

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 981**

51 Int. Cl.:

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 213/64 (2006.01)

C07D 213/65 (2006.01)

C07D 213/69 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011 E 11746619 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2593431**

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

30 Prioridad:

11.05.2011 US 201161484846 P

12.07.2010 US 363409 P

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

19.01.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BROWN, ALAN DANIEL;
RAWSON, DAVID JAMES;
STORER, ROBERT IAN y
SWAIN, NIGEL ALAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 526 981 T3

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

DESCRIPCIÓN

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

La invención se refiere a derivados de sulfonamida, a su uso en medicina, a las composiciones que los contienen, a los procedimientos para su preparación y a los compuestos intermedios utilizados en dichos procedimientos.

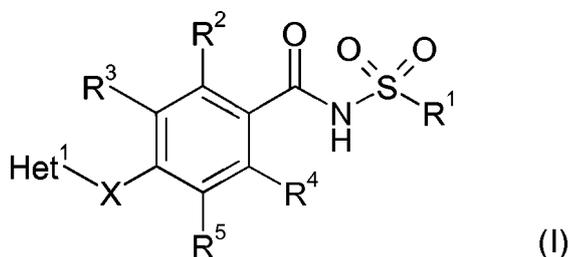
- 5 Los canales de sodio dependientes de voltaje se encuentran en todas las células excitables, incluyendo miocitos de músculo y neuronas del sistema nervioso central y periférico. En células neuronales, los canales del sodio son principalmente responsables de general aumento rápido del potencial de acción. De esta forma, los canales del sodio son esenciales para el inicio y propagación de las señales eléctricas en el sistema nervioso central. El funcionamiento correcto y adecuado de los canales de sodio es por tanto necesario para un funcionamiento normal de las neuronas.
- 10 En consecuencia, se cree que un funcionamiento anómalo de los canales del sodio subyace en una variedad de trastornos médicos (véase Hubner CA, Jentsch TJ, Hum. Mol. Genet., 11(20): 2435-45 (2002) para una revisión general de los trastornos heredados de los canales del sodio) incluyendo epilepsia (Yogeeswari y col., Curr. Drug Targets, 5(7): 589-602 (2004)), arritmia (Noble D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(9): 5755-6 (2002)), miotonía (Cannon, SC, Kidney Int. 57(3): 772-9 (2000)), y dolor (Wood, JN y col., J. Neurobiol., 61(1): 55-71 (2004)).
- 15 Existen en la actualidad al menos nueve miembros conocidos de la familia de subunidades alfa de los canales del sodio dependientes de voltaje (VGSC). Los nombres de esta familia incluyen SCN_x, SCN_{AX}, y Na_v_{x.x}. La familia VGSC se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias Na_v_{1.x} (todo menos SCN6A) y Na_v_{2.x} (SCN6A). La subfamilia Nav_{1.x} se puede subdividir funcionalmente en dos grupos, los que son sensibles al bloqueo mediante tetrodotoxina (sensible a TTX o TTX-s) y los que son resistentes al bloqueo mediante tetrodotoxina (resistente a TTX o TTX-r).
- 20 La Na_v_{1.7} (PN1, SCN9A) VGSC es sensible al bloqueo mediante tetrodotoxina y preferentemente se expresa en las neuronas simpáticas del sistema periférico y en las neuronas sensoriales. Se ha clonado el gen SCN9A procedente de numerosas especies, incluyendo seres humanos, rata, y conejo, y muestra una identidad de \square 90 % de aminoácidos entre los genes de ser humano y de rata (Toledo-Aral y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(4): 1527-1532 (1997)).
- 25 Cada vez más evidencias sugieren que Na_v_{1.7} puede tener un papel clave en diferentes patologías dolorosas, incluyendo la emesis aguda, dolor inflamatorio y/o neuropático. La delección del gen SCN9A en las neuronas nociceptivas de ratones condujo a una reducción en los umbrales del dolor térmico y mecánico, o a la eliminación de las respuestas al dolor inflamatorio (Nassar y col., Proc Natl Acad Sci USA, 101(34): 12706-11 (2004)). En seres humanos, se ha demostrado que la proteína Na_v_{1.7} se acumula en neuromas, especialmente en neuromas dolorosos (Kretschmer y col., Acta. Neurochir. (Viena), 144(8): 803-10 (2002)). El aumento en mutaciones funcionales en Na_v_{1.7}, tanto familiares como esporádicas, se ha vinculado con la eritemialgia primaria, una enfermedad caracterizada por dolor de quemadura e inflamación de las extremidades (Yang y col., J. Med. Genet., 41(3): 171-4 (2004)), y trastorno paroxísmico por dolor extremo (Waxman, SG Neurology, 7;69(6): 505-7 (2007)). De acuerdo con esta observación se ha emitido el informe de que los bloqueantes no selectivos de los canales del sodio, lidocaína y mexiletina, pueden proporcionar alivio sintomático en casos de eritemialgia familiar (Legroux-Crepel y col., Ann. Dermatol Venereol., 130: 429-433) y carbamazepina es eficaz para reducir el número y la gravedad de los ataques en PEPD (Fertleman y col, Neuron.;52(5):767-74 (2006)). Evidencias adicionales sobre el papel de Nav_{1.7} en el dolor se encuentran en el fenotipo de pérdida de mutaciones funcionales del gen SCN9A. Cox y colaboradores (Nature, 444(7121):894-8 (2006)) fueron los primeros en notificar una asociación entre la pérdida de mutaciones funcionales en SNC9A y la indiferencia congénita al dolor (CIP), un raro trastorno autosómico recesivo caracterizado por una completa indiferencia o insensibilidad a un estímulo doloroso. Los estudios posteriores han revelado numerosas mutaciones diferentes que dan como resultado una pérdida en la función del gen SCN9A y en el fenotipo CIP (Goldberg y col, Clin Genet.;71(4): 311-9 (2007), Ahmad y col, Hum Mol Genet. 1;16(17): 2114-21 (2007)).
- 35 Los inhibidores de Nav_{1.7} por tanto se utilizan potencialmente en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, especialmente el dolor, incluyendo: dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; dolor inflamatorio; dolor visceral; dolor nociceptivo incluyendo dolor post-quirúrgico; y tipos de dolor mixto incluyendo en las vísceras, tracto gastrointestinal, estructuras del cráneo, sistema musculoesquelético, espina dorsal, sistema urogenital, sistema cardiovascular y SNC, incluyendo dolor por cáncer, dolor de la espalda y dolor orofacial.
- 45 Se conocen algunos inhibidores de los canales del sodio dependientes de tensión útiles en el tratamiento del dolor. Así, el documento WO-A-2005/013914 describe derivados de heteroarilamino sulfoniifenilo.
- 50 El documento WO-A-2008/118758 arilsulfonamidias, y el documento WO-A-2009/012242 N-tiazolil bencenosulfonamidias.
- Existe, sin embargo, una necesidad continua de proporcionar nuevos inhibidores de Na_v_{1.7} que sean buenos fármacos candidatos.
- 55 Preferentemente, los compuestos son inhibidores selectivos del canal Nav_{1.7}. Esto es, los compuestos preferidos muestran afinidad por el canal Nav_{1.7} con respecto a otros canales Nav. En particular, deberían mostrar una afinidad por el canal Nav_{1.7} que sea superior a su afinidad por los canales Nav_{1.5}. De maneja ventajosa, los compuestos deberían mostrar poca o ninguna afinidad por el canal Nav_{1.5}.

La selectividad por el canal Nav1.7 con respecto a Nav1.5 puede llevar potencialmente a una o más mejoras en el perfil de efectos secundarios. Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que dicha selectividad reduce cualesquiera efectos secundarios cardiovasculares que puedan estar asociados con la afinidad por el canal Nav1.5. Preferentemente, los compuestos demuestran una selectividad de 10 veces, más preferentemente de 30 veces, lo más preferentemente de 100 veces, por el canal Nav 1.7 cuando se compara con su selectividad por el canal Nav1.5 a la vez que mantiene buena potencia por el canal Nav1.7.

Además, los compuestos preferidos deberán tener una o más de las siguientes propiedades: ser bien absorbidos en el tracto gastrointestinal; ser metabólicamente estables; tener un buen perfil metabólico, en particular con respecto a la toxicidad o alergenicidad de cualquier metabolito formado; o tiene propiedades farmacocinéticas favorables reteniendo al mismo tiempo su perfil de actividad como inhibidores del canal Nav1.7. Deberán ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Los fármacos candidatos ideales deberán existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y que se formule con facilidad.

Los inventores han encontrado ahora inhibidores de sulfonamida para Nav1.7.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es -OCH₂- o -CH₂O-;

Het¹ es (i) un heteroarilo de 9 o 10 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno; o (ii) un heteroarilo de 6, 9 o 10 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno cuyo heteroarilo está independientemente sustituido por de uno a tres sustituyentes seleccionado entre Y¹ e Y²;

Y¹ e Y² se seleccionan independientemente entre F; Cl; CN; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido por cicloalquilo (C₃-C₈) o de uno a tres F; cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; NR⁷R⁸; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres R⁹; cicloalquilo (C₃-C₈); fenilo, opcionalmente sustituido por de uno a tres R¹⁰; Het² y Het³; en el que cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo o puede estar independientemente sustituido por de uno a tres R¹⁰;

R¹ es alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por de uno a tres F;

R², R³, R⁴ son independientemente H, F, Cl o -OCH₃;

R⁵ es H, CN, F, Cl o R⁶;

R⁶ es un grupo seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₆), en el que cada grupo está opcionalmente sustituido, según lo permitan las reglas de la valencia, por de uno a cinco F;

R⁷ y R⁸ son independientemente H; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres R¹¹; cicloalquilo (C₃-C₈); o Het² con 'enlace C'; en el que cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado con un anillo de fenilo o puede estar independientemente sustituido por de uno a tres R¹⁰; o

R⁷ y R⁸, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 7 a 9 miembros en forma de puente;

R⁹ es F; alquilo (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; Het²; o fenilo, opcionalmente sustituido por de uno a tres R⁶;

R¹⁰ es F, Cl o R⁶;

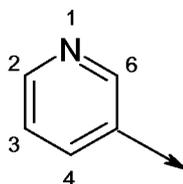
R¹¹ es F; alquilo (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; Het² con 'enlace C'; o fenilo, opcionalmente sustituido por de uno a tres R⁶;

Het² es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 8 miembros que comprende uno o dos miembros del anillo seleccionados entre -NR¹²- y -O-, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido sobre un átomo de carbono del anillo por de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre F, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₄) alquilo (C₀-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₈); Het³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CN y R⁶; y

R¹² es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), en el que alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₈) están opcionalmente sustituidos por de uno a tres F; o, cuando Het² está 'unido a N', está ausente.

