

5-cloro-4-[(3,4-difluorofenil)tio]-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-4-{[4- (trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida;

3-ciano-4-[(4-metoxifenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;

3-ciano-4-[(2-metoxifenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;

3-ciano-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-4-{[3-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida;

3-ciano-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-4-{[4-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida;

3-ciano-4-[(2-fluorofenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;

3-ciano-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-4-{[2-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida;

3-ciano-4-[(3,4-difluorofenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;

3-ciano-4-{[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenil]tio}-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;

5-cloro-2-fluoro-4-{[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenil]tio}-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida;

4-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]tio}-5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida clorhidrato;

3-ciano-4-[2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;

3-ciano-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)bencil]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida;

3-ciano-4-[(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida; y

4-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]tio}-5-cloro-2-fluoro-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los grupos alquilo y alcoxi que contienen el número requerido de átomos de carbono pueden ser lineales 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.

Entre los ejemplos de cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Halo significa 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 átomo de 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 átomo de 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.

Het^2 puede estar unido a través de un átomo de nitrógeno del anillo (cuando el heterociclo está unido a un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). Cuando está sustituido, y la valencia lo permite, el sustituyente puede estar situado en un átomo de nitrógeno del anillo o un átomo de carbono del anillo. Ejemplos específicos de Het^1 incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, oxazepanilo y diazepinilo.

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

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

Sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. 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, naptilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógenofosfato/dihidrógenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato.

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

También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo sales de hemisulfato y hemicalcio.

El experto en la técnica apreciará que las sales mencionadas anteriormente incluyen aquellas en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo d-lactato o l-lisina, o racémicos, por ejemplo dl-tartrato o dl-arginina.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;

(ii) mediante la eliminación de un grupo protector lábil a ácido o a base a partir de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) usando el ácido o base deseado; o

(iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) a otro mediante la reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones normalmente se llevan a cabo en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse mediante filtración o se puede recuperar mediante evaporación del disolvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizada a casi no ionizada.

Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede existir en formas tanto 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 disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término “hidrato” se usa cuando dicho disolvente es agua. Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar isotópicamente sustituido, por ejemplo, con D_2O, d_6-acetona y d_6-DMSO.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define el sitio aislado, el canal o hidratos coordinados de metal-ion, 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 están aisladas del contacto directo entre sí por moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de retícula cuanto están próximos a otras moléculas de agua. En los hidratos de iones metálicos coordinados, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o el agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o el agua está unido débilmente, como en los solvatos de los canales y los compuestos higroscópicos, el contenido en agua / disolvente dependerá de las condiciones de humedad y de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que van desde completamente amorfos a totalmente cristalinos. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede exhibir las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Normalmente, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, aunque exhiben las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Después de calentar, se produce un cambio en las propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, por lo general 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. Tales materiales, cuando se calientan suficientemente, también exhibirán 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').

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

Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido el verdadero (ya sea fusión o solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio en la temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro disolvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tales como -COO-Na^+, -COO-K^+, o -$SO_3^-Na^+$) o no iónico (tales como $N^-N^+(CH_3)_3$). Para obtener más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4ª Edición (Edward Arnold, 1970).

En el presente documento también se divulgan profármacos de los compuestos de la invención. Por 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 compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos".

Información adicional sobre el uso de profármacos puede encontrarse 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).

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

Ejemplos de profármacos incluyen profármacos de fosfato, tales como dihidrógeno o dialquilo (por ejemplo, di-terc-butilo) profármacos de fosfato. Otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos se pueden encontrar en las referencias mencionadas en lo que antecede.

En el presente documento también se divulgan 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);

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Dentro del alcance de la invención se encuentran todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención y las mezclas de uno o más de los mismos.

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

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto adecuado ópticamente activo, por ejemplo un alcohol o, en el caso en el que el compuesto de fórmula (I) contiene un resto ácido o básico, un ácido o una base tal como 1-fentiletilamina o ácido tartárico. La mezcla diaestereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccional y uno o los dos diaestereoisómeros se pueden convertir en los correspondientes enantiómeros puros por medios bien conocidos para un experto en la técnica.

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

Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica, véase, por ejemplo "Stereochemistry of Organic Compounds" de E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994.

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. conglomerados estereoisoméricos también pueden separarse mediante técnicas convencionales descritas en el presente documento justo en lo que antecede.

El alcance de la invención incluye todos los compuestos de la invención marcados isotópicamente farmacéuticamente en los que uno o más átomos están sustituidos con átomos que tienen el mismo número atómico, pero con una masa atómica o un número másico diferente a la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

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

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la invención, por ejemplo los que incorporan isótopos radioactivos, son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos radioactivos tritio, *es decir* ^{3}H, y carbono-14, *es decir.* ^{14}C, son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y el medio de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^{2}H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos de emisión de positrones tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, pueden ser útiles para los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación por el sustrato.

Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) generalmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos, usando un reactivo marcado con isótopo apropiado en lugar del reactivo no marcado usado anteriormente.

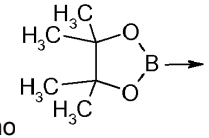
También entran dentro del alcance de la invención los compuestos intermedios como se definen a continuación, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos, y todos los solvatos y complejos de sales de los mismos como se definen anteriormente el presente documento para los compuestos de fórmula (I). La invención incluye todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y los hábitos cristalinos de los mismos

Cuando se prepara un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, una persona experta en la técnica puede seleccionar de forma rutinaria la forma del intermedio que proporcione la mejor combinación de características para este propósito. Tales 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 el aislamiento.

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

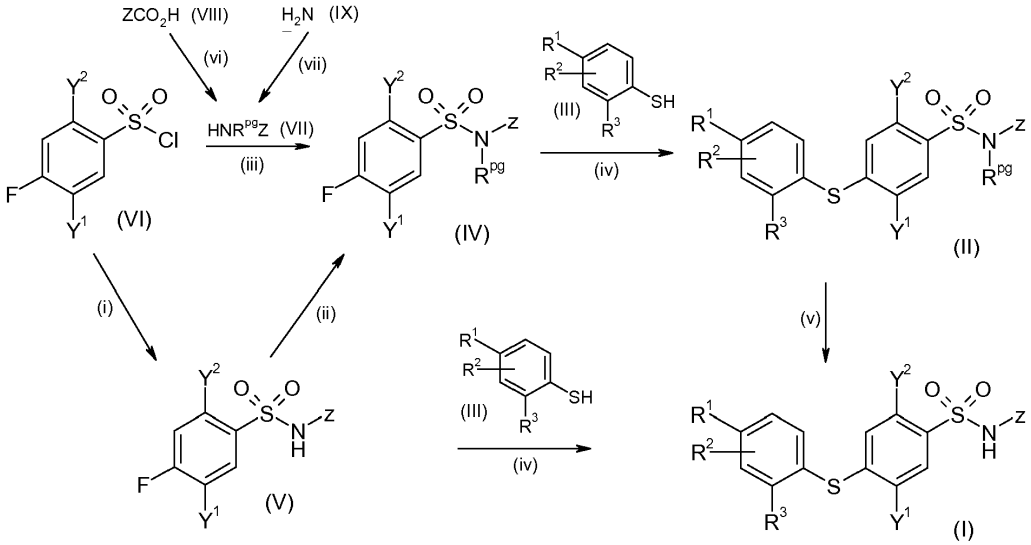
El experto apreciará que las condiciones experimentales establecidas en los esquemas siguientes son ilustrativas de condiciones adecuadas para efectuar las transformaciones mostradas y que puede ser necesario o deseable cambiar las condiciones precisas usadas para la preparación de compuestos de fórmula (I). Se apreciará además que puede ser necesario o deseable llevar a cabo las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto de la invención deseado.

Además, el experto en la materia apreciará que puede ser necesario o deseable en cualquier etapa en la síntesis de compuestos de la invención proteger uno o más grupos sensibles, a fin de evitar reacciones secundarias indeseables. En particular, puede ser necesario o deseable proteger los grupos amino. Los grupos protectores usados en la preparación de los compuestos de la invención pueden usarse de manera convencional. Véase, por ejemplo, los descritos en 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, cuarta edición, (John Wiley and Sons, 2006), en particular el capítulo 7 ("Protection for the Amino Group"), que también describe procedimientos para la eliminación de tales grupos.

En los siguientes procedimientos generales, X, Y^1, Y^2, Z, R^1, R^2, y R^3 son como se han definido anteriormente para un compuesto de fórmula (I) a menos que se indique lo contrario. R^{pg} es un grupo protector amino, tal como dimetoxibencilo, terc-butiloxicarbonilo, terc-butilo, metoximetilo o etoxietilo. R es alquilo, tal como alquilo (C_1-C_6) (por ejemplo metilo) o, cuando parte de la fracción -$B(OR)_2$, también puede ser H o cada R, junto con el átomo de O a los que está unido, forman un resto de éster borónico cíclico, tal como  .

De acuerdo con un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en los que X es S se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 1.

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa de reacción (v) mediante desprotección en presencia de un ácido. Los ácidos adecuados incluyen HCl, ácido fórmico o ácido trifluoroacético. Los procedimientos preferidos comprenden ácido trifluoroacético en diclorometano o ácido trifluoroacético puro una temperatura desde ambiente a 55 °C.

Como alternativa, si el grupo protector es dimetoxibencilo, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) en condiciones básicas, tales como bicarbonato sódico en etanol / agua a 80 °C, o por calentamiento en un disolvente apropiado tal como etanol o tolueno a temperaturas superiores a 70 °C.

En una alternativa adicional, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) según la etapa del procedimiento (iv) por reacción de sustitución aromática nucleófila con un tiofenol de fórmula (III) en condiciones de reacción básicas. Las condiciones adecuadas incluyen carbonato potásico en DMF o DMA, o hidruro sódico en NMP o DMF. Las condiciones preferidas comprenden 2 equivalentes de carbonato potásico en DMF a 90 °C.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa de reacción (iv) por reacción de sustitución aromática nucleófila con un tiofenol de fórmula (III) como se ha descrito justo en lo que antecede.

Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) y (VII) de acuerdo con la etapa de reacción (iii) mediante desplazamiento de un cloruro de sulfonilo con $HNR^{pg}Z$ en condiciones de reacción básicas. Las condiciones típicas comprenden hexametildisilazano de litio en THF de -78 °C a la temperatura ambiente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la etapa de reacción (ii) por introducción de un grupo protector de amino adecuado R^{pg}. Esto puede realizarse en condiciones de reacción básicas, como di-terc-butildicarbonato y trietilamina en THF; clorometilmetiléter y diisopropiletilamina en cloruro de metileno; o clorometiletiléter y diisopropiletilamina en cloruro de metileno; o en condiciones de reacción de Mitsunobu, tales como alcohol dimetoxibencílico, diisopropilazodicarboxilato y trifenilfosfina en THF.

Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VI) de acuerdo con la etapa de reacción (i) mediante desplazamiento de un cloruro de sulfonilo en presencia de una base, tal como hexametildisilazano de litio, diazabiciclo (2.2.2) octano, trietilamina , NaOH o piridina. Las condiciones preferidas comprenden NaOH en 1,4-dioxano o piridina en diclorometano a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa de reacción (vi) mediante transposición de Curtius mediante la generación de una azida de acilo usando difenilfosforilazida. Las condiciones preferidas comprenden difenilfosforilazida y trietilamina con terc-butanol en tolueno a 90 °C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IX) de acuerdo con la etapa de reacción (vii) mediante la introducción de un grupo protector de amino adecuado R^{pg} a través de los procedimientos descritos para la etapa de reacción (ii) o por aminación reductora con un aldehído. Las condiciones de reacción típicas comprenden dimetoxibenzaldehído en tolueno a 110 °C seguido de reducción con borohidruro de sodio.

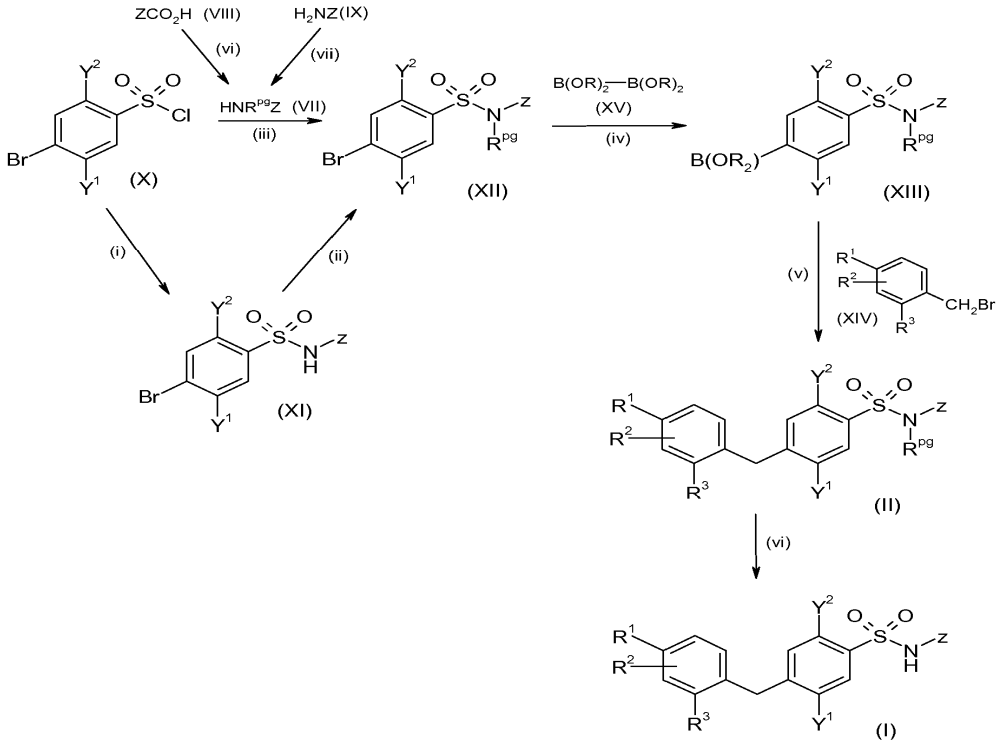
De acuerdo con otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en los que X es CH_2 se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X) mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa de reacción (vi) mediante procedimientos de desprotección adecuados como se ha descrito anteriormente en el Esquema 1, etapa (v).