Se describen a continuación numerosas realizaciones (E) de este primer aspecto de la invención, en las que por comodidad E1 es idéntica en lo sucesivo.

- E1 Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- E2 Un compuesto de acuerdo con E1 en el que X es -OCH₂-.
- E3 Un compuesto de acuerdo con cualquier E1 en el que X es -CH₂O-.
- 5 E4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E3 en el que Het¹ es un heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno cuyo heteroarilo está independientemente sustituido por de uno a tres sustituyentes seleccionados entre Y¹ e Y².
- E5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 o E4 en el que Het¹ es un heteroarilo de 6 miembros que comprende uno o dos átomos de nitrógeno cuyo heteroarilo está independientemente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre Y¹ e Y².
- 10 E6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E5 en el que Het¹ es piridilo independientemente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre Y¹ e Y².
- E7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E6 en el que Het¹ es piridilo independientemente sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre Y¹ e Y² y en el que dicho piridilo está orientado como se indica a continuación:
- 15



- E8 Un compuesto de acuerdo con E7 en el que dicho piridilo está 2-sustituido por Y¹, 3-sustituido por Y² o, si está disustituido, 2-sustituido por Y¹ y 3-sustituido por Y².
- 20 E9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E8 en el que Y¹ es alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido por cicloalquilo (C₃-C₈) o de uno a tres F; cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; alquiloxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; cicloalquiloxi (C₃-C₈); o Het².
- E10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E9 en el que Y¹ es alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por cicloalquilo (C₃-C₆) o de uno a tres F; cicloalquilo (C₃-C₆), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; alquiloxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; cicloalquiloxi (C₃-C₈); de 4 a 6 miembros o Het².
- 25 E11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E10 en el que Y² es F, Cl, CN, alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido por cicloalquilo (C₃-C₈) o de uno a tres F; cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; alquiloxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; cicloalquiloxi (C₃-C₈); o Het².
- E12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 to E11 en el que Y² es F, Cl, CN, alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido por cicloalquilo (C₃-C₆) o de uno a tres F; cicloalquilo (C₃-C₆), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; alquiloxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; cicloalquiloxi (C₃-C₆); o de 4 a 6 miembros o Het².
- 30 E13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E12 en el que R¹ es alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆).
- E14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E13 en el que R¹ es alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₄).
- 35 E15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E14 en el que R¹ es metilo o ciclopropilo, tal como metilo.
- E16 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E15 en el que R², R³ y R⁴ son independientemente H o F.
- E17 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E16 en el que R² es F; y R³ y R⁴ son independientemente H o F.
- E18 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E17 en el que R⁵ es H; CN; F; Cl; alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; o alquiloxi (C₁-C₄), opcionalmente sustituido por de uno a tres F.
- 40 E19 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E18 en el que R⁵ es H, CN, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃-OCH₃, -OC₂H₅ o -OCF₃.
- E20 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E19 en el que R⁵ es F o Cl.

- Los grupos alquilo, alquileo, y alcoxi, que contienen el número necesario de átomos de carbono, pueden estar ramificados o no ramificados. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Los ejemplos de alquileo incluyen metileno, 1,1-etileno, 1,2-etileno, 1,1-propileno, 1,2-propileno, 1,3-propileno y 2, 2-propileno.
- Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
- Halo significa flúor, cloro, bromo o yodo.
- El término "unido a C" usado en las definiciones de fórmula (I) significa que el grupo en cuestión está unido mediante un carbono del anillo. El término "unido a N" usado en las definiciones de fórmula (I) significa que el grupo en cuestión está unido mediante un nitrógeno del anillo.
- Los ejemplos específicos de heteroarilo de 5 o 6 miembros utilizados en las definiciones de fórmula (I) incluyen pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Excepto tal como se ha definido anteriormente de forma expresa, cuando dichos heteroarilos están sustituidos, el sustituyente se puede ubicar en un carbono del anillo (en todos los casos) o en un átomo de nitrógeno del anillo con la valencia adecuada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono).
- Los ejemplos específicos de heteroarilo de 9 o 10 miembros utilizados en las definiciones de fórmula (I) incluyen indolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, pirrolo[2,3-c]piridilo, pirrolo[3,2-c]piridilo, pirrolo[3,2-b]piridilo, imidazo[4,5-b]piridilo, imidazo[4,5-c]piridilo, pirazolo[4,3-d]piridilo, pirazolo[4,3-c]piridilo, pirazolo[3,4-c]piridilo, pirazolo[3,4-b]piridilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, pirrolo[1,2-b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, 1,6-naftiridinilo, 1,7-naftiridinilo, 1,8-naftiridinilo, 1,5-naftiridinilo, 2,6-naftiridinilo, 2,7-naftiridinilo, pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirazinilo y pirido[3,4-b]pirazinilo. Excepto tal como se ha definido anteriormente de forma expresa, cuando dichos heteroarilos están sustituidos, el sustituyente se puede ubicar en un carbono del anillo (en todos los casos) o en un átomo de nitrógeno del anillo con la valencia adecuada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono).
- Los ejemplos específicos de Het² incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, oxazepanilo y diazepinilo.
- A partir de ahora en el presente documento, todas las referencias a los compuestos de la invención incluyen compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, complejos multicomponentes de los mismos, o solvatos farmacéuticamente aceptables o complejos multicomponentes de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), tal como se detalla en lo sucesivo.
- Los compuestos preferidos de la invención son compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Las sales adecuadas de adición de ácido se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinfoato.
- Las sales adecuadas de bases se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatrina, 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, las sales de hemisulfato y hemicalcio.
- La persona experta apreciará que las sales anteriormente mencionadas incluyen aquellas cuyo contraión es ópticamente activo, por ejemplo d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo dl-tartrato o dl-arginina.
- Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania), 2002).
- Las sales farmacéuticamente aceptables de 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) por eliminación de un grupo protector lábil para ácidos o bases procedentes de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) usando el ácido o base deseado; o

(iii) por conversión de una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base adecuado o mediante una columna de intercambio iónico adecuada.

5 Las tres reacciones se suelen llevar 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 de la sal resultante puede variar entre completamente ionizado a prácticamente no ionizado.

10 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir en forma tanto no solvatada como solvatada. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y una o más moléculas farmacéuticamente aceptables de disolvente, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente y agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona y d₆-DMSO.

15 Un sistema de clasificación actualmente aceptado de hidratos orgánicos es el que define los hidratos como de sitio aislado, de canal o coordinados 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 que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo con cualquier otra de las moléculas orgánicas intervinientes. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en los canales de la red cristalina, donde son moléculas de agua contiguas. En los hidratos coordinados de metal-ion, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

20 Cuando el disolvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estereoquímica bien definida independientemente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua están unidos débilmente, como en los solvatos de canal y en los compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente depende de la humedad y de las condiciones de secado. En esos casos, la no estequiometría será la norma.

25 Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos comprendidos entre completamente amorfo a completamente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que los materiales carecen de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar propiedades físicas de un sólido o de un líquido. De forma típica, dichos materiales no proporcionan modelos de difracción de rayos X distintivos y, aunque presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentamiento, se produce un cambio de propiedades de líquido a sólido que se caracteriza por un cambio de estado, habitualmente de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna regularmente ordenada a nivel molecular y proporciona un modelo de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan suficientemente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, habitualmente de primer orden ('punto de fusión').

35 También están incluidos en el ámbito de la invención complejos multicomponentes (diferentes de sales y solvatos) de los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables 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 hospedador) y cocrystalos. Estos últimos se definen de forma típica como complejos cristalinos de componentes moleculares neutros que se unen entre sí a través de interacciones no covalentes, pero también pueden ser un complejo entre una molécula neutra y una sal. Los cocrystalos se pueden preparar mediante cristalización en fundido, por recristalización en disolventes, o mediante molienda física de los componentes entre sí -véase Chem Commun, 17. 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general sobre complejos multicomponentes, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, de Haleblan (agosto de 1975).

45 Los compuestos de la invención también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se somete a las condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es un estado intermedio entre el estado auténticamente cristalino y el estado auténticamente líquido (bien fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como resultado de un cambio de temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, como agua u otro disolvente, se denomina como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como 'de ion híbrido' y consisten en moléculas que tienen un grupo de cabeza polar iónico (como -COO⁻Na⁺, -COO⁻K⁺, o -SO₃⁻Na⁺) o no iónico (como -N-N⁺(CH₃)₃). Para más información, véase Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4^a Edición (Edward Arnold, 1970).

55 También se describen profármacos de los compuestos de la invención. De este modo, algunos derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran a o se aplican sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) con la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se denominan como 'profármacos'. Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi y W. Stella) y Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

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

5 Los ejemplos de profármacos incluyen profármacos de fosfato, como profármacos de dihidrogenofosfato o dialquifosfato (por ejemplo, di-*terc*-butilo). Ejemplos adicionales de grupos de sustitución de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármaco se pueden encontrar en las referencias anteriormente mencionadas.

10 También se divulgan metabolitos de los compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo (Ph), uno de sus derivados de fenol (-Ph > -PhOH);

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Están incluidos en el ámbito de la invención todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención y las mezclas de uno o más de los anteriores.

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

20 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 que el compuesto de fórmula (I) contiene un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante se puede separar mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, y uno o ambos de los diastereoisómeros convertirse en el(los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos por el experto en la técnica.

25 Los compuestos quirales de la invención (y sus precursores quirales) se pueden obtener de forma enantioméricamente enriquecida mediante el uso de cromatografía, habitualmente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil compuesta de un hidrocarburo, habitualmente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50 % en volumen de isopropanol, de forma típica de 2 % a 20 %, y de 0 a 5 % en volumen de una alquilamina, de forma típica 0,1 % de dietilamina. La concentración del eluato da como resultado 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, Nueva York, 1994).

30 El ámbito de la invención incluye todas las formas cristalinas de los compuestos de la invención, incluyendo los racematos y las mezclas racémica (conglomerados) de los mismos. Los conglomerados estereoisoméricos también se pueden separar mediante las técnicas convencionales descritas recientemente descritas en el presente documento.

35 El ámbito de la invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables en los que uno o más átomos se han sustituido por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico que se diferencia de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

Los ejemplos de isótopos adecuados para la inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor, tal como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales 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 .

40 Algunos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radioactivo, son útiles en estudios de la distribución en tejidos del fármaco o sustrato. Los isótopos de tritio radioactivo, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito a la vista de su facilidad de incorporación y medios de detección disponibles. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que dan como resultado mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o necesidad de una dosificación inferior, y por tanto pueden preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

50 Generalmente, pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de Fórmula (I) por técnicas convencionales conocidas para los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado anteriormente.

55 También comprendido en el ámbito de la invención se encuentran los compuestos intermedios tal como se definen en el presente documento, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de sales de los mismos tal como se ha definido anteriormente en el presente documento para los compuestos de fórmula (I). La

invención incluye todos los polimorfos de las especies anteriormente mencionadas y sus hábitos cristalinos.

5 Cuando se prepara un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, una persona experta en la técnica puede seleccionar de manera rutinaria la forma del compuesto intermedio que proporcione la mejor combinación de características para este fin. Dichas características incluyen el punto de fusión, solubilidad, procesabilidad y rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto se puede purificar mediante aislamiento.

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

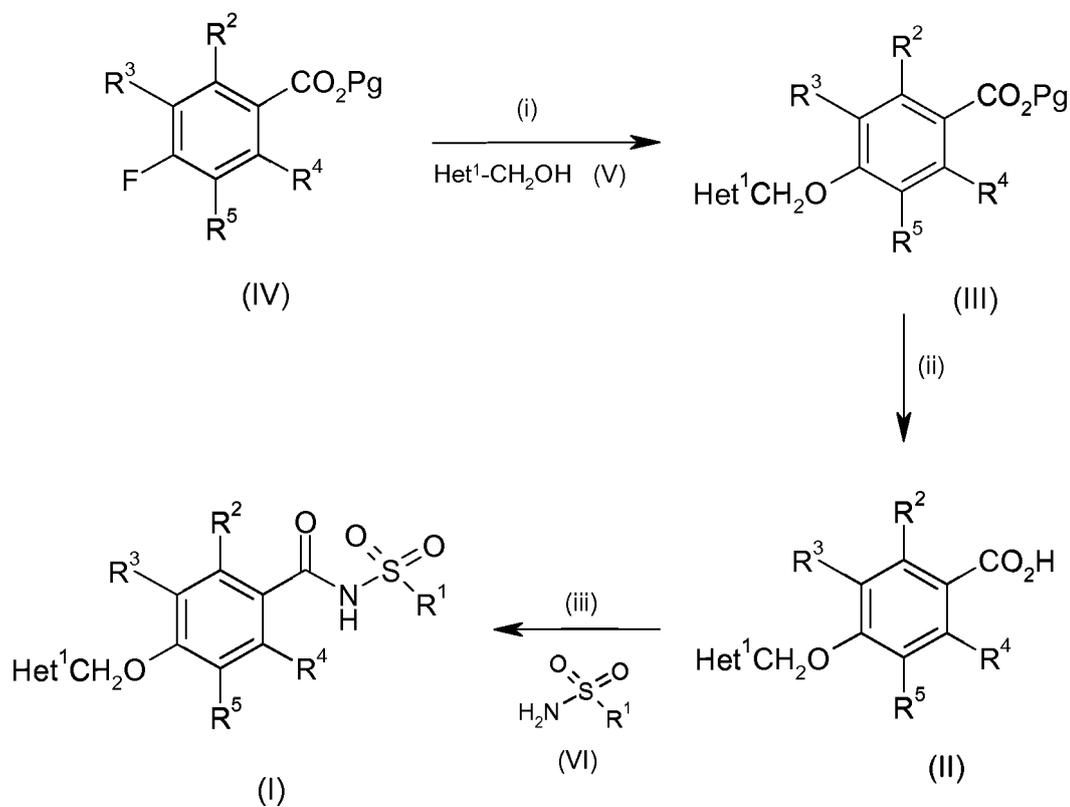
15 La persona experta apreciará que las condiciones experimentales definidas en los esquemas que siguen son ilustrativas de las condiciones adecuadas para realizar las transformaciones mostradas, y esto puede ser necesario o deseable para variar las condiciones precisas empleadas en la preparación de los compuestos de fórmula (I). Se apreciará adicionalmente que puede ser necesario o deseable para llevar a cabo las transformaciones en un orden diferentes de las descritas en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto de la invención deseado.

20 Además, la persona experta apreciará que puede ser necesario o deseable, en cualquier momento de la síntesis de los compuestos de la invención, proteger uno o más grupos sensibles, para evitar reacciones secundarias indeseables. En particular, puede ser necesario o deseable proteger grupos amino o ácido carboxílico. Los grupos protectores usados en la preparación de los compuestos de la invención se pueden utilizar de la forma convencional. Véase, por ejemplo, lo descrito en 'Greene's Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora W Greene y Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley and Sons, 1999), en concreto los capítulos 7 ("Protection for the Amino Group") y 5 ("Protection for the Carboxil Group"), que también describe procedimientos para eliminar dichos grupos.

25 En los siguientes procedimientos generales, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y Het^1 son como se han definido anteriormente para un derivado de la fórmula (I) salvo que se diga otra cosa. Pg es un grupo protector de ácido carboxílico adecuado, tal como terc-butilo, metilo, etilo, o toliolo. Lg es un grupo saliente adecuado, tal como halo (por ejemplo Br) o un éster de sulfonato (por ejemplo mesilato, triflato o tosilato).

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

30 De acuerdo con un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en los que X es $-CH_2O-$ se pueden preparar mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 1.

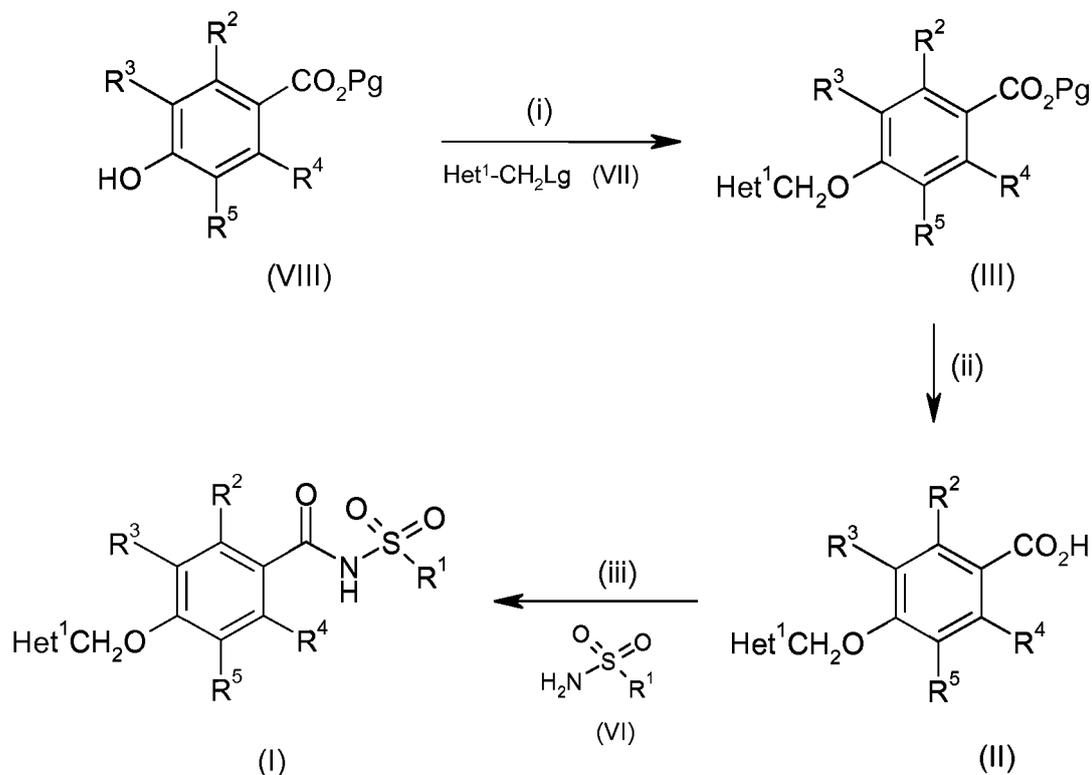
Esquema 1

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa de reacción (iii) por activación del grupo ácido con reactivos tales como cloruro de oxalilo, anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico, carbonil diimidazol (CDI), un agente de acoplamiento peptídico basado en uronio o un reactivo de carbodiimida, seguido por desplazamiento con una sulfonamida de fórmula (VI) en presencia de una base nucleófila, tal como 4-dimetilaminopiridina. Las condiciones típicas comprenden N,N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante hidrólisis del grupo funcional éster en los compuestos de fórmula (III) por procedimientos tanto ácidos como básicos de acuerdo con la etapa (ii). Las condiciones preferidas son hidróxido de litio en THF/agua a 60 °C.

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de compuesto de fórmula (IV) mediante una reacción de sustitución aromática nucleófila (SAN) usando un alcohol de fórmula (V) y base, de acuerdo con la etapa (i). Las condiciones adecuadas incluyen, carbonato de potasio en DMF o DMSO, hidruro de sodio en NMP o DMF, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en 1,4-dioxano y agua o DMSO o *tert*-butóxido de potasio en THF, entre temperatura ambiente y 150 °C. Las condiciones preferidas comprenden 1 equivalente de *tert*-butóxido de potasio en THF/DMSO a 80 °C durante 16 horas.

De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en los que X es $-CH_2O-$ se pueden preparar mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 2.

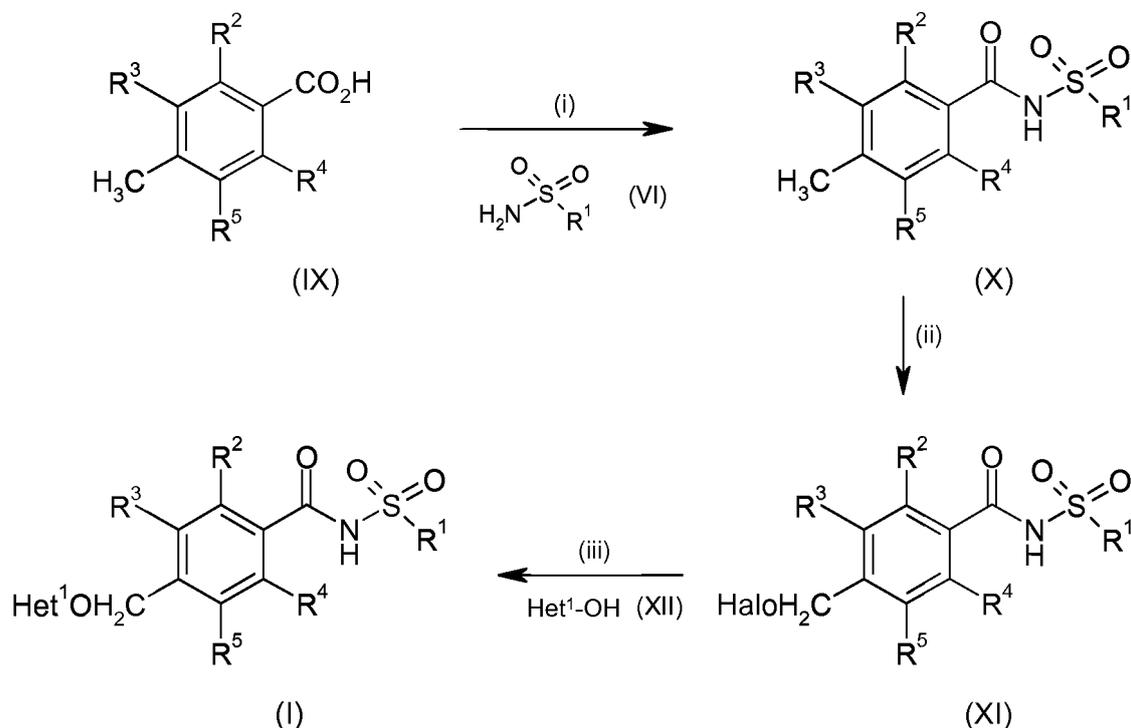
Esquema 2

5 Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmulas (II) y (VI) de acuerdo con la etapa de reacción (iii) en las condiciones del Esquema 1 etapa (Ni). Las condiciones típicas comprenden N,N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante hidrólisis del grupo funcional éster en los compuestos de fórmula (III) en las condiciones descritas en el Esquema 1 etapa (ii). Las condiciones preferidas son hidróxido de litio en tetrahidrofurano/agua a 60 °C.