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIII) mediante la etapa del procedimiento (v), una reacción de acoplamiento cruzado, con compuestos de fórmula (XIV), en presencia de un sistema catalizador adecuado, (por ejemplo, paladio) , y una base. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones de reacción de Suzuki. Las condiciones preferidas de Suzuki comprenden 1,1 equivalentes de ácido borónico, 3 equivalentes de K_2CO_3 y 0,1 equivalentes de $Pd(PPh_3)_4$ en THF / agua a 65 °C.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XII) mediante la etapa del procedimiento (iii), una reacción de acoplamiento cruzado, con compuestos de fórmula (XV), tal como bis(pinacolato) diboro o bis(neopentilglicolato) diboro, en presencia de un sistema catalizador adecuado, (por ejemplo, paladio) , y una base. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo bajo condiciones de reacción de Suzuki. Las condiciones preferidas de Suzuki comprenden 1,05 equivalentes de éster borónico, 3 equivalentes de acetato de potasio y 0,05 equivalentes de cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II), complejo de diclorometano en THF a 68 °C.

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X) y (VII) de acuerdo con la etapa de reacción (iii) en las condiciones descritas anteriormente en el Esquema 1, etapa (iii).

Como alternativa, los compuestos de fórmula (XII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XI) de acuerdo con la etapa de reacción (ii) en las condiciones descritas anteriormente en el Esquema 1, etapa (ii).

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (X) de acuerdo con la etapa de reacción (i) en las condiciones descritas anteriormente en el Esquema 1, etapa (i).

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa de reacción (vi) o (vii) en las condiciones descritas anteriormente en el Esquema 1, etapa (vi) o (vii).

Los compuestos de fórmulas (III), (VI), (VI II), (IX), (X), (XIV) y (XV) están disponibles comercialmente, son conocidos por la literatura, se preparan fácilmente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, o se puede elaborar de acuerdo con las preparaciones descritas en el presente documento.

Todos los nuevos procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I), y los correspondientes nuevos productos intermedios empleados en tales procedimientos, forman aspectos adicionales de la presente invención.

Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse en forma de productos cristalinos o amorfos o pueden existir en un continuo de estados sólidos variables desde completamente amorfos a completamente cristalinos. Se pueden obtener, por ejemplo, en forma de tapones sólidos, polvos o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, nebulización o desecación evaporativa. Para este fin se puede usar desecación con microondas o radiofrecuencia.

Se pueden administrar solos o en combinación con uno o más compuestos distintos de la invención o en combinación con uno o más fármacos distintos (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 la presente memoria descriptiva para describir cualquier ingrediente distinto a el(los) compuesto(s) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo concreto de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad y la naturaleza de la forma farmacéutica.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán evidentes con facilidad para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 19ª Edición (Mack Publishing Company, 1995).

Modos de administración adecuados incluyen administración oral, parenteral, tópica, inhalada / intranasal, rectal / intravaginal y ocular / aural.

Las formulaciones adecuadas para los modos de administración mencionados anteriormente pueden formularse de modo que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, marcada y programada.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de forma que el compuesto entra en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra en la corriente sanguínea directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidos con carga líquida), masticables, multi y nanopartículas, geles, solución sólida, liposoma, películas, óvulos, formulaciones para nebulización, líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y normalmente comprenden un transportador, 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 se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sello.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida tales como las descritas en Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, de Liang y Chen (2001).

Para las formas farmacéuticas en comprimidos, dependiendo de la dosis, el fármaco puede componer desde 1 % en peso hasta un 80 % en peso de la forma farmacéutica, más normalmente del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma farmacéutica. Además del fármaco, los comprimidos normalmente contienen un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen glicolato de almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, croscarmelosa sódica, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo menor, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. En general, el disgregante comprenderá de 1 % en peso al 25 % en peso, preferentemente del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma farmacéutica.

En general se usan aglutinantes para proporcionar calidades cohesivas a una formulación de comprimidos. Entre los aglutinantes adecuados se incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato liofilizado, anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

Los comprimidos también puede comprender opcionalmente agentes de superficie activa, tales como laurel sulfato sódico y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes de superficie activa pueden comprender del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido y los deslizantes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

En general, los comprimidos también contienen lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con laurel sulfato sódico. En general, los lubricantes comprenden de 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferentemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del gusto.

Ejemplos de comprimidos contienen hasta aproximadamente el 80 % del fármaco, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso del aglutinante, de aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 85 % en peso del diluyente, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del disgregante, y de aproximadamente 0,25 % en peso a aproximadamente 10 % en peso del lubricante. Las mezclas para el comprimido se pueden comprimido directamente o mediante rodillo para formar los comprimidos. Las mezclas o porciones de mezclas para comprimidos pueden alternativamente granularse en húmedo, en seco o en fusión, congelarse en fusión o extruirse para formar comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede recubrirse o no recubrirse; incluso puede encapsularse. La formulación de los comprimidos se trata en “Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets”, Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, New York, 1980).

Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de EE.UU. nº 6.106.864. En “Pharmaceutical Technology On-line”, 25(2), 1-14, de Verma *y col* (2001) se pueden encontrar detalles de otras tecnologías de administración adecuada tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas. El uso de chicle masticable para alcanzar liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar directamente en la corriente sanguínea, el músculo o en 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 (incluidos los de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Formulaciones parenterales son, normalmente, soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampón (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de un modo más adecuad en forma de una solución no acuosa estéril o en forma desecada para usarse junto con un vehículo adecuado tale como agua estéril sin pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo mediante liofilización, pueden conseguirse con facilidad usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas para los expertos en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadotes de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse de modo que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, mantenida, por pulsos, controlada, marcada y programada. Por tanto, los compuestos de la invención se pueden formular en forma de un sólido, semisólido o líquido tixotrópicos como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas con fármaco y microesferas de ácido poli(*dl*-láctico-coglicólico) (PGLA).

Los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente en la piel o la mucosa, es decir dérmica o transdérmicamente. Entre las formulaciones típicas para este fin se incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, ungüentos, polvos, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También se pueden usar liposomas. Los transportadores típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de la penetración- véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (Octubre1999).

Otros medios de administración tópica incluyen la administración mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección con microagujas o sin agujas (*p. ej.,* Powderject™, Bioject™, *etc.*).

Los compuestos de la invención se pueden administrar también intranasalmente o mediante inhalación, normalmente en forma de un polvo seco (bien solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol a partir de un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa productos electrohidrodinámicos para producir un vapor fino), o 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, chitosano o ciclodextrina.

El contenedor, bomba, pulverizador, atomizador, o nebulizador presurizado contiene una solución o suspensión del/de los compuesto(s) de la invención que comprenden, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar, o continuar liberación del principio activo, propulsor(es) como disolvente(s) y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.

Antes de usar en un polvo seco o formulación de suspensión, el producto de fármaco se micronIza a un tamaño adecuado para administrar mediante inhalación (normalmente menos de 5 micrones). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de pulverización apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluido, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización por alta presión, o secado por pulverización.

Se pueden formular cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), burbujas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador de realización tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato, preferiblemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.

Una formulación de disolución adecuada para usar en un atomizador que usa productos electrohidrodinámicos para producir un vapor fino puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de la actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Disolventes alternativos los cuales se pueden usar en vez de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.

[Se pueden añadir aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, a aquellas formulaciones de la invención deseadas para administración inhalada/intranasal.

En el caso de inhaladores y aerosoles de polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula la cual administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen normalmente para administrar una dosis medida o "descarga" que contiene de 1 µg a 100 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria general estará normalmente en el intervalo de 1 µg a 200 mg la cual se administrará en una dosis única, o, más usualmente, como dosis divididas a lo largo del día.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal, por ejemplo en forma de un supositorio, pesario, microbicida, anillo vaginal o enema. La mantequilla de cacao es una base de supositorio tradicional, aunque se pueden usar varias alternativas adecuadas.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o los oídos, normalmente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril, isotónica y con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular y aural incluyen ungüentos, implantes biodegradables (p. ej., esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no biodegradable (p. ej., silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo goma gelan, puede incorporarse junto con un conservante tal como cloruro de benzalconio. Tales formulaciones también se pueden liberar mediante iontoforesis.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de la misma o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar su solubilidad, el índice de disolución, el enmascaramiento del gusto, la biodisponibilidad y/o la estabilidad para usar en cualquiera de los modos de administración mencionados anteriormente.

En general, se encuentra que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son útiles para la mayoría de las formas farmacéuticas y vías de administración. Se pueden usar complejos tanto de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación de complejos directos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, *es decir* como un transportador, diluyente o solubilizante. Los usados con más frecuencia para estos fines son ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de los cuales se pueden encontrar en las solicitudes de patente internacional nº WO 91/11172, WO 94/02518 and WO 98/55148.

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 la eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 50 mg a 100 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas y pueden, según el criterio del médico, estar fuera del intervalo típico dado en el presente documento. Estas dosificaciones se basan en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá fácilmente determinar las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tal como los bebés y los ancianos.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención son útiles porque exhiben actividad farmacológica en animales, es decir, inhibición del canal Nav1.7. Más particularmente, los compuestos de la invención son de uso en el tratamiento de trastornos para los que está indicado un inhibidor de Nav1.7. 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 uso como un 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 Nav1.7.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso 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 Nav1.7.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno en un animal (preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano) para el que está indicado un inhibidor de Nav1.7, que comprende administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente eficaz de una compuesto de la invención.

Trastornos para los que está indicado un inhibidor de Nav1.7 incluyen dolor, particularmente dolor neuropático, nociceptivo e inflamatorio.

El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del medio ambiente externo. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y se activa por estímulos nocivos a través de mecanismos de transducción periféricos (véase en Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 una revisión). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y son axones de diámetro característicamente pequeño con velocidades de conducción lentas.

Los nociceptores codifican la intensidad, la duración y la calidad del estímulo nocivo y en virtud de su proyección topográficamente organizada hacia la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptivas de las cuales hay dos tipos principales, fibras A-delta (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por la entrada del nociceptor se transfiere, después de un procesamiento complejo en el asta dorsal, ya sea directamente, o a través de los núcleos de transmisión del tronco cerebral, hacia el tálamo ventrobasal y después a la corteza, donde se genera la sensación de dolor.

Generalmente, el dolor puede clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y es de corta duración (generalmente doce semanas o menos). Normalmente está asociado con una causa específica tal como una lesión específica y frecuentemente es intenso y grave. Es el tipo de dolor que puede producirse después de lesiones específicas resultantes de cirugía, intervención odontológica, una distensión muscular o un esguince. El dolor agudo no da generalmente como resultado una respuesta psicológica persistente. Por el contrario, el dolor crónico es un dolor a largo plazo, que normalmente persiste durante más de tres meses y lleva a problemas psicológicos y emocionales significativos. Ejemplos frecuentes de dolor crónico son dolor neuropático (por ejemplo neuropatía diabética dolorosa, neuralgia posherpética) , síndrome del túnel carpiano, lumbalgia, cefalea, dolor por cáncer, dolor artrítico y dolor crónico posquirúrgico.