10 Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa (i) mediante una reacción de desplazamiento nucleófilo (S_N2) con compuestos de fórmula (VII) en presencia de una base. Las condiciones adecuadas incluyen carbonato de potasio en DMF o DMSO, hidruro de sodio en NMP o DMF, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio en 1,4-dioxano y agua o DMSO o *tert*-butóxido de potasio en tetrahidrofurano de temperatura ambiente a 150 °C. Las condiciones preferidas comprenden hidruro de sodio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 48 horas.

15 De acuerdo con un tercer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en los que X es -OCF₂O- se pueden preparar mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 1.

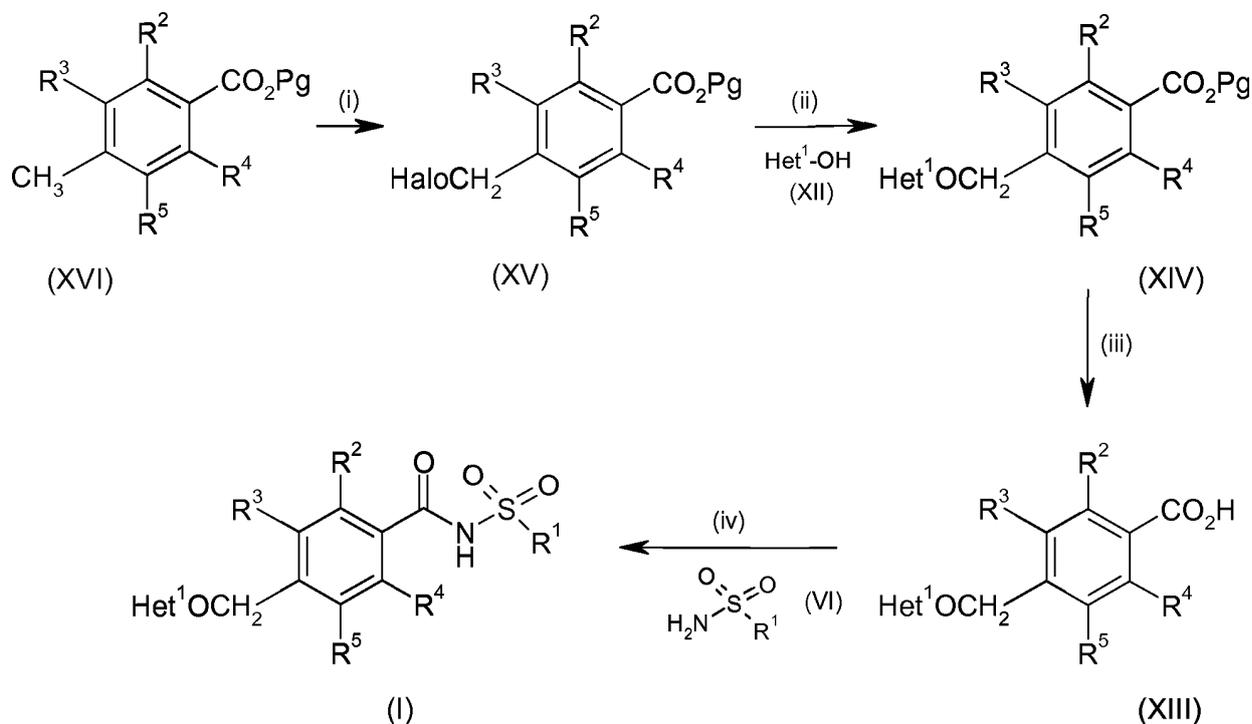
Esquema 3

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XI) de acuerdo con la etapa (Ni) mediante desplazamiento nucleófilo del grupo halógeno mediante un alcohol de fórmula (XII). De forma conveniente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base auxiliar tal como trietilamina, diisopropiletamina, carbonato de potasio o de sodio, hidróxido de sodio o de potasio en una variedad de disolventes tales como NMP, 1,4-dioxano, DMSO o DMF de temperatura ambiente a 150 °C. Las condiciones preferidas son carbonato de potasio en DMSO a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar por halogenación del grupo metilo en compuesto de fórmula (X) de acuerdo con la etapa (ii) usando un agente halogenante. De forma conveniente, la halogenación se lleva a cabo usando un reactivo como N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, bromo, yodo, bromato de sodio en una variedad de disolventes tales como tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, ácido acético y agua frecuentemente en presencia de un iniciador tal como peróxido de benzoilo o azobisisobutironitrilo. Las condiciones preferidas son N-bromosuccinimida en presencia de azobisisobutironitrilo en 1,2-dicloroetano a temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (X) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (IX) de acuerdo con la etapa de reacción (i) por activación del grupo ácido con reactivos tales como cloruro de oxalilo, anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico, carbonil diimidazol (CDI), un agente de acoplamiento peptídico basado en uronio o un reactivo de carbodiimida, seguido por desplazamiento con una sulfonamida de fórmula (VI) en presencia de una base nucleófila, tal como 4-dimetilaaminopiridina. Las condiciones preferidas comprenden anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico y diisopropiletamina en tetrahidrofurano con metanosulfonamida.

De acuerdo con un cuarto procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en los que X es $-\text{OCH}_2\text{O}-$ se pueden preparar mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 4.

Esquema 4

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmulas (VII) y (XIII) de acuerdo con la etapa de reacción (iv) en las condiciones del Esquema 1 etapa (i).

- 5 Las condiciones preferidas comprenden hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio, y N,N-diisopropiletilamina en diclorometano.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar mediante hidrólisis del grupo funcional éster en los compuestos de fórmula (XIV) en las condiciones según la etapa (iii) en condiciones ácidas o básicas. Las condiciones ácidas incluyen ácido trifluoroacético o HCl gaseoso en un disolvente tal como 1,4-dioxano o diclorometano. Las condiciones básicas incluyen hidróxidos de litio, sodio o potasio en disolventes tales como tetrahidrofurano, metanol o 1,4-dioxano. Las condiciones preferidas son hidróxido de litio en tetrahidrofurano/agua a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XV) de acuerdo con la etapa (ii) mediante desplazamiento del grupo halógeno mediante un alcohol de fórmula (XII). De forma conveniente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base auxiliar tal como trietilamina, diisopropiletilamina, carbonato de potasio o de sodio, hidróxido de sodio o de potasio en una variedad de disolventes tales como NMP, 1,4-dioxano, DMSO o DMF de temperatura ambiente a 150 °C. Las condiciones preferidas son carbonato de potasio en DMSO a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XV) (en la que halo es Br o I) se pueden preparar por halogenación del grupo metilo en compuesto de fórmula (XVI) de acuerdo con la etapa (i) usando un agente halogenante. De forma conveniente, la halogenación se lleva a cabo usando un reactivo como N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, bromo, yodo, bromato de sodio en una variedad de disolventes tales como tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, ácido acético y agua frecuentemente en presencia de un iniciador tal como peróxido de benzoilo o azobisisobutironitrilo. Las condiciones preferidas son N-bromosuccinimida y peróxido de dibenzoilo en tetracloruro de carbono a temperatura de reflujo.

Los compuestos de las fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XII) y (XVI) bien están comercialmente disponibles, se conocen en la bibliografía, se preparan fácilmente por procedimientos bien conocidos de los expertos en la técnica, o se pueden preparar de acuerdo con las preparaciones descritas en el presente documento.

Todos los procedimientos nuevos para preparar compuestos de fórmula (I), y los correspondientes compuestos intermedios nuevos empleados en dichos procedimientos, constituyen aspectos adicionales de la presente invención.

30 Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos, o bien pueden existir en un continuo de estados sólidos que van de completamente amorfo a completamente cristalino. Se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos, o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, criodesecación, secado por pulverización, o secado evaporativo. El secado

mediante microondas o radiofrecuencias se puede utilizar con este fin.

Se pueden administrar solos o junto con uno o más compuestos adicionales de la invención o junto con uno o más fármacos adicionales (o cualquiera combinación de los mismos). En general, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto (o compuestos) de la invención. La elección de excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la dispensación de compuestos de la presente invención y los procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Dichas composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences". 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

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

Las formulaciones adecuadas para los modos de administración anteriormente mencionados pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, continua, pulsada, controlada, dirigida y programada.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral. La administración oral puede incluir deglución, de tal forma que el compuesto entra en el tracto intestinal, o puede emplearse administración bucal o sublingual, mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente a través de la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas que contienen particulados, líquidos, o polvos, pastillas para chupar (incluyendo rellenas de líquidos), masticables, multiparticulados y nanoparticulados, geles, soluciones sólidas, liposomas, películas, óvulos, pulverizadores, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, disoluciones, jarabes y elixires. Dichas formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas y comprenden típicamente un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un sobrecillo.

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

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

Los aglutinantes se usan generalmente para conferir cualidades cohesivas a una formulación en comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato secado por pulverización, en forma anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y dihidrato de fosfato de calcio dibásico.

Los comprimidos también pueden comprender de manera opcional agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y abrillantadores, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los tensioactivos pueden comprender desde un 0,2 % en peso hasta un 5 % en peso del comprimido, y los abrillantadores pueden comprender desde un 0,2 % en peso hasta un 1 % en peso del comprimido.

Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes, tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente desde un 0,25 % en peso hasta un 10 % en peso, preferentemente desde un 0,5 % en peso hasta un 3 % en peso del comprimido. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

- Los comprimidos ilustrativos contienen hasta un 80 % de fármaco, desde aproximadamente un 10 % en peso hasta aproximadamente un 90 % en peso de aglutinante, desde aproximadamente un 0 % en peso hasta aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, desde aproximadamente un 2 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso de disgregante, y desde aproximadamente un 0,25 % en peso hasta aproximadamente un 10 % en peso de lubricante.
- 5 Las mezclas de comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Las mezclas de comprimidos o porciones de mezclas pueden, como alternativa, granularse en mojado, seco o fundido, cuajarse en fundido, o extrudirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede encapsularse. La formulación de comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).
- 10 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de los Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, de Verma y col (2001). El uso de chicles para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.
- 15 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, dentro del músculo, o dentro de un órgano interno. Los medios adecuados para administración parenteral incluyen la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin agujas y técnicas de infusión.
- 20 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponadores (preferentemente, a un pH de desde 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como solución no acuosa estéril o en forma desecada para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril exenta de pirógeno.
- 25 La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales conocidas para los expertos en la materia.
- La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación adecuadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada.
- 30 Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, continua, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado proporcionando liberación modificada del principio activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis vasculares y microesferas de ácido poli(di-láctico-co-glicólico) (PGLA).
- 35 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica sobre la piel o mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, cremas, pomadas, formulaciones para empolvado, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol.
- 40 Pueden incorporarse potenciadores de la penetración -véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, de Finnin y Morgan (Octubre de 1999).
- Otros medios de administración tópica incluyen dispensación por electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis e inyección por microaguja o sin aguja (por ejemplo, Powderject™, Bioject™, etc.).
- 45 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como partículas de componentes mezclados, por ejemplo, mezclados con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) desde mediante un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un recipiente a presión, bomba, pulverización, atomizador (preferentemente, un atomizador que usa electrodinámica para producir una niebla fina), o un nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o
- 50 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina.
- El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto (o compuestos) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo, un propulsor (o propulsores) como
- 55 disolvente y opcionalmente un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.
- Antes de su uso en una formulación de polvo seco o en suspensión, el fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la dispensación por inhalación (típicamente menos de 5 micrómetros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de triturado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento

en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a alta presión, o secado por pulverización.

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

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

Aromas adecuados, tales como mentol o levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, se pueden añadir a dichas formulaciones de la invención pensadas para administración por inhalación/intranasal.

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

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, microbicida, anillo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base para supositorios tradicional, pero pueden usarse varias alternativas, según sea necesario.

25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en suero salino estéril isotónico con pH ajustado. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas en partículas o vesículas, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como poli(ácido acrílico), poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacárido, por ejemplo, goma gellan, se puede incorporar con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.

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

35 Se ha comprobado que los complejos fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayor parte de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse complejos de inclusión y no de inclusión. Como alternativa a la formación directa de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente, o solubilizante. Para estos fines se usan de manera más común las alfa, beta y gamma ciclodextrinas, cuyos ejemplos pueden encontrarse en las solicitudes internacionales de patente n^{os} WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

45 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 1 mg a 10 g, tal como de 10 mg a 1 g, por ejemplo, de 25 mg a 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración y de la eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de 50 mg a 100 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis únicas o divididas y puede, según el criterio del médico, estar fuera del intervalo típico proporcionado en el presente documento. Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será capaz de determinar con facilidad las dosis para sujetos cuyo peso se encuentre fuera de este intervalo, tales como niños o ancianos.

50 Tal como se ha señalado anteriormente, los compuestos de la invención son útiles ya que muestran actividad farmacológica en animales, es decir, la inhibición del canal Nav 1.7. Más en concreto, los compuestos de la invención son útiles 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 su uso como medicamento.

55 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 de un compuesto de la invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Na_v1.7.

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

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

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

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

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

40 El dolor clínico está presente cuando destacan el malestar y la sensibilidad anormal entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar varios síntomas de dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) respuestas exageradas de dolor a estímulos nocivos (hiperalgesia); y 3) dolor producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia, Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). Aunque los pacientes que padecen varias formas de dolor agudo y crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden diferir y pueden, por tanto, necesitar distintas estrategias de tratamiento. El dolor también se puede dividir en una variedad de distintos subtipos de acuerdo con las
45 diferentes patofisiologías, que incluyen el dolor nociceptivo, dolor inflamatorio y neuropático. El dolor nociceptivo se induce por la lesión de tejidos o mediante estímulos intensos con el potencial de causar lesiones. Los aferentes de dolor se activan mediante la transducción de estímulos mediante nociceptores en el sitio de la lesión y activan neuronas de la espina dorsal en el punto de su terminación. Este se transmite posteriormente mediante los tractos espinales hasta el cerebro, donde se percibe el dolor (Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad menor y transmiten un dolor sordo o continuo. El dolor nociceptivo agudo de moderado a severo es una característica destacada del dolor derivado de traumatismos del sistema nervioso central, esguinces/torceduras, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor posterior a cualquier tipo de
50 procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor por cáncer y dolor de espalda. El dolor por cáncer puede ser dolor crónico, tal como dolor asociado a tumores (por ejemplo, dolor de huesos, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con el tratamiento contra el cáncer (por ejemplo, síndrome posterior a la quimioterapia, síndrome del dolor crónico postquirúrgico o síndrome posterior a la irradiación). El dolor por cáncer también puede aparecer en respuesta a la quimioterapia, inmunoterapia, tratamiento hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a discos intervertebrales herniados o rotos o a anomalías de las articulaciones de las carillas articulares
60 lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o del ligamento longitudinal posterior. El dolor de

espalda puede desaparecer de manera natural, pero en algunos pacientes, donde dura más de 12 semanas, se convierte en una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.

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

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

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (EII). El dolor visceral es dolor asociado con las vísceras, que incluye a los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen a los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) encontrados de manera común que causan dolor incluyen trastorno funcional del intestino (TFI) y enfermedad inflamatoria del intestino (EII). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de estados de enfermedad que actualmente se controlan solo de manera moderada, incluyendo, respecto al TFI, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF), y, respecto al EII, enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, todos los cuales producen de manera regular dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen dolor asociado con dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

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

Otros tipos de dolor incluyen:

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

Un inhibidor de Nav1.7 puede ser útil combinado con otro principio farmacológicamente activo, o con dos o más principios farmacológicamente activos adicionales, especialmente para el tratamiento del dolor. Dichas combinaciones ofrecen la posibilidad de ventajas significativas, incluyendo el cumplimiento terapéutico del paciente, facilidad de dosificación y actividad sinérgica.

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

Un inhibidor de Nav1.7 macrólido de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido anteriormente, se puede seleccionar junto con uno o varios agentes seleccionados entre:

- un modulador alternativo del canal Nav1.7, tal como otro compuesto de la presente invención o un compuesto descrito en el documento WO 2009/012242;
- 5 • un modulador alternativo del canal del sodio tal como un modulador de Nav1.3 (por ejemplo, como se describe en el documento WO2008/118758); o un modulador de Nav1.8 (por ejemplo, como se describe en el documento WO2008/135826, más especialmente N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxi-fenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida);
- un inhibidor del factor de señalización del crecimiento de los nervios, tal como: un agente que se une a NGF e inhibe la actividad biológica de NGF y/o la ruta o rutas posteriores mediadas por la señalización de NGF (por ejemplo, tanezumab), un antagonista de TrkA o un antagonista de p75;
- 10 • un compuesto que incrementa los niveles de endocannabinoides, tal como un compuesto con actividad inhibidora de la hidrolasa de aminoácido graso (FAAFI), en particular los descritos en el documento WO 2008/047229 (por ejemplo N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridina-2-il]oxi]bencilideno)piperideno-1-carboxamida);
- 15 • un analgésico opioide, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levofranol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusinal, etodolaco, fenbufen, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindac, tolmentina o zomepirac;
- 20 • un sedante barbitúrico, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiacepina con acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- 25 • un antagonista de H₁ con acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina o clorociclizina;
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloroalfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- 30 • un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito el dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinacarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®), una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- 35 • 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 antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- 40 • un anticonvulsivo, por ejemplo, carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquinicina (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]-n aftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[2(R,3S)-2-[(1 R)-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);
- 45 • un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- 50 • un analgésico de alquitrán de hulla, particularmente paracetamol,
- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonepiprazol, blonanserín, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotán;
- 55 • un agonista del receptor vainilloide (por ejemplo, resinferatoxina) o un antagonista (por ejemplo, capsazepina);
- un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticoesteroide tal como dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor 5-HT, especialmente un agonista de 5-HT_{B/D} tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- 60 • un antagonista del receptor de 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidindimetanol (MDL-100907);
- un antagonista de 5-HT₃, tales como ondansetrona
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como isproniclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- 65

- Tramadol®;
- un inhibidor de PDEV, tal 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(sildenafil) (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxiifenil)-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-azetidil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-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)pirimidine-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- un ligando de alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexylmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- antagonista del receptor de glutamato metabotrópico subtipo 1 (mGluR1);
- inhibidor de la recaptación de sertralina, desmetilsertralina, un metabolito de sertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito desmetilado de fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, metabolito de citalopram, desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, metabolito de bupropion, hidroxibupropion, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina tal como reboxetina, en concreto, (S,S)-reboxetina;
- un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina, como venlafaxina, metabolito de venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, 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-homocisteína, S-[2-[(1-iminoetil)-amino]etil]-4,4-dioxo-L-cisteína, S-[2-[(1-iminoetil)amino]etil]-2-metil-L-cisteína, ácido (2S,5Z)-2-amino-2-metil-7-[(1-iminoetil)amino]-5-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-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-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,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]tiofenophene-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;
- un inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como donepezilo;
- un antagonista de la prostaglandina E₂ subtipo 4 (EP4) tal como N-[[[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino)-carbonil]-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[[[5-cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzoico;
- un inhibidor microsomal de la prostaglandina E sintasa de tipo 1 (mPGES-1);
- un antagonista del leucotrieno B₄; tal como el 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])fenoximetil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil), 1,4-benzoquinona (CV-6504).