Si se produce una lesión sustancial en el tejido corporal por enfermedad o traumatismo, las características de la activación de nociceptores se alteran y hay sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión, y centralmente donde terminan los nociceptores. Estos efectos llevan a una sensación de mayor dolor. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles para promover comportamientos protectores que pueden permitir que tengan lugar mejor los procesos de reparación. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviera al valor normal una vez que se hubiera curado la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más que el proceso de curación y frecuentemente es debido a lesión del sistema nervioso. Esta lesión lleva frecuentemente a anomalías en las fibras de los nervios sensoriales asociados con inadaptación y actividad anómala (Woolf y Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

El dolor clínico está presente cuando las molestias y la sensibilidad anómala figuran entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar varios síntomas de dolor. Tales síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) respuestas de dolor exageradas a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia - Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Aunque los pacientes que padecen diversas formas de dolor agudo y crónico puedan tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y, por tanto, pueden requerir estrategias de tratamiento diferentes. Por tanto, el dolor también puede dividirse en varios subtipos diferentes según la patofisiología diferente, que incluye dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo es inducido por lesión tisular o por estímulos intensos con el potencial para producir lesión. Los aferentes de dolor se activan mediante la transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de lesión y activan neuronas en la médula espinal en el nivel de su extremo. A continuación se transmite por las vías medulares al cerebro donde se percibe el dolor (Meyer et al., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras delta A mielinizadas se transmiten rápidamente y son responsables de sensaciones de dolor intenso y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad más baja y transportan un dolor sordo. El dolor nociceptivo de moderado a grave es un rasgo destacado de dolor por traumatismo del sistema nervioso central, distensiones musculares/esguinces, ardores, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor tras cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico nefrítico, dolor por cáncer y lumbalgia. El dolor por cáncer puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumores (por ejemplo dolor óseo, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con tratamiento del cáncer (por ejemplo síndrome posquimioterapia, síndrome posquirúrgico crónico o síndrome posradiación). El dolor por cáncer también puede producirse en respuesta a quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. La lumbalgia puede ser debida a hernia o rotura de discos intervertebrales o anomalías en las articulaciones facetarias lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior. La lumbalgia puede solucionarse naturalmente, pero en algunos pacientes, en los que dura más de 12 semanas, llega a ser una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define actualmente como dolor iniciado o producido por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. La lesión nerviosa puede producirse por traumatismo y enfermedad y, por tanto, el término "dolor neuropático" engloba muchos trastornos con diversas etiologías. Estos incluyen, pero no se limitan a, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia posherpética, neuralgia del trigémino, lumbalgia, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central posterior a accidente cerebrovascular y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y avitaminosis. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene papel protector. Frecuentemente se presenta bien después de que se haya disipado la causa original, durando habitualmente años, disminuyendo significativamente la calidad de vida del paciente (Woolf y Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas de dolor neuropático son difíciles de tratar ya que frecuentemente son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf and Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor paroxístico o provocado de forma anómala, tal como hiperalgesia (aumento de la sensibilidad a estímulos

nocivos) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El proceso inflamatorio es una serie compleja de acontecimientos bioquímicos y celulares activados en respuesta a lesión tisular o la presencia de sustancias extrañas, dando como resultado hinchazón y dolor (Levine y Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más frecuente. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más frecuentes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de invalidez. La etiología exacta de la artritis reumatoide es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes tanto factores genéticos como microbiológicos (Grennan y Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad degenerativa de las articulaciones, teniendo la mayoría más de 60 años, y se espera que aumente a 40 millones a medida que aumenta la edad de la población, lo que lo convierte en un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge y Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis acuden al médico debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en la función psicosocial y física y se sabe que es la principal causa de invalidez en la tercera edad. La espondilitis anquilosante también es una enfermedad reumática que produce artritis de columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. Varía desde episodios intermitentes de lumbalgia que se producen durante toda la vida hasta una enfermedad crónica grave que ataca la columna vertebral, las articulaciones periféricas y otros órganos del cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye dolor asociado con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) . El dolor visceral es dolor asociado con las vísceras, que engloban los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (TI) que habitualmente se encuentran que producen dolor incluyen trastorno funcional digestivo (TFD) y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Estos trastornos TI incluyen un amplia gama de estados de enfermedad que actualmente sólo se controlan moderadamente, que incluye, con respecto al TFD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF) , y, con respecto a la EII, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, produciendo todos regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Cabe destacar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y, por tanto, pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo la lumbalgia y el dolor por cáncer tienen componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos, que incluye mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumatoides) , reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
- dolor de corazón y vascular, que incluye dolor producido por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, escleroedema e isquemia de músculos esqueléticos;
- cefalea, tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura) , cefalea en brotes, cefalea mezclada con cefalea de tipo tensión y cefalea asociado con trastornos vasculares;
- ertermalgia; y
- dolor orofacial, que incluye dolor dental, dolor ótico, síndrome de boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

Un inhibidor de Nav1.7 puede combinarse de manera útil con otro compuesto farmacológicamente activo, o con dos o más de otros compuestos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento del dolor. Tales combinaciones ofrecen la posibilidad de ventajas significativas, incluyendo el cumplimiento del paciente, facilidad de dosificación y la actividad sinérgica.

En las combinaciones que siguen el compuesto de la invención pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado en combinación con el otro agente o agentes terapéuticos:

Un inhibidor de Nav1.7 de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, se puede administrar en combinación con uno o más agentes seleccionados de:

- un modulador alternativo del canal Nav1, tal como otro compuesto de la presente invención o un compuesto divulgado en el documento WO 2009/012242;
- un modulador alternativo de los canales de sodio, tal como un modulador de Nav1.3 (por ejemplo, como se divulga en el documento WO2008/118758); o un modulador de Nav1.8 (por ejemplo, como se divulga en el

documento WO 2008/135826, más particularmente N- [6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1 H-pirazol-5-carboxamida);

- un inhibidor de la señalización del factor de crecimiento nervioso, tales como: un agente que se une a NGF e inhibe la actividad biológica de NGF y / o vías posteriores 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 endocannabinoides, tales como un compuesto con actividad inhibidora de la ácido graso amidahidrolasa (FAAH), en particular los divulgados en el documento WO 2008/047229 (por ejemplo, N-piridazin-3-il-4- (3- { [5- (trifluorometil)piridin-2-il]oxi}benciliden) piperiden-1-carboxamida);

- un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfano, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;

- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmetina o zomepirac;

- un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobartital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;

- una benzodiacepina que tiene una acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;

- un antagonista de H_1 que tiene una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorciclizina;

- un sedante como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;

- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfrenadina;

- un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-idroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación 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 hidroxietil-3,4-dihidro-2 (1 H) – quinolinona:

- 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;

- un antidepresivos tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;

- un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;

- n antagonista de taquiquinina (NK), en particular un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (αR,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]-naftiridina-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 tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;

- un inhibidor selectivo de la COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;

- un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;

- un neuroléptico 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, palindor, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinertant, Miraxion® o sarizotan;

- un agonista del receptor vainilloide (por ejemplo resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo capsazepina);
- un beta-adrenérgicos como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide, tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista de los receptores 5-HT, especialmente un agonista de 5-$HT_{1B/1D}$ tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, tal como R (+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);
- un antagonista de 5-HT_3, tal como ondansetrón
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronicline (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1 amina (RJR-2403), (R) - 5- (2-azetidinilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol®;
- un inhibidor de PDEV, tales como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafilo), (6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxifenil)-pirazino[2 ',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafilo), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-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-azetidinilo)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3- piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil 3-azetidinilo)-2,6-dihidro-7H-pirazolo [4,3-d]-pirimidin-7-ona, 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo [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-1-pirazolo [4,3-d] pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil pirrolidin-2-il) etil]-4- ropoxibencenisulfonamida;
- un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1α,3α,5α)(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, (2 S, 4 S)-4-(3-clorofenoxi) prolina, (2S, 4S) -4- (3-fluorobencil) prolina, ácido [(1 R, 5R, 6S) -6- (aminometil) biciclo [3.2.0] hept-6-il] acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1 H-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 metabotrópico del receptor subtipo 1 del glutamato (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como sertralina, el metabolito la sertralina demetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (el metabolito desmetilfluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el 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, el metabolito de bupropión hidroxibuproprión, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor de la recaptación de noradrenalina como reboxetina, en particular, (S, S) –reboxetina;
- un inhibidor doble de la recaptación de serotonina - noradrenalina, tal como la venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina;
- Un inhibidor inducible de la óxido nítrico sintasa (iNOS) tal como S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-L-homocisteina, 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-piridinacarbonitrilo; 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-tiazolebutanol, 2-[[(1 R,3S)-3-

amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil) butil]tio]-6-(trifluorometil)-3 piridinacarbonitrilo, 2-[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofen-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;

- un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
- Un antagonista de subtupo 4 de la prostaglandina E_2 (EP4), tal como *N*-[({2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1 H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil}amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1*S*)-1-({[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil}amino)etil]benzoico;
- Un inhibidor de tipo 1 de la prostaglandina E sintasa microsomal (mPGES-1);
- un antagonista de leucotrieno B4, tales 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 la 5-lipoxigenasa, 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 incluyen dentro del alcance de la presente invención combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que ralentizan la tasa de metabolismo del compuesto de la invención, lo que conduce a una mayor exposición en pacientes . El aumento de la exposición de tal manera se conoce como refuerzo. Esto tiene la ventaja de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o de reducir la dosis requerida para lograr la misma eficacia que una dosis no potenciada. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye los procesos oxidativos llevados a cabo por las enzimas del P450 (CYP450), particularmente CYP 3A4, y la conjugación por la glucuronosil transferasa UDP y las enzimas de sulfatación. Así, entre los agentes que pueden usarse para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención son aquellos que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que pueden inhibirse de forma beneficiosa incluyen, pero no se limitan a, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Agentes adecuados que se pueden usar para inhibir el 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 alcance de la invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, se pueden combinar convenientemente en forma de un kit adecuado para la coadministración de las composiciones. Por tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, un frasco dividido o un envase de aluminio dividido. Un ejemplo de tal kit es el envase de tipo blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo formas de dosificación orales y parenterales, para administrar las diferentes composiciones a diferentes intervalos de dosificación o para titular las composiciones distintas una con otra. Para ayudar al cumplimiento, el kit normalmente comprende instrucciones para administración y puede proporcionar la denominada ayuda de recuerdo.

En otro aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico (tal como en la forma de un kit) que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticamente activos como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una trastorno para el que está indicado un inhibidor de Nav1.7

Debe apreciarse que todas las referencias en la presente memoria descriptiva al tratamiento incluyen tratamientos curativo, paliativo y profiláctico.

En los Ejemplos y Preparaciones no limitantes que se exponen más adelante en la descripción y en los esquemas mencionados en lo que antecede, las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos pueden denominarse:

AcOH es ácido acético,

Cs_2CO_3 es carbonato de cesio;

$Cu(acac)_2$ es acetilacetonato de cobre (II);

CuI es yoduro de cobre (I);

$Cu(OAc)_2$ es acetato de cobre (II);

DAD es detector en matriz de diodos;

DCM es diclorometano; cloruro de metileno;

DIPEA es N-etildiisopropilamina, N, N-diisopropiletilamina;

DMAP es 4-dimetilaminopiridina;

DMA es dimetilacetamida;

DMF es *N,N*-dimetilformamida;

DMSO es dimetilsulfóxido;

EDTA es ácido etilendiaminotetraacético;

ELSD es la detección de dispersión de luz por evaporación;

Et_2O es éter dietílico;

EtOAc es acetato de etilo;

EtOH es etanol;

HCl es ácido clorhídrico;

IPA es isopropanol;

$Ir_2(OMe)_2COD_2$ es bis(1,5-ciclooctadieno)di-p-metoxidiiridio (I);

K_2CO_3 es carbonato de potasio;

$KHSO_4$ es hidrógeno sulfato de potasio;

KOAc es acetato de potasio;

KOH es hidróxido potásico;

K_3PO_4 es fosfato de potasio tribásico;

CLEM es espectrometría de masas con cromatografía de líquidos (T_r = tiempo de retención);

LiOH es hidróxido de litio;

MeOH es metanol;

$MgSO_4$ es sulfato de magnesio;

NaH es hidruro de sodio;

$NaHCO_3$ es hidrogenocarbonato de sodio;

Na_2CO_3 es carbonato sódico;

$NaHSO_3$ es bisulfato de sodio;

$NaHSO_4$ es hidrogenosulfato de sodio;

NaOH es hidróxido sódico;

Na_2SO_4 es sulfato sódico;

NH_4Cl es cloruro amónico;

NMP es N-metilpirrolidona;

Pd/C es paladio sobre carbono;

$Pd(PPh_3)_4$ es tetrakis paladio;

$Pd(dppf)Cl_2$ es [1,1′-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II), en complejo con diclorometano;

THF es tetrahidrofurano;

THP es tetrahidropirano;

TLC es cromatografía en capa fina; y

WSCDI es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^{1}H concordaron en todos los casos con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo bajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de los picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuartete; m, multiplete; a, ancho. Se han usado las abreviaturas siguientes para los disolventes habituales: $CDCl_3$, deuterocloroformo; d_6- DMSO, deuterodimetilsulfóxido y CD_3OD, deuterometanol.

Los espectros de masas, EM (m/z), se registraron usando o ionización por electropulverización (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). En su caso, y a menos que se indique lo contrario, los datos de m/z proporcionados son para los isótopos ^{19}F, ^{35}Cl y ^{79}Br.

Cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) preparativa automatizada

Ciertos compuestos de los ejemplos y preparaciones se purificaron usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC) preparativa automatizada. Las condiciones de HPLC de fase inversa eran en sistemas FractionLynx o en un sistema Trilution.

En el caso del sistema de Fractionlynx, las muestras se presentaron 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 ('A-HPLC') o básicas ('B-HPLC') a temperatura ambiente. La A-HPLC se llevó a cabo en una columna Sunfire Prep C18 OBD (19 x 100 mm, 5 µm). La B-HPLC se llevó a cabo en una columna Xterra Prep MS C18 (19 x 100 mm, 5 µm), ambas de Waters. Un caudal de 18 ml / min se usó con la fase móvil A: agua + 0,1 % modificador (v / v) y B: acetonitrilo + 0,1 % modificador (v / v). Para las carreras ácidas, el modificador fue ácido fórmico, las básicas el modificador fue dietilamina. Una bomba Waters 2525 LC binaria suministró una fase móvil con una composición de 5 % de B durante 1 minuto y después se ejecutó desde 5 % a 98 % de B durante 6 minutos, seguido de una retención de 2 minutos a 98 % de B. La detección se consiguió usando un detector doble de absorbancia doble longitud de onda Waters 2487 fijado en 225 nm seguido en serie por un detector Polymer Labs PL-ELS 2100 y un espectrómetro de masas Waters ZQ 2000 4 way MUX en paralelo. El PL 2100 ELSD se fijó a 30 °C con 1,6 l/min de suministro de nitrógeno. La Waters ZQ MS se ajustó con los siguientes parámetros:

ES+ Voltaje del cono: 30 v capilar: 3,20 kv

ES- voltaje del cono:-30 v capilar: -3,00 kv

gas de desolvatación: 600 l/h

Temperatura de la fuente: 120°C.

Intervalo de la exploración 150 - 900 Da

La recogida de la fracción se desencadenó tanto mediante EM como ELSD.