En el ámbito de la presente invención también están incluidas combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que ralentizan la velocidad del metabolismo del compuesto de la invención, llevando de este modo a un aumento de la exposición en pacientes. El aumento de la exposición de esta forma se denomina refuerzo. Esto tiene la ventaja de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o de reducir la dosis necesaria para conseguir la misma eficacia que una dosis sin refuerzo. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye procesos oxidativos realizados por las enzimas P450 (CYP450), especialmente CYP 3A4 y la conjugación mediante UDP glucuronosil transferasa y enzimas sulfatantes. De esta manera, entre los agentes que se pueden utilizar para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención están aquellos que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas del citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que se pueden beneficiar incluyen, pero sin limitación, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los agentes adecuados que se pueden utilizar para inhibir CYP 3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, ketoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N-metil-2-[[[4-metoxipiridin-3-il]amino]sulfonil]benzamidina y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)-piperidin-4-il)metanosulfonamida.

Está comprendido en el ámbito de la invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contienen un compuesto de la invención, se pueden combinar según sea preciso en forma de un kit adecuado para administración simultánea de las composiciones. De esta forma, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas independientes, al menos una de las cuales contienen un compuesto de la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, un frasco dividido, o un envase plegado dividido. Un ejemplo de dicho kit es el conocido envase en forma de blíster utilizado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones independientes en diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones independientes con otra diferente. Para ayudar en el cumplimiento terapéutico, el kit suele incluir directrices para la administración y puede proporcionar lo que se denomina un recordatorio.

En otro aspecto, la invención proporciona un producto farmacéutico (tal como en forma de un kit) que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más principios terapéuticamente activos adicionales como preparación combinada para la utilización simultánea, separada o secuencial en el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Nav 1.7.

Se apreciará que todas las referencias del presente tratamiento al tratamiento incluyen tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

En los ejemplos y preparaciones no limitantes que se definen posteriormente en la descripción, y en los Esquemas anteriormente mencionados, las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos analíticos se pueden referir a:

20 AcOH es ácido acético,
 Cs₂CO₃ es carbonato de cesio;
 Cu(acac)₂ es acetilacetato de cobre(II);
 CuI es yoduro de cobre(I);
 Cu(OAc)₂ es acetato de cobre(II);
 25 DAD es detector por matriz de diodos;
 DCM es diclorometano; cloruro de metileno;
 DIPEA es N-etildisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina;
 DMAP es 4-dimetilaminopiridina;
 DMF es N,N-dimetilformamida;
 30 DMSO es dimetilsulfóxido;
 EDCI es 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato;
 EDTA es ácido etilendiamina-tetraacético;
 ELSD es detección mediante dispersión de luz evaporativa;
 Et₂O = dietil éter;
 35 EtOAc es acetato de etilo;
 EtOH es etanol;
 HCl es ácido clorhídrico;
 IPA es isopropanol;
 Ir₂(OMe)₂ClOD₂ es bis(1,5-ciclooctadieno)di-μ-metoxidiiridio (I);
 40 K₂CO₃ es carbonato de potasio;
 KHSO₄ es hidrogenosulfato de potasio;
 KOAc es acetato de potasio;
 KOH es hidróxido de potasio;
 K₃PO₄ es fosfato de potasio tribásico;
 45 CLEM es espectrometría de masas hifenada con cromatografía líquida (T_r = tiempo de retención)
 LiOH es hidróxido de litio;
 MeOH es metanol;
 MgSO₄ es sulfato de magnesio;
 NaH es hidruro de sodio;
 50 NaHCO₃ es hidrogenocarbonato de sodio;
 Na₂CO₃ es carbonato de sodio;
 NaHSO₃ es bisulfato de sodio;
 NaHSO₄ es hidrogenosulfato de sodio;
 NaOH es hidróxido sódico;
 55 Na₂SO₄ es sulfato de sodio;
 NH₄Cl es cloruro de amonio;
 NMP es N-metil-2-pirrolidona;
 Pd/C es paladio sobre carbono;
 Pd(PPh₃)₄ es paladio tetrakis;
 60 Pd(dppf)₂Cl₂ es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano;
 TBME es *tert*-butil metil éter;
 TFA es ácido trifluoroacético, THF es tetrahidrofurano;
 THP es tetrahidropirano;

TLC es cromatografía en capa fina; y
EDCI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

5 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H fueron consistentes en todos los casos con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se proporcionan en partes por millón campo abajo desde el tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para designar los picos; por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuatriplete; m, multiplete; a, amplio. Las siguientes abreviaturas se han utilizado para los disolventes habituales: CDCl_3 , deuterocloroformo; d_6 -DMSO, deuterodimetil-sulfóxido; y CD_3OD , deuterometanol.

10 Los espectros de masas, EM (m/z), se registraron usando bien ionización por electropulverización (IEN) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Cuando sea relevante, los datos m/z proporcionados pueden incluir isótopos ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br y sus combinaciones.

Cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa automatizada (Auto-HPLC)

Algunos compuestos de los Ejemplos y preparaciones se purificaron usando cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa automatizada (HPLC). Las condiciones de HPLC en fase invertida fueron bien las de los sistemas FractionLynx o las de un sistema Trilution.

15 En el caso del sistema Fractionlynx, Las muestras se enviaron disueltas en 1 ml de DMSO. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y de los resultados de los análisis previos, la purificación se llevó a cabo usando condiciones tanto ácidas ('A-HPLC'), como básicas ('B-HPLC') a temperatura ambiente. A-HPLC se llevó a cabo en una columna Sunfire Prep C18 OBD (19 x 100 mm, 5 μm). B-HPLC se llevó a cabo en una columna Xterra Prep EM C18 (19 x 100 mm, 5 μm), ambas de Waters. Se utilizó un caudal de 18 ml/min con la fase móvil A: agua + modificador al 0,1 % (v/v) y B: acetonitrilo + modificador al 0,1 % (v/v). Para los análisis ácidos, el modificador fue ácido fórmico, para los básicos, el modificador fue dietilamina. Una bomba Waters 2525 LC binaria suministró una fase móvil con una composición de 5 % B durante 1 min a continuación pasó de 5 % a 98 % de B durante 6 min seguido de una parada de 2 min a 98 % B.

20

25 La detección se llevó a cabo con un detector Waters 2487 de doble absorbancia configurado a 225 nm seguido en serie por un detector Polymer Labs PL-ELS 2100 y un espectrómetro de masas Waters ZQ 2000 de 4 vías MUX en paralelo. El PL 2100 ELSD se configuró a 30 °C con un suministro de 1,6 l/min de nitrógeno. El equipo Waters ZQ EM se ajustó con los siguientes parámetros:

30 ES+ Voltaje de cono: 30 v Capilar: 3,20 Kv
ES-Voltaje de cono:-30 v Capilar:-3,00 Kv
Gas de desolvatación: 600 l/h
Temp. fuente: 120 °C.
Intervalo de barrido 150-900 Da

La recogida de fracciones fue disparada tanto mediante EM como con ELSD.

35 El análisis de control de calidad (QC) se llevó a cabo usando un procedimiento CLEM. Los análisis ácidos se llevaron a cabo en una columna Sunfire C18 (4,6 x 50 mm, 5 μm), los análisis básicos se llevaron a cabo en una columna Xterra C18 (4,6 x 50 mm, 5 μm), ambas de Waters. Se utilizó un caudal de 1,5 ml/min con la fase móvil A: agua + modificador al 0,1 % (v/v) y B: acetonitrilo + modificador al 0,1 % (v/v). Para los análisis ácidos, el modificador fue ácido fórmico, para los básicos, el modificador fue amoníaco. Una bomba binaria LC Waters 1525 impulsó un gradiente de elución desde 5 % a 95 % de B durante 3 min seguido por 1 min de parada a 95 % de B. La detección se consiguió con un detector Waters MUX UV 2488 configurado a 225 nm seguido en serie por un detector Polymer Labs PL-ELS 2100 y un espectrómetro de masas Waters ZQ 2000 de 4 vías MUX en paralelo. El PL 2100 ELSD se configuró a 30 °C con un suministro de 1,6 l/min de nitrógeno. El equipo Waters ZQ EM se ajustó con los siguientes parámetros:

40

45 ES+ Voltaje de cono: 25 v Capilar: 3,30 Kv
ES-Voltaje de cono:-30 v Capilar:-2,50 Kv
Gas de desolvatación: 800 l/h
Temp. fuente: 150 °C.
Intervalo de barrido 160-900 Da

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

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

55 Cromatografía líquida - espectrometría de masas

Salvo que se lleve a cabo mediante Auto-HPLC (en las condiciones de A-HPLC o B-HPLC) tal como se ha descrito anteriormente, o como se ha definido específicamente en los Ejemplos y preparaciones que siguen, las condiciones del CLEM se llevaron a cabo según una de las condiciones proporcionadas a continuación (cuando se proporcionan las relaciones de disolventes, las relaciones son en volumen):

5 CLEM ácido 2 minutos

Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en 70 % metanol:30 % isopropanol
 Columna: C18 fase Phenomenex 20 x 4,0 mm con un tamaño de partícula de 3 micrómetros
 Gradiente: 98-10 % A superior, parada de 0,3 min, 0,2 reequilibrado, caudal 2 ml/min
 UV: 210 nm-450 nm DAD
 Temperatura: 75 °C.

O

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

CLEM ácido 4,5 minutos

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

CLEM ácido 8 minutos

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

CLEM ácido 6 minutos

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

CLEM básico 6 minutos

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

CLEM ácido 30 minutos

50 Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1 % en agua
 Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo
 Columna: C18 fase Phenomenex Gemini 150 x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 5 micrómetros
 Gradiente: 98-2 % A durante 18 min, parada de 2 min, caudal 1 ml/min
 UV: 210 nm-450 nm DAD
 Temperatura: 50 °C.

CLEM básico 30 minutos

Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua

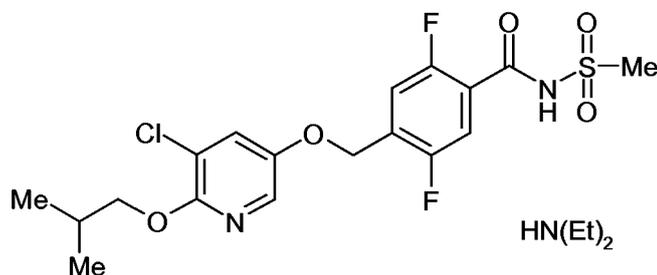
Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM en metanol

Columna: Phenomenex Phenyl Hexyl C18 150 x 4,6 mm con un tamaño de partícula de 5 micrómetros Gradiente: 98-2 % A durante 18 min, parada de 2 min, caudal 1 ml/min

UV: 210 nm-450 nm DAD

Temperatura: 50 °C.

En los datos experimentales tabulados que siguen, los Ejemplos y preparaciones se prepararon de acuerdo con el correspondiente Procedimiento de referencia (es decir, el Procedimiento A, Procedimiento B, Preparación 34, y así sucesivamente). El técnico experto apreciará que, en la síntesis de cualquier ejemplo preparación específico, se puede desear realizar variaciones poco importantes en las condiciones de reacción del procedimiento de referencia (por ejemplo, en lo relativo al disolvente, temperatura y así sucesivamente).

Ejemplo 1 (ilustra el Procedimiento A)Sal de dietilamina de 4-[[5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-il]oxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

Al ácido 4-((5-Cloro-6-isobutoxipiridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluorobenzoico (Preparación 5, 113 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (127 mg, 0,30 mmol), metil sulfonamida (87 mg, 0,91 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,17 ml, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 40 °C en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo (10 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 10 ml). La solución se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un aceite (210 mg). El residuo en bruto se disolvió en dimetilsulfóxido (50 mg/ml) y se purificó mediante B-HPLC para dar como resultado el compuesto del título (88,8 mg, 66 %) como la sal de dietilamina.

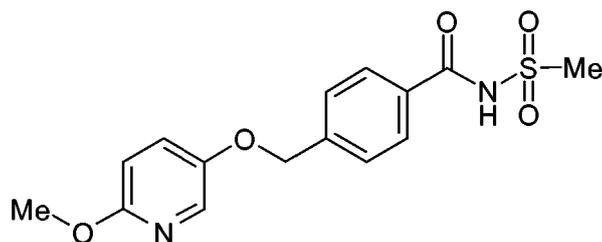
CLEM Tr = 4,23 minutos CLEM Tr = 4,23 minutos EM m/z 449 [MH]⁺,

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el **Procedimiento A**, tal como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, usando el ácido benzoico correspondiente.

Ej.	Nombre	Datos
29	Sal de dietilamina de 4-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d6-DMSO): δ 1,26 (d, 6H), 3,33 (s, 3H), 5,19 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,93 (m, 1H). CLEM Tr = 4,15 min. EM m/z 433 [MH] ⁺
3	Sal de dietilamina de 4-[[5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-il]oxi]metil]-N-(metilsulfonyl)-benzamida	CLEM Tr = 3,97 min. EM m/z 413 [MH] ⁺
4	4-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)-N-(ciclopropilsulfonyl)-2,5-difluorobenzamida	CLEM Tr = 3,09 min. EM m/z 433 [MH] ⁺ ,
5	Sal de dietilamina de 4-((5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-iloxi)metil)-3-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 2,64 min. EM m/z 441 [MH] ⁺

(continuación)

Ej.	Nombre	Datos
6	4-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)-N-(metilsulfonil)-benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃ OD): δ 3,37 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,94 (m, 2H). CLEM Tr = 1,56 min. EM m/z 371 [MH] ⁺

Ejemplo 7 (ilustra el Procedimiento B)4-[[[6-Metoxipiridin-3-il)oxi]metil]-N-(metilsulfonil)benzamida

5

Se añadieron carbonato potásico (138 mg, 1,0 mmol), una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo en DMF (0,476 M, 1,05 ml, 0,5 mmol) y 6-metoxipiridin-3-ol (62,5 mg, 0,5 mmol) en DMF (1,5 ml) a un vial ArQule™. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 65 °C durante 6 horas. Después de enfriarse, el residuo se repartió entre EtOAc y agua (2,5 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en TFIF (2,5 ml) y se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (5 M, 0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 18 horas. A continuación se añadió agua (3 ml) y la mezcla resultante se lavó con dietil éter (1 ml), se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 2 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se evaporó y al residuo restante se le añadieron N,N-dimetilpiridin-4-amina en DCM (1 M, 1 ml), clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida en DCM (1 M, 1 ml) y metanosulfonamida en DCM (1 M, 1 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se repartió entre DCM (2 ml) y una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 2 ml). La fase orgánica se hizo pasar a través de un cartucho™ de separación de fases y se evaporó a sequedad. El residuo en bruto se disolvió en DMSO (50 mg/ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para dar como resultado el compuesto del título (21,4 mg, 15 %).

20 CLEM Tr = 3,00 minutos EM m/z 337 [MH]⁺, 335 [M-H]⁻,

Condiciones ácidas preparativas

Columna: SunFire C18, 5 um 19 x 100 mm

Temperatura: Ambiente

Detección: ELSD - EM

25 Fractionlynx 1

Volumen de inyección: 1000 ul

Caudal: 18 ml/min

Fase móvil: A: H₂O + ácido fórmico al 0,1 %, B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 %

Gradiente (Tiempo/min, %B) - (0-1,5), (1-7, 5-98), (7-9, 98), (9-9,1, 98-5),(9,1-10, 5)

30 Analítica ácida (QC)

Columna: SunFire C18, 5 um 4,6 x 50 mm

Temperatura: Ambiente

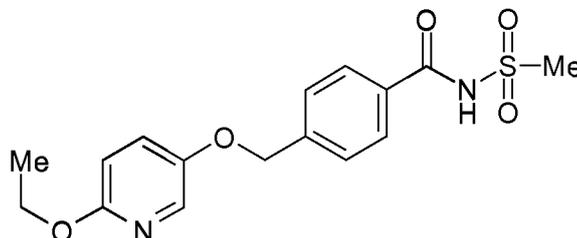
Detección: UV 225 nm -ELSD -EM

Sistema/Archivo de datos: CTC -MUX1 Volumen de inyección: 5 ul

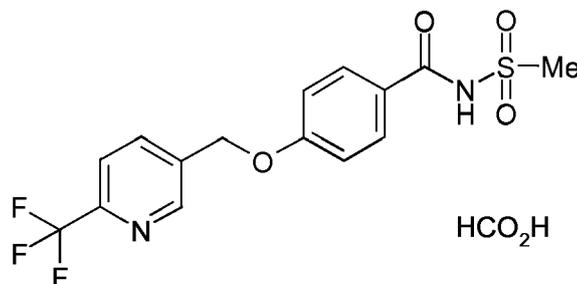
35 Caudal: 1,5 ml/min

Fase móvil: A: H₂O + ácido fórmico al 0,1 %, B: acetonitrilo + ácido fórmico al +0,1 %

Gradiente (Tiempo/min, %B) -(0,5), (3,95), (4,95), (4,1, 5), (5,5)

Ejemplo 84-[[2-Etoxipiridin-3-il]oxi]metil]-N-(metilsulfonil)benzamida

- 5 Este se preparó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 7 anterior, usando 2-etoxipiridin-3-ol para proporcionar el compuesto del título (41,2 mg, 23 %).
CLEM Tr = 3,06 minutos EM m/z 351 [MH]⁺

Ejemplo 9 (ilustra el Procedimiento C)Sal de formiato de N-(metilsulfonil)-4-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metoxi]benzamida

- 10 A 4-hidroxibenzoato de metilo (22,8 mg, 0,15 mmol) y [6-(trifluorometil)piridin-3-il]metanol (22,1 mg, 0,125 mmol) en DCM (1 ml) se le añadieron N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxilato (43 mg) y trifetilfosfina soportada sobre polímero (3 mmol/g, 125 mg, 0,375 mmol). La reacción se agitó a 30 °C durante 16 horas, se filtró, se diluyó con una solución acuosa de ácido cítrico (2,5 %, 1 ml) y se extrajo con DCM (3 x 1 ml). Los extractores orgánicos combinados se concentraron al vacío. El residuo en bruto resultante se disolvió en THF (0,625 ml), se trató con una solución acuosa saturada de hidróxido de litio (2 M, 0,625 ml, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se disolvió en una solución acuosa de ácido cítrico (4 M, 0,4 ml, 1,6 mmol) y se extrajo con EtOAc (3 x 1 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. Al residuo en bruto resultante se le añadieron DCM (1 ml), metanosulfonamida (12 mg, 0,126 mmol), clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (72 mg, 0,377 mmol) y DMAP (23 mg, 0,188 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto resultante se purificó mediante HPLC preparativa para conseguir el compuesto del título.
CLEM Tr = 3,00 minutos EM m/z 375 [MH]⁺

Condiciones de CLEM

- 25 Columna Xbridge C18 2,1 x 50 mm 5 μm
Temperatura 50 °C
Fase móvil A TFA al 0,0375 % en agua
Fase móvil B TFA al 0,01875 % en acetonitrilo

Gradiente - Inicial	1 % B
Tiempo 0,00 min	1 % B
Tiempo 0,60 min	5 % B
Tiempo 4,00 min	100 % B
Tiempo 4,30 min	1 % B
Tiempo 4,70 min	1 % B
Caudal	0,8 ml/min
Volumen de inyección	2 μl

Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD

Modo de ionización API-ES

Polaridad positiva

Condiciones de HPLC

5 Columna: Kromasil Eternity-5-C18 150 x 30 mm x 5 μ m

Detección: UV

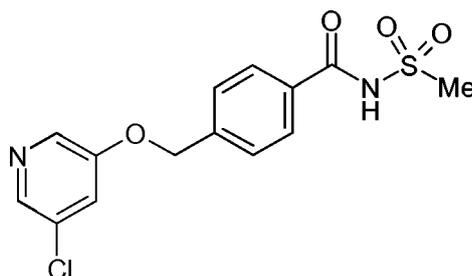
Caudal 30 ml/min

Fase móvil: A: agua + ácido fórmico al 0,225 %; B: acetonitrilo

Gradiente (Tiempo/min, %B) - (0-10, 10-60), (10- 11, 100)

10 Ejemplo 10 (ilustra el Procedimiento D)

4-((5-cloropiridin-3-iloxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida

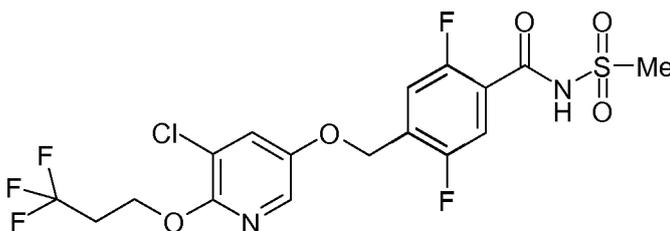


A una suspensión de ácido 4-[[5-cloropiridin-3-il]oxi]metil]benzoico (Preparación 17, 0,16 g, 0,60 mmol) en THF (6 ml) se añadió TBAF(0,1 g, 0,62 mmol) y la reacción resultante se calentó a temperatura de reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron metanosulfonamida (0,060 g, 0,64 mmol) y DBU (0,09 g, 0,060 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se repartió entre DCM (30 ml) y una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 M, 8 ml). La fase orgánica se separó y se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó al vacío. El producto bruto resultante se trituró con dietil éter (4 ml) y metanol (1 ml) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (0,053 g, 51 %).