El análisis del control de calidad (CC) se realizó usando un procedimiento de CLEM. Las carreras ácidas se llevaron a cabo en una Sunfire C18 (4,6 x 50 mm, 5 µm), las carreras básicas se llevaron en una Xterra C18 (4,6 x 50 mm, 5 µm), ambas de Waters. Un caudal de 1,5 ml / min se usó con la fase móvil A: agua + 0,1 % modificador (v / v) y B: acetonitrilo + 0,1 % modificador (v / v). Para las carreras ácidas, el modificador fue ácido fórmico, para las básicas el modificador fue amoniaco. Una bomba Waters 1525 LC binaria realizó una elución por gradiente de 5 % a 95 % de B durante 3 minutos, seguido de una retención de 1 minuto a 95 % de B. La detección se consiguió usando un detector Waters MUX UV 2488 fijado en 225 nm seguido en serie por un detector Polymer Labs PL-ELS 2100 y un espectrómetro de masas Waters ZQ 2000 4 way MUX en paralelo. El PL 2100 ELSD se fijó a 30 °C con 1,6 l/min de suministro de nitrógeno. La Waters ZQ MS se ajustó con los siguientes parámetros:

ES+ Voltaje del cono: 25 v capilar: 3,30 kv

ES- voltaje del cono:-30 v capilar: -2,50 kv

gas de desolvatación: 800 l/h

Temperatura de la fuente: 150°C.

Intervalo de la exploración 160 - 900 Da

Cuando se usó el sistema Trilution de fase inversa (T-HPLC) las condiciones fueron las siguientes:

Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo

Columna: Phenomenex C18 Luna 21,5 mm x 15 cm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

Gradiente: 95-5 % de A durante 15 minutos, 15 min de retención, 15 ml / min de caudal

UV: 200 nm-400 nm

Temperatura: Temperatura ambiente

Cromatografía de líquidos con espectrometría de masas

A menos que se lleve a cabo mediante Auto-HPLC (en condiciones de AH PLC o B-HPLC) como se acaba de describir, las condiciones de CLEM se llevaron a cabo de acuerdo con una de las condiciones que figuran a continuación (donde se proporcionan las relaciones de disolventes, las relaciones se expresan en volumen):

CLEM ácida 2 minutos

Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en 70 % de metanol: 30 % de isopropanol

Columna: C18 phase Phenomenex 20 x 4,0 mm con tamaño de partícula de 3 micrómetros

Gradiente: 98-10 % de A durante 1,5 minutos, 0m3 minutos de retención, 0,2 reequilibrado, caudal de 2ml/min UV: 210 nm – 450 nm DAD

Temperatura: 75°C

O

Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo

Columna: C18 phase Phenomenex 20 x 4,0 mm con tamaño de partícula de 3 micrómetros

Gradiente: 70-2 % de A durante 1,5 minutos, 0m3 minutos de retención, 0,2 reequilibrado, caudal de 1,8 ml/min

UV: 210 nm – 450 nm DAD

Temperatura: 75°C

CLEM ácida 4,5 minutos

Fase móvil A: 0,05 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Columna: Phenomenex Gemini C18 45 x 45 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

Gradiente: 80 - 50 % A durante 0,5 minutos, 50-2 % de A durante 3 minutos, 1 minuto de retención, 0,2 minutos de reequilibrado, caudal de 2,0 ml/min

UV: 220 nm - 254 nm de DAD

Temperatura: 40 °C

CLEM ácida 8 minutos

Fase móvil A: 0,05 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: acetonitrilo

Columna: Phenomenex Gemini C18 45 x 45 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

Gradiente: 80 - 50 % A durante 0,5 minutos, 50-2 % de A durante 3 minutos, 4,5 minuto de retención, 0,2 minutos de reequilibrado, caudal de 2,0 ml/min

UV: 220 nm - 254 nm de DAD

Temperatura: 40 °C

CLEM ácida 6 minutos

Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo

Columna: C18 phase Waters Sunfire 50 x 4,6 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

Gradiente: 95-5 % de A durante 3 minutos, 1 minuto de retención, 2 minutos de reequilibrado, caudal de 1,5 ml/min UV: 210 nm – 450 nm DAD

Temperatura: 50 °C

CLEM básica 6 minutos

Fase móvil A: 0,1 % de hidróxido amónico en agua

Fase móvil B: 0,1 % de hidróxido amónico en acetonitrilo

Columna: C18 phase Fortis 50 x 4,6 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

Gradiente: 95-5 % de A durante 3 minutos, 1 minuto de retención, 2 minutos de reequilibrado, caudal de 1 ml/min UV: 210 nm – 450 nm DAD

Temperatura: 50 °C

CLEM ácida 30 minutos

Fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo

Columna: Phenomenex C18 phase Gemini 150 x 4,6 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

Gradiente: 98-2 % de A durante 18 minutos, 2 minutos de retención, caudal de 1 ml/min

UV: 210 nm – 450 nm DAD

Temperatura: 50°C

CLEM básica 30 minutos

Fase móvil A: Acetato amónico 10 mM en agua

Fase móvil B: Acetato amónico 10 mM en metanol

Columna: Phenomenex Phenyl Hexyl 150 x 4,6 mm con tamaño de partícula de 5 micrómetros

Gradiente: 98-2 % de A durante 18 minutos, 2 minutos de retención, caudal de 1 ml/min

UV: 210 nm – 450 nm DAD

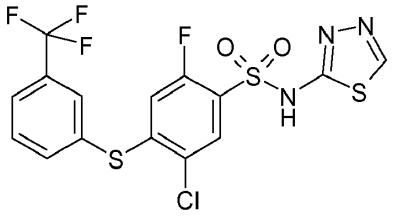
Temperatura: 50 °C

En los detalles experimentales tabulados siguientes, los Ejemplos y Preparaciones se prepararon acuerdo con el procedimiento de referencia correspondiente (i .e. PROCEDIMIENTO A, PROCEDIMIENTO B, Preparación 28, y así sucesivamente). El experto en la técnica apreciará que, en la síntesis de cualquier ejemplo específico o preparación, puede ser deseable hacer variaciones menores en las condiciones de reacción del procedimiento de referencia (por ejemplo, con respecto al disolvente, la temperatura y así sucesivamente).

PROCEDIMIENTO A (Procedimiento de acuerdo con el esquema 1, etapa (v))

Ejemplo 1

5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-4-{[3- (trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida

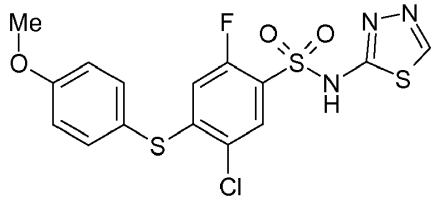


A 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-4-{[3-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida (Preparación 3, 0,215 g, 0,347 mmol) se añadió una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en 1, 4-dioxano (5,04 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas antes de concentrar *al vacío*. El residuo se solubilizó en dimetilsulfóxido (1 ml) y se purificó mediante el procedimiento B-HPLC para dar el compuesto del título. CLEM Tr= 3,84 min EM m/z 469,9 [MH]+

PROCEDIMIENTO B (Procedimiento de acuerdo con el esquema 1, etapa (v))

Ejemplo 2

5-cloro-2-fluoro-4-[(4-metoxifenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



A 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(4-metoxifenil)tio]-N-1, ,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 4, 0,224 g , 0,387 mmol) en 1 4-dioxano (1 ml) se añadió una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml). La reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar a vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar un sólido blanco. El sólido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de fase inversa (sistema de Trilution) para dar el compuesto del título como un sólido (0,1 15 g, 69 %).

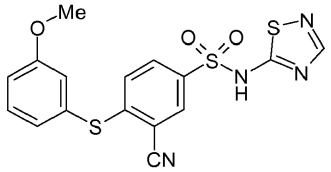
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,80 (s, 3H), 6,38 (m, 1 H), 7,10 (m, 2H), 6,57 (m, 2H), 7,80 (m, 1 H), 8,80 (s, 1 H).

CLEM Tr= 3,65 min EM m/z 431,78/433,73 [MH]+

PROCEDIMIENTO C (Procedimiento de acuerdo con el esquema 1, etapa (v))

Ejemplo 3

3-ciano-4-[(3-metoxifenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



A 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(3-metoxifenil)tio]-N-1, ,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 17, 0,204 g , 0,368 mmol) se añadió una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con metanol y se pasó a través de un tapón de Arbocel ™ para dar una solución de color amarillo pálido. El filtrado se concentró al vacío, dando un sólido amarillo. El sólido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice para dar un sólido blanco (0,141 g, 95 %).

RMN de ^{1}H (CD_3OD): δ 3,79 (s, 3H), 7,00-7,10 (m, 4H), 7,34-7,43 (m, 1 H), 7,85-7,97 (m, 2H), 8,12 (s, 1 H).

CLEM Tr= 6,80 min EM m/z 404,9 [MH]+, 402,8 [MH]-

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante los Procedimientos A o B, a partir del precursor 2,4-dimetoxibencilo apropiado de fórmula (II).

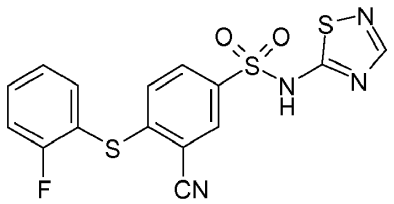
Ej.	Nombre	Datos	Procedimiento
4	5-cloro-2-fluoro-4-[(3-metoxifenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 2,31 min (procedimiento de CC básico) EM m/z 431,9 [MH]+	A
5	5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-4-{[2-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida	CLEM Tr= 3,74 min EM m/z 469,80/471,72 [MH]+	B
6	5-cloro-2-fluoro-4-[(3-fluorofenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 3,66 min (procedimiento de CC ácido) EM m/z 419,9 [MH]+	A
7	5-cloro-2-fluoro-4-[(2-fluorofenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 3,58 min (procedimiento de CC ácido) EM m/z 419,9 [MH]+	A
8	5-cloro-2-fluoro-4-[(2-metoxifenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 3,57 min (procedimiento de CC ácido) EM m/z 431,9 [MH]+	A
9	5-cloro-4-[(3,4-difluorofenil)tio]-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 3,54 min EM m/z 437,78/439,80 [MH]+	B
10	5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-4-{[4-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida	CLEM Tr= 2,59 min (procedimiento de CC básico) EM m/z 469,9 [MH]+	A

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante los Procedimientos A o C, a partir del precursor 2,4-dimetoxibencilo apropiado de fórmula (II).

Ej.	Nombre	Datos	Procedimiento
11	3-ciano-4-[(4-metoxifenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 2,24 min EM m/z 405 [MH]+	A
12	3-ciano-4-[(2-metoxifenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 6,43 min EM m/z 404,8 [MH]+, 402,8 [MH]-	C
13	3-ciano-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-4-{[3-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida	CLEM Tr= 7,22 min EM m/z 442,8 [MH]+, 440,8 [MH]-	C
14	3-ciano-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-4-{[4-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida	CLEM Tr= 4,04 min EM m/z 443,2 [MH]+, 441,2 [MH]-	C

Ejemplo 15

3-ciano-4-[(2-fluorofenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida

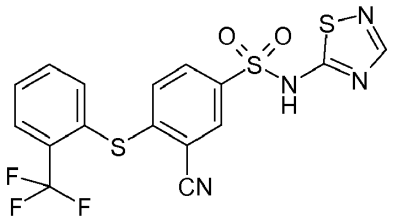


A 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(2-fluorofenil)tio]-N-1,,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 13, 0,320 g , 0,590 mmol) se añadió una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrar *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (elución de acetato de etilo: metanol) seguido de cromatografía en columna de fase inversa para dar el compuesto del título como un sólido (0,055 g, 24 %).

RMN de ^1H (d_6-acetona): δ 7,18 (m, 1 H), 7,4 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 8,0 (m, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 8,4 (s, 1 H).

Ejemplo 16

3-ciano-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-4-{[2-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida

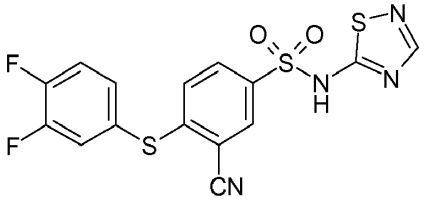


2-trifluorometiltiofenol (0,0615 g, 0,345 mmol) y carbonato de potasio (0,100 g, 0,724 mmol) se agitaron en N, N-dimetilacetamida (3 ml). Después de 5 minutos, 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 1, 0,150 g, 0,345 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio, seguido de salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo. Después, el residuo se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se solubilizó en dimetilsulfóxido (1 ml) y se purificó mediante el procedimiento B-HPLC para dar el compuesto del título-

CLEM Tr= 2,37 min (procedimiento de CC básico) EM m/z 442,98 [MH]+

Ejemplo 17

3-ciano-4-[(3,4-difluorofenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



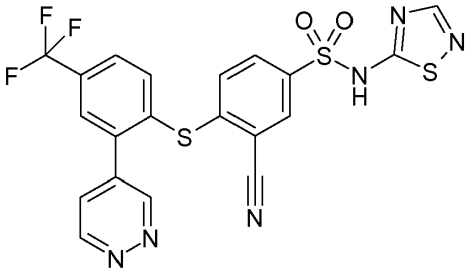
3,4-difluorometiltiofenol (0,101 g, 0,690 mmol) y carbonato de potasio (0,200 g, 1,45 mmol) se agitaron en N, N-dimetilacetamida (3 ml). Después de 5 minutos, 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 1, 0,300 g, 0,690 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio, seguido de salmuera, después se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido blanco. Después, el sólido se disolvió en 1,4-dioxano (1 ml) y se

añadió una solución 4M de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se solubilizó en dimetilsulfóxido (1 ml) y se purificó mediante el procedimiento B-HPLC para dar el compuesto del título.

CLEM Tr= 4,23 min (procedimiento de CC ácido) EM m/z 411 [MH]+

Ejemplo 18

3-ciano-4-{[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenil]tio}-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida

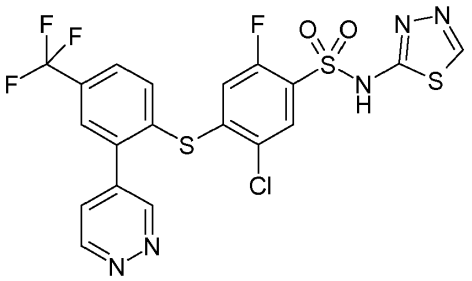


Preparado de acuerdo con el Procedimiento A usando 3-ciano-N- (2,4-dimetoxibencil)-4-{[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenil] tio} -N-1,2,4- tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 22, 95 mg, 0,142 mmol). El compuesto del título se purificó mediante el procedimiento B-HPLC.

CLEM Tr= 3,82 min (procedimiento de CC ácido) EM m/z 521,0 [MH]+

Ejemplo 19

5-cloro-2-fluoro-4-{[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenil]tio}-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida

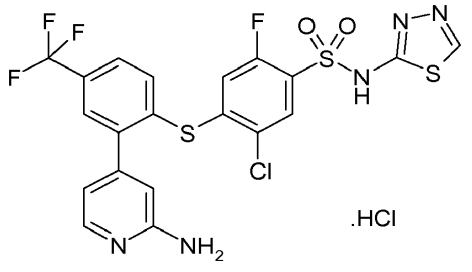


Preparado de acuerdo con el Procedimiento A usando 5-cloro-N- (2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenil] tio} -N-1,3,4- tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 23, 95 mg, 0,136 mmol). El compuesto del título se purificó mediante el procedimiento B-HPLC.

CLEM Tr= 2,62 min (procedimiento de CC básico) EM m/z 548,0 [MH]+

Ejemplo 20

4-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]tio}-5-cloro-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida clorhidrato



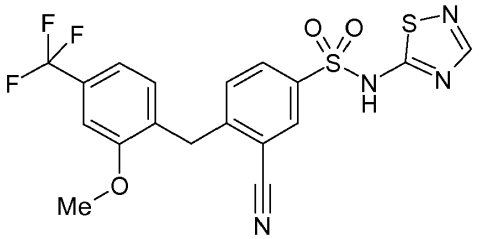
La 4-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]tio}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 26, 0,153 g, 74,4 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 3 horas. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se diluyó en acetato de etilo (10 ml) antes de lavar con una solución acuosa de ácido clorhídrico (10 ml, 2,0M). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se purificó por trituración en una mezcla de terc-butilmetiléter y diclorometano (2:1) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,021 g, 15 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 6,88 (dd, 1 H), 6,91 (m, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,75 (dd, 1 H), 7,82 (dd, 1 H), 7,88 (m, 2H), 7,96 (d, 1 H), 7,71-7,91 (a s, 2H), 8,82 (s, 1 H).

CLEM Tr= 1,05 min EM m/z 561,9 [MH]+

Ejemplo 21

3-ciano-4-[2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida

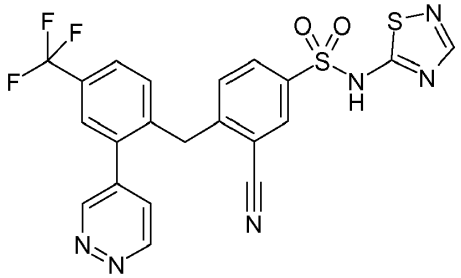


3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 30, 33,8 mg, 0,056 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (22 µl, 0,28 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas calentando lentamente hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se volvió a disolver en metanol (~ 5 ml). De nuevo, el disolvente se eliminó al vacío. . El material se suspendió en metanol (5 ml) y se filtró a través de Celite ™. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante el procedimiento B-HPLC, dando el compuesto del título.

CLEM Tr= 4,07 min (procedimiento de CC ácido) EM m/z 453 [MH]-, 455 [MH+]

Ejemplo 22

3-ciano-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)bencil]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida

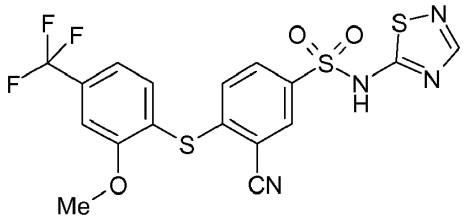


3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)bencil]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 34, 54 mg, 0,083 mmol) se disolvió en diclorometano (0,75 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (32 µl, 0,41 mmol) como una solución en diclorometano (0,25 ml) y la reacción se agitó durante 2 horas calentando lentamente hasta la temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se volvió a disolver en metanol. De nuevo, el disolvente se eliminó al vacío. . El material se suspendió en metanol y se filtró a través de Celite ™. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante el procedimiento HPLC preparativa básica, dando el compuesto del título.

CLEM Tr= 2,31 min (procedimiento de CC básico) EM m/z 501 [MH]-, 503 [MH+]

Ejemplo 23

3-ciano-4-[(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



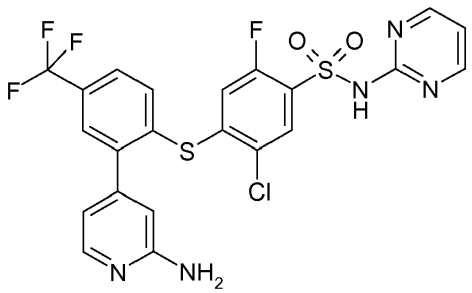
Preparado de acuerdo con el Procedimiento B usando 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(2-METOXI-4-(trifluorometil)fenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 35, 48 mg, 0,077 mmol). Se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (10 % de metanol en acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (27 mg, 77 %).

RMN de ^{1}H (CD_3OD): δ 3,82 (s, 3H), 7,18 (m, 1 H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,50 (m, 1 H), 7,93 (m, 2H), 8,17 (s, 1 H).

CLEM Tr= 7,74 min EM m/z 471 [MH]+

Ejemplo 24

4-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]tio}-5-cloro-2-fluoro-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida



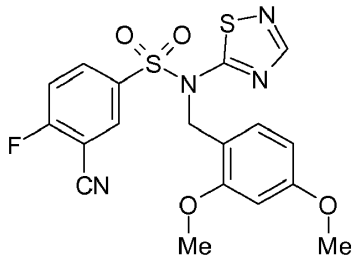
Preparado de acuerdo con el Procedimiento B usando 4-{[2-(2-aminopIridin-4-Il)-4-(trifluorometIl)fenil]tio}-5-cloro-2-fluoro-N-(2,4-dimetoxibencil)-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 36, 298 mg, 0,42 mmol). Se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice (2 % - 5 % de metanol en gradiente de elución de diclorometano) seguida de una segunda cromatografía en columna de gel de sílice (0 % -10 % de metanol en gradiente de elución de acetato de etilo) para dar el compuesto del título (60 mg, 25 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 6,22 (a s, 2H), 6,41 (s, 1 H), 6,48 (m, 1 H), 6,95-7,02 (m, 2H), 7,55 (m, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,78 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 8,45 (m, 2H).

CLEM Tr= 1,51 min EM m/z 556 [MH]+

Preparación 1

3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



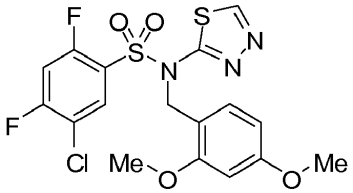
La N-(2,4-dimetoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-amina (Preparación 18, 42,8 g, 170 mmol) se disolvió en THF anhidro (600 ml) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a -78 °C. Se añadió una solución 1M de LiHMDS en THF (238 ml, 238 mmol) gota a gota durante 30 minutos manteniendo la temperatura entre -65 °C y -70 °C. La mezcla de reacción se dejó a -78 °C durante 5 minutos, después se dejó calentar hasta -10 °C durante 1,5 horas. Al llegar a -10 °C, la mezcla de reacción marrón se enfrió hasta -78 °C de nuevo, y se añadió una solución de cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-sulfonilo (48,6 g, 221 mmol) en THF (200 ml) gota a gota durante 30 minutos manteniendo la

temperatura entre -65 °C y -70 °C. La solución marrón se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de cloruro de amonio saturado, y extrayendo con acetato de etilo adicional. Los orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar un residuo marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando (10 % - 30 % de acetato de etilo en gradiente de elución de heptano), dando el compuesto del título como un sólido blanco (52,3 g, 71%).

RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 3,60 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,32 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,32-6,48 (m, 1 H), 7,05-7,09 (m, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 7,70-7,73 (m, 1 H), 7,92-7,99 (m, 1 H), 8,22 (s, 1 H).

Preparación 2

5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



La N-(2,4-dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina (Preparación 19, 203,4 g, 0,809 mol) se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (1,63 l) y la suspensión amarilla se enfrió a entre -38 °C y -45 °C, dando una suspensión naranja. Esta suspensión de color naranja se agitó a de -38 °C a -45 °C durante 45 minutos y después lentamente se añadió una solución de cloruro de cloruro de 5-cloro-2,4-difluorobencenosulfonilo, (200 g, 0,809 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (407 ml) durante 20 minutos manteniendo la temperatura entre -38 °C y -45 °C. La mezcla se calentó hasta 15 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con una solución de cloruro de amonio (203,4 g, 3,80 mol) en agua (1,02 l) y se agitó. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (813,6 ml) y se concentró al vacío para dar un sólido naranja que se trituró con acetato de isopropilo (1,22 l) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo-naranja (218,6 g, 58 %).

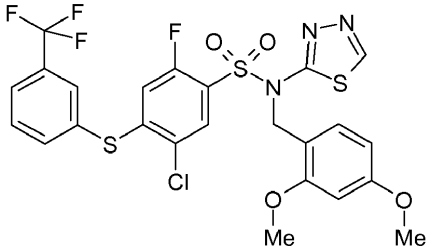
RMN de ^1H ($CDCl_3$): δ 3,71 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,35 (m, 2H), 6,26 (m, 1 H), 6,38 (m, 1 H), 6,99 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,87 (m, 1 H).

CLEM Tr= 1,76 min EM m/z 484 [MNa]+

PROCEDIMIENTO D (Procedimiento de acuerdo con el esquema 1, etapa (iv))

Preparación 3

5-cloro-N-(2,5-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-4-{[3- (trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida



A 3-(trifluorometil)tiofenol (0,116 g, 0,649 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,254 g, 1,62 mmol) seguido de 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencilo)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 2, 0,250 g, 0,541 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre diclorometano y agua y las capas se separaron mediante un cartucho de separación de fases. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (10 % - 20 % acetato de etilo en elución por gradiente en heptano) para dar el compuesto del título como un sólido (0,215 g, 64 %).

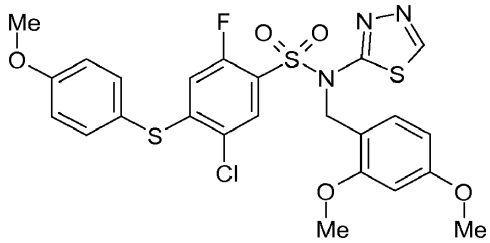
RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 3,60 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,40 (m, 2H), 6,60 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 7,80 (m, 2H), 7,90-8,00 (m, 3H), 9,30 (m, 1 H).

CLEM Tr = 4,01 min EM m/z no se observó ion de masa

PROCEDIMIENTO E (Procedimiento de acuerdo con el esquema 1, etapa (iv))

Preparación 4

5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(4-metoxifenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 2, 0,200 g, 0,433 mmol) y carbonato de potasio (0,180 g, 1 0,30 mmol) se agitaron en N, N-dimetilacetamida (1 ml). Gota a gota se añadió una solución de 4-metoxitiofenol (0,0576 g, 0,41 1 mmol) en N, N-dimetilacetamida (2 ml)a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con una solución acuosa 1M de hidróxido sódico, después de lo cual se formó un precipitado. El precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título (0,224 g, 89 %) y este se usó en la siguiente etapa sin purificación.

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,60 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,28 (m, 1 H), 6,40 (m, 2H), 7,05 (m, 1 H), 7,15 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,70 (m, 1 H), 9,27 (s, 1 H)

CLEM Tr= 4,62 min

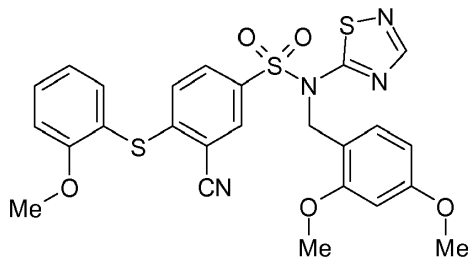
Las siguientes preparaciones se llevaron a cabo de acuerdo con procedimientos D o E, empleando el tiol apropiado de fórmula (III) y un derivado de 2,4-dimetoxibencilo de fórmula.

Pr	Nombre	Datos	Procedimiento
5	5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(3-metoxifenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 3,92 min EM m/z 604 [MNa]+	D
6	5-cloro-N-(2,5-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-4-{[2-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida	CLEM Tr= 4,60 min EM m/z 619,96 [MH]+	E
7	5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(3-fluorofenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 3,66 min EM m/z 570 [MH]+	D
8	5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(2-fluorofenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 4,30 min EM m/z 570 [MH]+	D
9	5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-[(2-metoxifenil)tio]-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 4,30 min EM m/z 582 [MH]+	D
10	5-cloro-4-[(3,4-difluorofenil)tio]-N-)2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 4,33 min EM m/z no se observó ion de masa	E
11	5-cloro-N-(2,5-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-il-4-{[4-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida	CLEM Tr= 4,00 min EM m/z 620 [MH]+	D

PROCEDIMIENTO F (Procedimiento de acuerdo con el esquema 1, etapa (iv))

Preparación 12

3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(2-metoxifenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



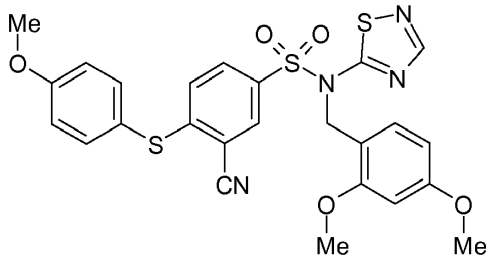
2-metoxitiofenol (0,0322 g, 0,230 mmol) y carbonato de potasio (0,158 g, 1,14 mmol) se agitaron en N, N-dimetilacetamida. 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 1, 0,248 g, 0,571 mmol) se añadió a la mezcla de reacción en porciones y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa 1M de hidróxido sódico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo elución) para proporcionar el compuesto del título (0,295 g, 93 %) y este se usó sin purificación adicional.

Las siguientes preparaciones se llevaron a cabo de acuerdo con procedimientos D o F, empleando el tiol apropiado de fórmula (III) y un derivado de 2,4-dimetoxibencilo de fórmula.

Pr	Nombre	Datos	Procedimiento
13	3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(2-fluorofenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida	CLEM Tr= 2,47 min EM m/z no se observó ion de masa	D
14	3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-4-{[3-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida	CLEM Tr= 4,39 min EM m/z 590,9 [MH]-	F
15	3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-1,2,4-tiadiazol-5-il-4-{[4-(trifluorometil)fenil]tio}bencenosulfonamida	CLEM Tr= 4,47 min EM m/z 590,9 [MH]-	F

Preparación 16

3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(4-metoxifenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida

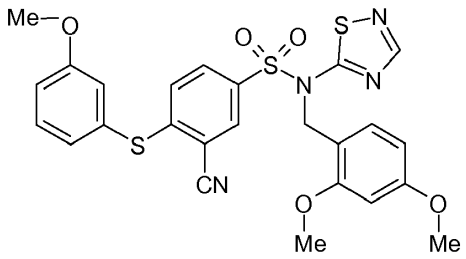


3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 1, 0,100 g, 0,230 mmol) y carbonato de potasio (0,0668 g, 0,483 mmol) se agitaron en N, N-dimetilacetamida (3 ml). Se añadió 4-metoxitiofenol (0,0322 g, 0,230 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa M de hidróxido de sodio, después con salmuera (x 3). La capa orgánica se

secó, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido (0,13 g, 100 %), que se usó sin purificación.

Preparación 17

3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[(3-metoxifenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida

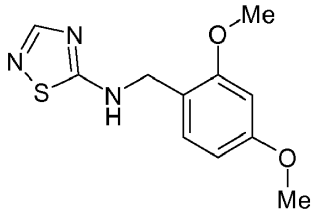


3-metoxitiofenol (0,0801 g, 0,571 mmol) y carbonato de potasio (0,158 g, 1,14 mmol) se agitaron en dimetilsulfóxido. 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 1, 0,248 g, 0,571 mmol) se añadió a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 50 ºC durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio se añadió a la mezcla. La capa orgánica se separó y se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró en acetato de etilo y se filtró para dar el compuesto del título (0,204 g, 64 %).

RMN de ^1H (CD_3OD): δ 3,59 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,37-6,42 (m, 2H), 6,90-6,97 (m, 2H), 7,12-7,19 (m, 3H), 7,45-7,50 (m, 1 H), 7,86-7,90 (m, 1 H), 8,06 (s, 1H), 8,38 (s, 1 H).

Preparación 18

N-(2,4-Dimetoxibencil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il-amina / N-(2,4-dimetoxibencil)-1,2,4-tiadiazol-5-amina

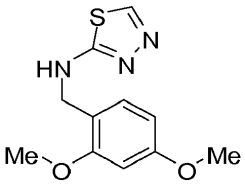


Una mezcla de 5-amino-1,2,4-tiadiazol (1 g, 9,89 mmol) y 2,4-dimetoxibenzaldehído (1,81 g, 10,9 mmol) en tolueno (30 ml) se sometió a reflujo en condiciones de Dean-Stark durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se recogió en metanol (25 ml), se añadió $NaBH_4$ (600 mg, 15,9 mmol) cuidadosamente en pequeñas porciones (efervescencia enérgica después de cada adición), y la reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió HCl (2M, 1 ml) acuoso seguido de NaOH acuoso (2M, 10 ml). La mayor parte del metanol se evaporó, se añadió agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó, y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (columna ISCO™ 120 g; 25 % - 60 % acetato de etilo en elución por gradiente de heptano) para proporcionar un residuo semi-sólido que se volvió a evaporar a partir de heptano. Se añadió terc-butilmetiléter (2-3 ml), seguido de heptano (2-3 ml). El sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con heptano y se secó para dar el compuesto del título (1,22 g, 49 %).

RMN de ^1H (DMSO-d_6): δ 3,73 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 4,36 (d, 2 H), 6,47 (dd, 2,34 Hz, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,65 (a s, 1 H)

Preparación 19

N-(2,4-Dimetoxibencil)-1,3,4-tiadiazol-2-amina



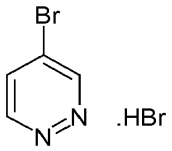
A una solución de 2-amino-1,3,4-tiadiazol (3,05 g, 30,2 mmol) y 2,4-dimetoxi-benzaldehído (4,55 g, 27,4 m mol) en diclorometano (125 ml) se añadió clorotriisopropoxititanio (16 ml, 67,0 mmol) en porciones durante 5 minutos. Después de agitar durante 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (11,72 g, 55,3 mmol) en porciones y se agitó durante 24 horas. La reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado, se ajustó a pH 9 con hidróxido de sodio acuoso (solución 6N) y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice ultrarrápida 0-10 % de metanol en elución por gradiente en diclorometano), dando el compuesto del título como un sólido blanco (0,590 g, 86 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,75 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,37 (d, 2H), 6,49 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 7,19 (d, 1 H), 7,97 (m, 1H), 8,59 (s, 1 H).

CLEM Tr= 1,36 min EM m/z 252 [MNa]+

Preparación 20

4-bromopiridazina bromhidrato



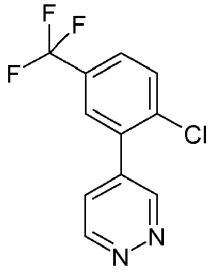
3-bromofurano (5,0 g, 34,0 mmol) y acetato de potasio (9,2 g, 93,7 mmol) se suspendieron en ácido acético (30 ml). Gota a gota se añadió bromo (1,75 ml, 34,2 mmol) en ácido acético (10 ml). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante una hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en etanol (50 ml) y gota a gota se añadió hidrato de hidracina (5 ml, 103 mmol) a la solución, que después se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La reacción se diluyó en acetato de etilo (100 ml) y una solución de salmuera acuosa saturada (100 mL). La capa orgánica se recogió y se lavó una vez más con una solución de salmuera acuosa saturada (100 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en 1,4-dioxano (25 ml) y gota a gota se añadió ácido bromhídrico en ácido acético (5 ml). El sólido marrón resultante se filtró, después se suspendió en acetona (25 ml), se somete a un baño de ultrasonidos y, finalmente, se filtró de nuevo. El compuesto del título se aisló como un sólido marrón (5,95 g, rendimiento del 73 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 8,10 (m, 1 H), 7,80-8,80 (a s, 1 H), 9,10 (d, 1 H), 9,45 (s, 1 H)

CLEM Tr= 0,75 min EM m/z 159 [MH]+

Preparación 21

4-[2-Cloro-5-(trifluorometil)fenil]piridazina



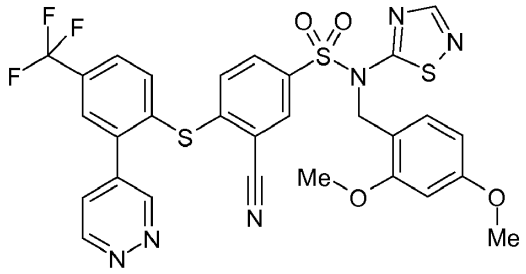
[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]borónico (0,41 g 0, 1,83 m mol), carbonato de cesio (1,1 g, 3,38 mmol) y 4-bromopiridazina bromhidrato (Preparación 20, 0,35 g, 1,46 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (3,5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se calentó a 80 °C en atmósfera de nitrógeno, a continuación se añadió paladio tetrakis trifenilfosfina (0,085 g, 0,074 mmol). La reacción se agitó durante tres horas antes de que se dejara enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró posteriormente a través de arbocel®, después se diluyó en acetato de etilo (15 ml) y se lavó dos veces con una solución saturada de salmuera acuosa (15 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando (ISCO™, 0 – 50 % de acetato de etilo en gradiente de elución de heptano), dando el compuesto del título como un sólido verde (0,23 g, 61 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 7,90 (m, 3H), 8,00 (s, 1 H), 9,35 (d, 1 H), 9,41 (s, 1 H)

CLEM Tr= 1,47 min EM m/z 259,2 $[MH]^+$

Preparación 22

3-ciano-4-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenil]tio}-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



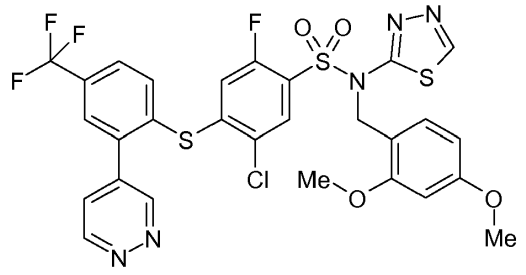
4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]piridazina (Preparación 21, 0,050 g, 0,193 mmol), triisopropilsilanetiol (0,090 g, 472 mmol) y carbonato de potasio (0,055 g, 0,398 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilacetamida (2 ml) en un reactivial®. La mezcla de reacción se calentó hasta 130 ºC durante 1 hora y 15 minutos. Después, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 1, 0,085 g, 1,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante treinta minutos. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo (15 ml) y se lavó dos veces con una solución de salmuera acuosa saturada (15 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando (ISCO™, 0 – 50 % de acetato de etilo en gradiente de elución de heptano), dando el compuesto del título como una espuma amarilla (0,095 g, 73 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,55 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,30 (s, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 6,93 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,75 (m, 1 H), 7,85-7,90 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,05 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 9,25 (d, 1 H), 9,30 (s, 1 H)

CLEM Tr= 1,78 min EM m/z 671,1 $[MH]^+$

Preparación 23

5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-4-{[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenil]tio}-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



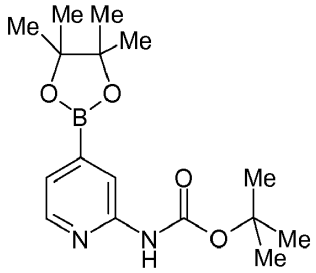
Preparado de acuerdo con la Preparación 22 usando ácido 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil] iridazina (Preparación 21, 50 mg, 0,193 mmol) y 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 2, 95 mg, 0,206 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando (ISCO™, 0 – 70 % de acetato de etilo en gradiente de elución de heptano), dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,095 g, 71 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,60 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,35-6,40 (m, 2H), 6,95 (d, 1 H), 7,08 (d, 1 H), 7,65 (d, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 9,30 (m, 2H), 9,35 (s, 1 H)

CLEM Tr= 1,76 min EM m/z 698,1 $[MH]^+$

Preparación 24

[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo



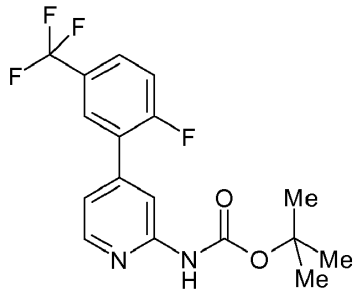
(4-bromopiridin-2-il)carbamato de terc-butilo (0,494 g, 1,81 mmol), bis (pinacolato)diboro (1,4 g 5,51 mmol) y acetato de potasio (0,535 g, 5,45 mmol) se agitaron en dimetilsulfóxido (8 ml). La mezcla se lavó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II) (0,150 g, 0,184 mmol) y el sistema se lavó durante 5 minutos adicionales con nitrógeno antes de calentar la mezcla de reacción a 85 °C en nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo (15 ml) y se lavó con una solución acuosa de clorhidrato (10 ml). Parte del producto entró en la capa acuosa y parte permaneció en la capa orgánica. La capa acuosa se trató con carbonato de sodio acuoso saturado cuidadosamente hasta llegar al pH ~ 6, después se extrajo con acetato de etilo (10 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,44 g, 76 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 1,29 (s, 12H), 1,45 (s, 9H), 7,15-7,17 (d, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 8,24-8,25 (d, 1 H), 9,77 (s, 1 H)

CLEM Tr= 0,68 min EM m/z 183,1 $[MH]^+$

Preparación 25

{4-[2-fluoro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il)carbamato de terc-butilo



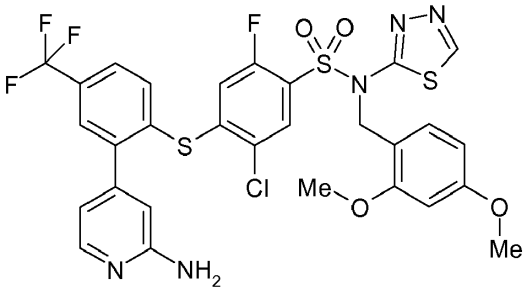
Preparado de acuerdo con la Preparación 21 usando 1-fluoro-2-yodo-4-(trifluorometil)benceno y [4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2- il)piridin-2-il] carbamato de terc-burilo (Preparación 24, 430 mg, 1,0 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando (ISCO™, 0 – 30 % de acetato de etilo en gradiente de elución 2x12 g de SiO_2), dando el compuesto del título como un sólido verde (0,105 g, 41 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 7,90 1,45 (s, 9H), 7,25 (m, 1 H), 7,59-7,64 (t, 1 H), 7,89-7,93 (m, 2H), 7,98 (d, 1 H), 8,35 (d, 1 H), 9,96 (s, 1 H)

CLEM Tr= 1,80 min EM m/z 357,1 $[MH]^+$

Preparación 26

4-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]tio}-5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2-fluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida



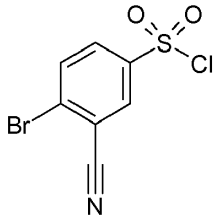
Preparado de acuerdo con la Preparación 22 usando 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo (Preparación 25, 100 mg, 0,24 mmol) y 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-1,3,4-tiadiazol-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 2, 110 mg, 0,24 mmol). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando (ISCO™, 0 – 40 % de acetato de etilo en gradiente de elución de heptano), dando el compuesto del título como un aceite amarillo (0,153 g, 90 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,60 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,34 (m ,1H), 6,37-6,39 (m, 2H), 6,46 (dd, 1 H), 6,90 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 7,73 (m, 2H), 7,84-7,87 (m, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 9,29 (s, 1 H).

CLEM Tr= 2,01 min EM m/z 712,1 $[MH]^+$

Preparación 27

Cloruro de 4-bromo-3-cianobencenosulfonilo



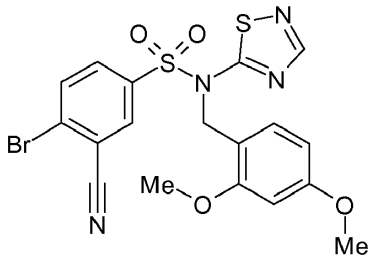
A una solución de 5-amino-2-bromobenzonitrilo (10,0 g, 50,75 mmol) en cloruro de hidrógeno concentrado (25 ml) y ácido acético (25 ml) se añadió nitrito sódico (3,85 g, 55,82 mmol) en agua (12,5 ml). La reacción se agitó a 0 ºC durante 15 minutos. En un matraz separado se preparó una solución saturada de dióxido de azufre en ácido acético (25 ml) a 0 °C. A la solución saturada se añadió cloruro cálcico dihidrato (3,46 g, 20,30 mmol) antes de la adición gota a gota de la solución que contiene 5-amino-2-bromo-benzonitrilo. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y el precipitado blanco resultante se recogió por filtración. Los sólidos se disolvieron en diclorometano y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El material se purificó por cromatografía en columna (5 % acetato de etilo en elución en heptano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido incoloro.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 7,98-8,00 (d, 1 H), 8,06-8,09 (dd, 1 H), 8,28 (s, 1 H)

CLEM Tr= 1,78 min EM m/z 343 [MH(-$C_9H_{10}O_2$)]-

Preparación 28

4-bromo-3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



A una solución purgada con nitrógeno de N-(2,4-dimetoxibencil)-1, 2,4-tiadiazol-5-amina (Preparación 18, 448 mg, 1,78 mmol) en tetrahidrofurano (7,5 ml) a -78 ° C se añadió hexametildisilazano de litio (1,0M en tetrahidrofurano, 1,96 ml). La reacción se agitó durante 1 5 minutos antes de una solución de cloruro de 4-bromo-3-cianobencenosulfonilo (Preparación 27, 500 mg, 1,78 mmol) en tetrahidrofurano (7,5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (3 x 10 ml).y agua (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (ISCO Companion ™, columna de 40 g, 0-30 % de acetato de etilo en elución por gradiente en heptano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar

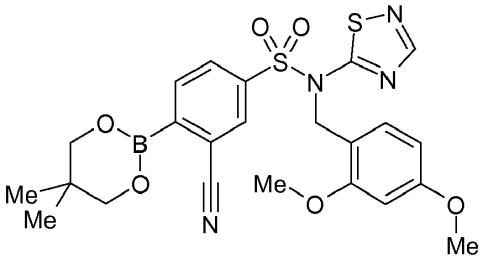
el compuesto del título como un sólido incoloro (883 mg, 73 %).

RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,62 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 6,38 (d, 1 H), 6,42 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 8,03-8,08 (m,1H), 8,16-8,18 (m,1H), 8,45 (s,1H).

CLEM Tr= 1,78 min EM m/z 343 [MH(-$C_9H_{10}O_2$)]-

Preparación 29

3-Ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



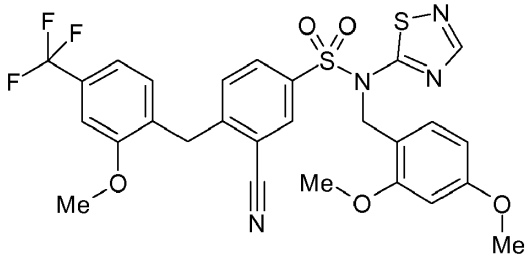
A una solución de 4-bromo-3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 28, 500 mg, 1,01 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió bis(neopentilglicolato) diboro (239 mg, 1,06 mmol), acetato de potasio (297 mg, 3,03 mmol) y cloruro de bis(difenilfosfino)ferroceno de paladio (II), complejo de diclorometano (41 mg, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo y se agitó durante 6 horas. La mezcla reacción se concentró al vacío y después se repartió entre agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como una espuma marrón (572 mg), que se usó sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,05 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,84 (s, 4H), 5,30 (s, 2H), 6,22-6,23 (dd, 1 H), 6,33-6,35 (dd, 1 H), 7,07-7,09 (d, 1 H), 7,81 (m, 1 H), 7,86-7,92 (m, 2H), 8,21 (s, 1 H).

CLEM Tr= 1,58 min EM m/z 459 [MH (-C_5H_8)]-

Preparación 30

3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



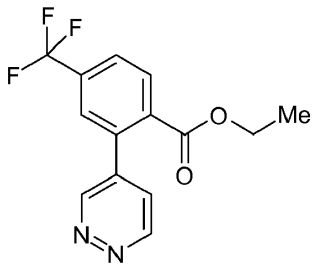
A una solución de 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 29, 45,5 mg, 0,086 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió una solución acuosa 2M de carbonato de potasio (116 µl, 3,03 mmol) y bromuro de 2-metoxi-4-(trifluorometil)bencilo (21 mg, 0,08 mmol). La solución se roció con nitrógeno antes de la adición de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (9,2 mg, 0,0008 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre una solución acuosa 1N de ácido cítrico (2 ml) y acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (2 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (ISCO Companion ™, columna de 12g, 0-50 % de acetato de etilo en elución por gradiente en heptano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional.

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 3,55 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,14-6,15 (d, 1H), 6,33-6,35 (dd, 1H), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,23-7,32 (m, 3H), 7,73-7,74 (m, 1 H), 7,78-7,80 (m, 1 H), 8,20 (s, 1 H).

CLEM Tr= 1,98 min EM m/z 603 [MH]-

Preparación 31

2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)benzoato de etilo



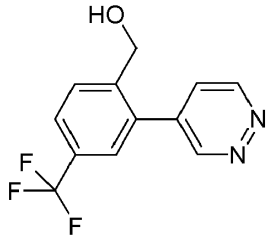
A una solución de éster etílico del ácido 2-yodo-4-trifluorometilbenzoico (200 mg, 0,581 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió 4-(tributilestannil)piridazina (214 mg, 0,581 mmol) y fluoruro de cesio (176 mg, 1,16 mmol). La solución se roció con nitrógeno antes de la adición de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (26 mg, 0,023 mmol) y yoduro de cobre (22 mg, 0,116 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno y luego se calentó a 45 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite ™. Se añadió una solución acuosa de fluoruro de potasio y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, seguido de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó por cromatografía en columna (100-200 de sílice, eluyendo con 60 % acetato de etilo en heptano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido (140 mg).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 1,09 (t, 3H), 4,18 (c, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,17 (d, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H).

CLEM Tr= 3,25 min EM m/z 297 [MH]+

Preparación 32

[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenil]metanol



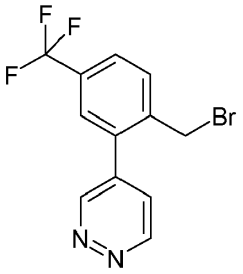
A una solución de acetato de 2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)benzoato de etilo (Preparación 31, 510 mg, 1,72 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) enfriada hasta 0 ° C se añadió hidruro de litio y aluminio (2,0M en tetrahidrofurano, 0,86 ml, 1,72 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 1 hora a 0 ° C antes de calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. La reacción se volvió a enfriar a 0 ° C antes de exceso de hidruro de litio y aluminio se inactivó mediante la adición de agua (65 µl), solución acuosa 2M de hidróxido de sodio (130 µl) y más agua (195 µl). Se añadió éter dietílico y sulfato de magnesio anhidro para ayudar a la formación de un sólido granular que se filtró. Las capas orgánicas se concentraron al vacío y se volvieron a disolver en diclorometano (5 ml). Las capas orgánicas se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (ISCO Companion ™, columna de 40 g, eluyendo con 100 % de heptano a 100 % de acetato de etilo a 5 % de metanol en acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (197 mg, 45 %).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 4,67 (s, 2H), 7,56 (s, 1 H), 7,62-7,64 (m, 1 H), 7,77-7,82 (m, 2H), 9,31 (s, 2H).

CLEM Tr= 1,25 min EM m/z 255 [MH]+

Preparación 33

4-[2-(bromometil)-5-(trifluorometil)fenil]piridazina

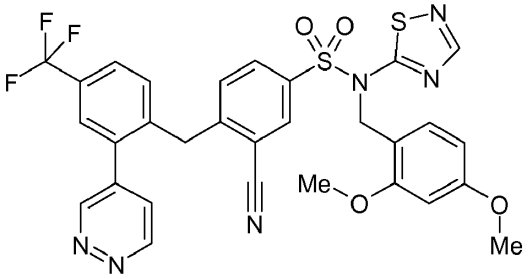


[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenil]metanol (Preparación 32, 46 mg, 0,18 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió tribromuro de fósforo (1,0M en diclorometano, 1 99 µl, 0,20 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (2 ml) gota a gota a la reacción a 0 °C antes de que se separaran los orgánicos y se secaron usando un cartucho de separación de fases. Las fases orgánicas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título como un residuo que se volvió a disolver en THF (1 ml) y se usó sin purificación adicional.

CLEM Tr= 1,49 min EM m/z 319 $[M^{81}BrH]^+$

Preparación 34

3-ciano-4-(2,4-dimetoxibencil)-4-{[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)bencil-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida

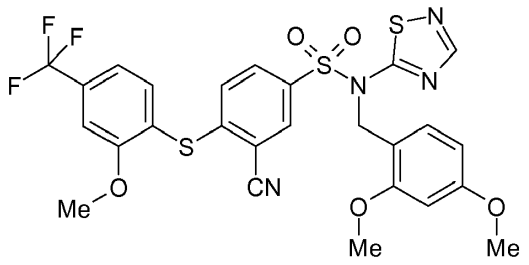


A una solución de 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 29, 100 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió una solución acuosa 2M de carbonato de potasio (270 µl, 0,54 mmol) y 4-[2-(bromometil)-5-(trifluorometil)fenil]piridazina (Preparación 33, 57 mg, 0,18 mmol). La solución se roció con nitrógeno antes de la adición de tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (20,8 mg, 0,018 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (5 ml) y acetato de etilo (2 x 10 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio para ayudar a la separación. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró *al vacío* para dar un aceite marrón. El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (ISCO Companion ™, columna de 12g, 0-30 % de acetato de etilo en elución por gradiente en heptano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron *al vacío* para dar el compuesto del título como una espuma.

CLEM Tr= 1,80 min EM m/z 653 [MH]+, 651 [MH]-

Preparación 35

3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-[2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)tio]-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida



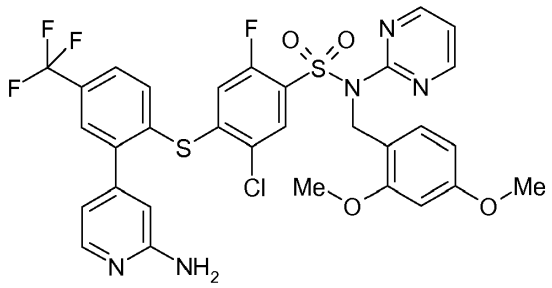
Preparado de acuerdo con la Preparación 22 usando 2-fluoro-5- (trifluorometil)anisol (500 mg, 2,57 mmol) y 3-ciano-N-(2,4-dimetoxibencil)-4-fluoro-N-1,2,4-tiadiazol-5-ilbencenosulfonamida (Preparación 1, 880 mg, 2.57mnnol). El material se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando (33 % de acetato de etilo en gradiente de elución de heptano), dando el compuesto del título como un sólido blanco (48 mg, 6 %).

RMN de ^{1}H ($CDCl_3$): δ 3,61 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,23 (s, 1 H), 6,34 (m, 1 H), 6,78 (m, 1 H), 7,03 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,60 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 8,19 (s, 1 H).

CLEM Tr= 4,36 min EM m/z 622 [MH]+

Preparación 36

4-{[2-(2-aminopiridin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]tio}-5-cloro-2-fluoro-N-(2,4-dimetoxibencil)-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida



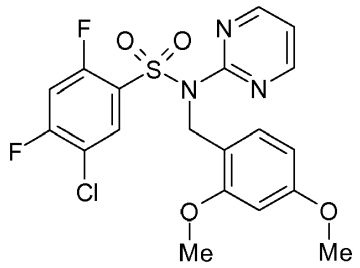
Preparado de acuerdo con la Preparación 22 usando 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]piridin-2-il}carbamato de terc-butilo (Preparación 25, 515 mg, 1,44 mmol) y 5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-pirimidin-2-ilbencenosulfonamida (Preparación 37, 655 mg, 1,44 mmol). El material se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (2 % - 5 % de metanol en gradiente de elución de diclorometano) seguida de una segunda cromatografía en columna de gel de sílice (0 % -10 % de metanol en gradiente de elución de acetato de etilo) para dar el compuesto del título (298 mg, 26 %).

RMN de ^{1}H (CD_3OD): δ 3,66 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 6,38 (m, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 6,51-6,56 (m, 2H), 6,67 (d, 1 H), 7,03-7,09 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,77-7,83 (m, 3H), 8,43 (d, 2H).

CLEM Tr= 2,71 min EM m/z 706 [MH]+

Preparación 37

5-cloro-N-(2,4-dimetoxibencil)-2,4-difluoro-N-pirimidin-2-il-bencenosulfonamida



Una solución de (2,4-dimetoxibencilo)-pirimidin-2-il-amina (Preparación 38, 736 mg, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se enfrió a -78 °C antes de la adición de litio (hexametildisilazano) (solución 1M en tetrahidrofurano, 3,30 ml, 3,30 mmol). La reacción se dejó calentar a 0 °C durante 30 minutos antes de enfriar de nuevo a -78 °C. La solución resultante se añadió a una solución de cloruro de 3-cloro-4,6-difluorobencenosulfonilo (890 mg, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a -78 ° C. Después de 30 minutos a esta temperatura, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (50-100 % de diclorometano en elución por gradiente en heptano), dando el compuesto del título como un sólido blanco (260 mg, 19 %).

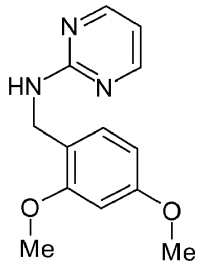
RMN de ^{1}H (DMSO-d_6): δ 3,73 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,47 (m, 1 H), 6,57 (m, 1 H), 7,01 (m, 1 H), 7,18 (m,

1 H), 7,82 (m, 1 H), 8,10 (m, 1 H), 8,57 (m, 2H).

CLEM Tr= 1,77 min EM m/z 456 [MH]+

Preparación 38

2,4-dimetoxibencil)-pirimidin-2-il-amina



Una mezcla de 2-cloropirimidina (1,37 g, 12 mmol), 2,4-dimetoxibencilamina (2,61 g, 15,6 mmol) y trietilamina (2,51 ml, 18 mmol) en etanol (8 ml) se calentó en el microondas a 120 °C durante 15 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con diclorometano (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice (20-50 % de acetato de etilo en elución por gradiente en heptano), dando el compuesto del título como un sólido blanco (2,14 g, 72 %).

RMN de ^{1}H (CD_3OD): δ 3,76 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 6,42 (m, 1 H), 6,52 (m, 1 H), 6,58 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 8,24 (m, 2H).

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

Construcción y mantenimiento de la línea celular

Se transfectaron células de riñón de embrión humano (HEK) con una construcción de hSCN3A usando el reactivo lipofectamina (Invitrogen) , usando técnicas estándar. Las células que expresan establemente las construcciones hSCN3A se identificaron por su resistencia a G-418 (400 µg/ml) . Se buscaron clones con la expresión usando la técnica de pinzamiento de voltaje de célula completa.

Cultivo celular

Las células HEK establemente transfectadas con hSCN3A se mantuvieron en medio DMEM complementado con 10 % de suero bovino fetal inactivado por calor y 400 µg/ml de sulfato de G418 en un incubador a 37ºC con una atmósfera humidificada de 10 % de CO_2. Para HTS, las células se recogieron de matraces mediante tripsinización y se volvieron a sembrar en una placa multipocillo apropiada (normalmente 96 p 384 pocillos/placa) de forma que la confluencia se conseguiría en el plazo de 24 horas desde la siembra Para los estudios electrofisiológicos las células se eliminaron del matraz de cultivo mediante una breve tripsinización y se volvieron a sembrar a baja densidad en cubreobjetos de vidrio. Las células se usaron normalmente para experimentos electrofisiológicos en el plazo de 24 a 72 h después de sembrarse.

Registro electrofisiológico

Los cubreobjetos que contenían células HEK que expresan hSCN3A se colocaron en un baño en la platina de un microscopio invertido y se perfundieron (aproximadamente 1 ml/min) con disolución extracelular de la siguiente composición: NaCl 138 mM, $CaCl_2$ 2 mM, KCl 5,4 mM, $MgCl_2$ 1 mM, glucosa 10 mM y HEPES 10 mM, pH 7, 4, con NaOH. Las pipetas se llenaron con una disolución intracelular de la siguiente composición: CsF 135 mM, CsCl 5 mM, $MgCl_2$ 2 mM, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7, 3 a 7, 4, y tuvieron una resistencia de 1 a 2 megaohmnios. La osmolaridad de las disoluciones extracelulares e intracelulares fue de 300 mmol/kg y 295 mmol/kg, respectivamente. Todos los registros se hicieron a temperatura ambiente (22-24ºC) usando amplificadores AXOPATCH 200B y el software PCLAMP (Axon Instruments, Burlingame, CA).

Las corrientes de hSCN3A en células de HEK se midieron usando la configuración de célula completa de la técnica de pinzamiento zonal de membrana (Hamill y col., 1981). La resistencia en serie sin compensar fue normalmente de 2 a 5 megaohmnios y rutinariamente se alcanzó >85 % de compensación de resistencia en serie. Como resultado, los errores de voltaje fueron despreciables y no se aplicó corrección. Los registros de las corrientes se adquirieron a de 20 a 50 KHz y se filtraron a de 5 a 10 KHz.

Las células de HEK establemente transfectadas con hSCN3A se examinaron bajo la óptica de contraste de Hoffman y se colocaron delante de una matriz de tuberías de flujo que emitían o disoluciones de control o disoluciones extracelulares que contenían el compuesto. Todos compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido para preparar disoluciones madre 10 mM, que luego se diluyeron en disolución extracelular para conseguir las concentraciones finales deseadas. Se encontró que la concentración final de dimetilsulfóxido (<0, 3 % de dimetilsulfóxido) no tenía efecto significativo en las corrientes de sodio de hSCN3A. La dependencia del voltaje de la inactivación se determinó aplicando una serie de prepulsos despolarizantes (8 s de duración en incrementos de 10 mV) a partir de un potencial de mantenimiento negativo. Entonces, el voltaje se redujo inmediatamente a 0 mV para evaluar la magnitud de la corriente de sodio. Las corrientes provocadas a 0 mV se representaron como una función del potencial de prepulsos para permitir la estimación del punto medio de inactivación del voltaje ($V_{1/2}$). Los compuestos se probaron para su capacidad para inhibir canales de sodio de hSCN3A activando el canal con una etapa de voltaje de 20 ms a 0 mV tras un prepulso de acondicionamiento de 8 segundos al $V_{1/2}$ empíricamente determinado (tabla B) . El efecto del compuesto (% de inhibición) se determinó mediante diferencia en la amplitud de corriente antes y después de aplicar los compuestos de prueba. Para facilitar la comparación, los valores de "CI-50 estimados" (CIE-50) se calcularon a partir de los datos de electrofisiología de un único punto mediante la siguiente ecuación, (concentración probada, uM) X (100-% de inhibición/% de inhibición). Los valores de inhibición <20 % y >80 % se excluyeron del cálculo.

En algunos casos, los ensayos electrofisiológicos se realizaron con el hardware PatchXpress 7000 y software asociado (Molecular Devices Corp). Todos los tampones y disoluciones de ensayo fueron idénticos a los usados en los experimentos de pinzamiento de voltaje de célula completa convencionales descritos anteriormente. Las células de hSCN3A se hicieron crecer como antes al 50 %-80 % de confluencia y se recogieron mediante tripsinización. Las células sometidas a digestión con tripsina se lavaron y se volvieron a suspender en tampón extracelular a una concentración de $1x10^6$ células/ml. La utilidad integrada para la manipulación de líquidos de PatchXpress se usó para dispensar las células y aplicar los compuestos de prueba. La determinación del punto medio de voltaje de inactivación fue como se describe para registros convencionales de células completas. Después, las células se pinzaron a voltaje al $V_{1/2}$ empíricamente determinado y la corriente se activó mediante una etapa de voltaje de 20 ms a 0 mV

Los ensayos electrofisiológicos también se realizaron usando la plataforma electrofisiológica automatizada Ionworks Quattro (Molecular Devices Corp). . Las disoluciones intracelulares y extracelulares fueron como se describen anteriormente con los siguientes cambios, se añadieron 100 µg/ml de anfotericina a la disolución intracelular para perforar la membrana y permitir el acceso eléctrico a las células. Las células de $hSCN_3A$ se hicieron crecer y se recogieron como para PatchXpress y las células se volvieron a suspender en disolución extracelular a una concentración de $3\text{-}4x10^6$ células/ml. La utilidad integrada para la manipulación de líquidos de Ionworks Quattro se usó para dispensar las células y aplicar los compuestos de prueba. Después se aplicó un protocolo de voltaje que comprendía una etapa de voltaje para inactivar completamente los canales de sodio, seguido por un breve periodo de recuperación hiperpolarizada para permitir la recuperación parcial de la inactivación de los canales de sodio sin bloquear, seguido por una etapa de voltaje despolarizado de prueba para evaluar la magnitud de inhibición por el compuesto de prueba. El efecto del compuesto se determinó basándose en la diferencia de amplitud de la corriente entre los barridos antes de la adición de compuesto y después de la adición de compuesto.

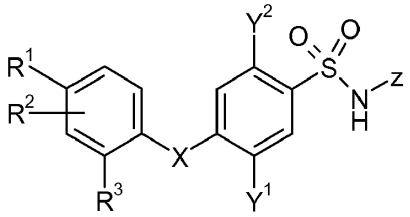
Los compuestos de los Ejemplos se analizaron en el ensayo descrito anteriormente usando la plataforma PatchXpress y se encontró que tenían valores de CE_{50} (Um) de Nav1.7 especificados en la siguiente tabla.

Ej.	**CEI_{50}**	**Ej.**	**CEI_{50}**	**Ej.**	**CEI_{50}**	**Ej.**	**CEI_{50}**	**Ej.**	**CEI_{50}**
1	0,93	6	3,3	11	>3	16	0,93	21	0,0058
2	2,1	7	3,7	12	0,32	17	2,2	22	0,14
3	1,0	8	0,25	13	0,84	18	0,070	23	No analizado
4	1,9	9	2,3	14	0,19	19	0,045	24	0,072
5	5,08	10	5,2	15	0,92	20	0,033		

La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para bloquear el canal Nav1.5 (o SCN5A) también se puede medir usando un ensayo análogo al descrito anteriormente, pero reemplazando el gen SCN9A por el gen SCN5A. Todas las otras condiciones siguen siendo las mismas, incluyendo la misma línea celular y las condiciones para el crecimiento celular. Las CEI_{50} estimadas se determinan en el medio de inactivación para Nav1.5. Estos resultados se pueden comparar con el valor de CEI50 en el canal Nav1.7 para determinar la selectividad de un compuesto dado para Nav1.7 frente a Nav1.5.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

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

Z es un heteroarilo 'unido a C' de 5 o 6 miembros que comprende (a) uno o dos átomos de nitrógeno o, cuando es de 5 miembros, (b) uno o dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo con F o Cl;

Y^1 es CN, F, Cl o R^4;

Y^2 es H o F;

X es CH_2 o S;

R^1 y R^2 son, independientemente, H, Cl, F, R^5, Ar o Het^1;

R^3es H, F, R^5, Ar o Het^1;

R^4 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con de uno a tres F;

R^5 es alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con de uno a tres F; o alquiloxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con de uno a tres F;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos o grupos seleccionados de Cl, F o R^5;

Het^1 es un grupo heteroarilo 'unido a C' de 5 o 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, que está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de A o B;

A está unido a un carbono del anillo Het^1 y se selecciona de Het^2, NH_2 y R^4;

B está unido a un nitrógeno del anillo Het^1 y se selecciona de Het^2 “unido a C” y R^4; y

Het^2 es un grupo heterocíclico saturado de 3 a 8 miembros “unido a C” que comprende uno o dos átomos de nitrógeno en el anillo, o (b) un átomo de oxígeno y uno o dos átomos de nitrógeno, estando dicho grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con R^4.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es S.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es CH_2.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es (a) un grupo heteroarilo de 5 miembros “unido a C” que contiene dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, o (b) un grupo heteroarilo de 6 miembros “unido a C” que contiene dos átomos de nitrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es tiadiazolilo “unido a C” o un pirimidinilo “unido a C”.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y^1 es Cl e Y^2 es F.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Y^1 es CN e Y^2 es H.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 y R^2 son independientemente H, F, Cl o R^5.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 y R^2 son independientemente H, F, CF_3 o OCH_3. .

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es H, F, R^5 o Het^1.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es H; F; alquilo (C_1-C_4)

opcionalmente sustituido con de uno a tres átomos halo; alquiloxi (C_1-C_4), tal como metoxi; o un grupo heteroarilo de 6 miembros 'unido a C' que comprende uno o dos átomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con NH_2.

12 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, incluyendo uno o más agentes terapéuticos adicionales.

14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso como un medicamento.

15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en el tratamiento del dolor.

16. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que el dolor es dolor neuropático, nociceptivo o inflamatorio.