20 RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 3,38 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,12 (s, 1H), 8,18 (s, 1H). CLEM Tr = 2,11 minutos EM m/z 341 [MH] $^+$

Ejemplo 11 (ilustra el Procedimiento E)

4-[[5-Cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxil)piridin-3-il]oxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

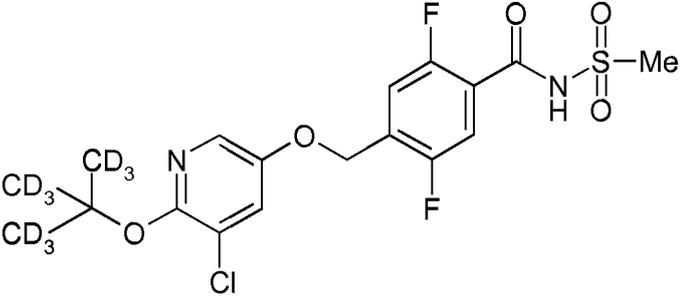


25 Se añadió carbonato potásico (61 mg, 0,229 mmol) a una solución de 5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-ol (Preparación 67,45 mg, 0,19 mmol) en DMSO (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 5 minutos. 4-(Bromometil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 10, 63 mg, 0,19 mmol) se añadió a continuación y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 120 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 15 ml), se extrajo con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 2 x 10 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El sólido bruto resultante se trituró con TBME/heptano (2:1), se lavó con heptano y se secó al vacío para obtener el producto del título como un sólido de color crema (73 mg, 74 %):

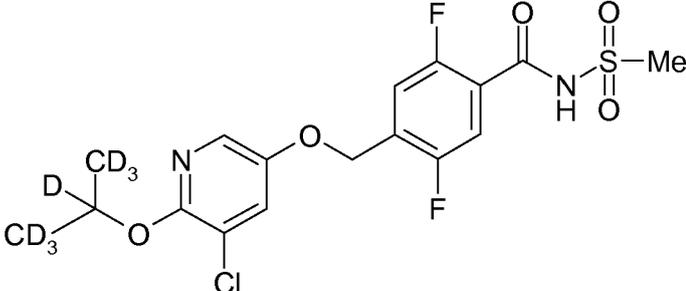
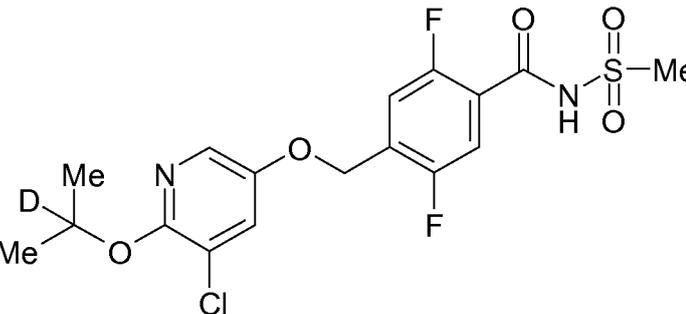
30 RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 2,70 -2,88 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 4,49 (t, 2H), 5,24 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,97 (d, 1H).

35 CLEM Tr = 1,62 minutos EM m/z 487 [M-H] $^-$

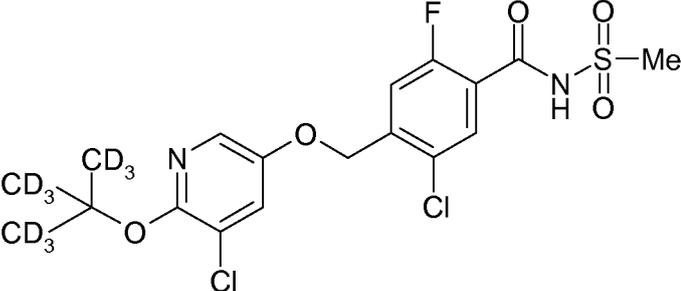
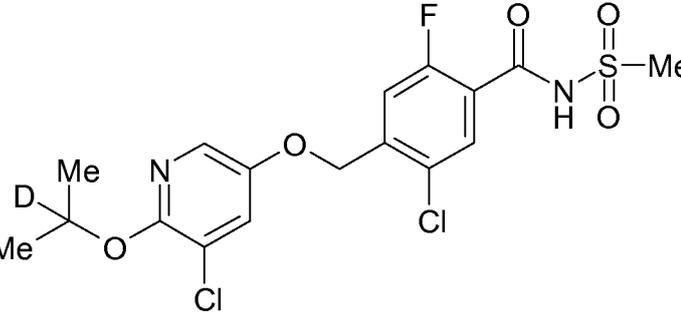
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el **Procedimiento E**, tal como se ha descrito para el Ejemplo 11 anterior, usando el correspondiente piridinol y bromuro de bencilo.

Ej.	Nombre	Datos
12	4-({[5-Cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi}metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,37 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,61 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,52 (s, 1H). CLEM Tr = 1,79 min. EM m/z 443 [MH] ⁻
13	4-((5-Cloro-6-(2-fluoro-2-metilpropoxi)piridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1,42 (d, 6H), 3,35 (s, 3H), 4,32 (d, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (d, 1H). CLEM Tr = 3,67 min. EM m/z 467 [MH] ⁺
14	4-((5-Cloro-6-((1-metilciclopropil)metoxi)piridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 3,97 min. EM m/z 459 [MH] ⁻
15	4-[[6-d ₉ - <i>tert</i> -Butoxi-5-cloropiridin-3-il]oxi]metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,41 (s, 3H), 5,13 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,81 (a, 1H). CLEM Tr = 2,68 min. EM m/z 456 [MH] ⁻
16	4-((5-Cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,35 (s, 3H), 5,02 (c, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 12,39 (a.s., 1H). CLEM Tr = 3,67 min. EM m/z 473 [MH] ⁻
17	4-((5-Cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 0,31-0,35 (m, 2H), 0,53-0,57 (m, 2H), 1,19-1,28 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 4,12 (d, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,94 (d, 1H). CLEM Tr = 3,81 min. EM m/z 447 [MH] ⁺
18	4-((6- <i>tert</i> -Butoxi-5-cloropiridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1,52 (s, 9H), 3,30 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,95 (d, 1H). CLEM Tr = 4,02 min. EM m/z 447 [MH] ⁻
19	4-((5-Cloro-6-((3,3-difluorociclobutil)metoxi)piridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 3,78 min. EM m/z 495 [MH] ⁻
20	4-[[5-Cloropiridin-3-il]oxi]metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 1,99 min. EM m/z 377 [MH] ⁺

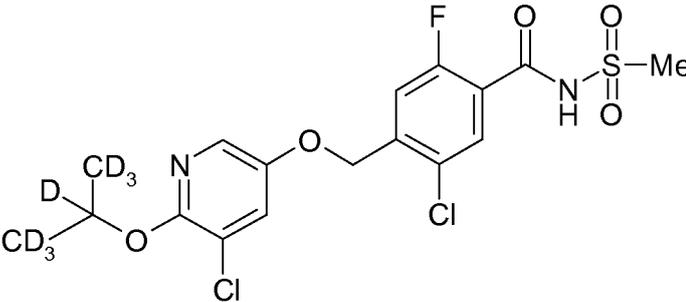
(continuación)

Ej.	Nombre	Datos
21	4-[[[5-Cloro-6-d7-isopropoxipiridin-3-il]oxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida 	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,42 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,35 - 7,48 (m, 1,5H), 7,75 - 7,88 (m, 2H), 9,7 - 9,9 (a, 1H). CLEM Tr = 3,33 min. EM m/z 440 [MH] ⁺
22	4-[[[5-Cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,44 (s, 3H), 4,69-4,76 (m, 1H), 5,17 (d, 2H), 5,92-6,21 (m, 1H), 7,40 - 7,44 (q, 1H), 7,44-7,45 (d, 1H), 7,78-7,79 (d, 1H), 7,84-7,87 (d, 1H), 8,81-8,84 (a, 1H). CLEM Tr = 1,50 min. EM m/z 507 [MH] ⁺
23	4-[[[5-Cloro-6-fluoropiridin-3-il]oxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,45 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,49-7,51 (m, 1H), 7,83-7,84 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 8,81-8,85 (m, 1H). CLEM Tr = 1,30 min. EM m/z 395 [MH] ⁺
24	4-[[[5-Cloro-6-d-isopropoxipiridin-3-il]oxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida 	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,37 (s, 6H), 3,45 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,39-7,40 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,78-7,79 (m, 1H), 7,83-7,87 (m, 1H), 8,83 (m, 1H). CLEM Tr = 1,85 min. EM m/z 436 [MH] ⁺
25	4-[[[5-Cloro-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,45 (s, 3H), 4,85 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,82 (d, 1H). CLEM Tr = 1,76 min. EM m/z 525 [MH] ⁺
26	2,5-Difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]oxi]metil]-benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,36 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,56 (d, 1H). CLEM Tr = 1,47 min. EM m/z 411 [MH] ⁺
27	4-((5-Cloro-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,52 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 5,68 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,83 (s, 1H). CLEM Tr = 3,59 min. EM m/z 487 [MH] ⁺

(continuación)

Ej.	Nombre	Datos
28	4-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,38 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,80 (m, 1H) CLEM Tr = 3,23 min. EM m/z 405 [MH] ⁻
2	4-((5-Cloro-6-isopropoxipiridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1,25 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 5,19 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,93 (m, 1H). CLEM Tr = 4,15 min. EM m/z 433 [MH] ⁻
30	5-Cloro-4-((5-cloro-6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)piridin-3-iloxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,45 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,36 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,78 (s, 1H) CLEM Tr = 3,89 min. EM m/z 557 [MH] ⁻
31	5-Cloro-4-((5-cloro-6-(1,1,1-trifluoropropan-2-iloxi)piridin-3-iloxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,52 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 5,68 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,80 (s, 1H). CLEM Tr = 3,75 min. EM m/z = 503 [MH] ⁻
32	4-(((6-d9- <i>terc</i> -Butoxi-5-cloropiridin-3-il)oxi)metil)-5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,42 (s, 3H), 5,15 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,80 (a, 1H). CLEM Tr = 2,64 min. EM m/z 472 [MH] ⁻
33	5-Cloro-4-(((5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,35 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (d, 1H). CLEM Tr = 2,50 min. EM m/z 424 [MH] ⁺
34	5-Cloro-4-(((5-cloro-6-d1-isopropoxipiridin-3-il)oxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,39 (s, 6H), 3,42 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,80 (a, 1H) CLEM Tr = 1,95 min. EM m/z 452 [MH] ⁻
35	5-Cloro-4-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-iloxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,35 (s, 6H), 3,45 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,25 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,80 (a, 1H). CLEM Tr = 3,79 min. EM m/z 449 [MH] ⁻

(continuación)

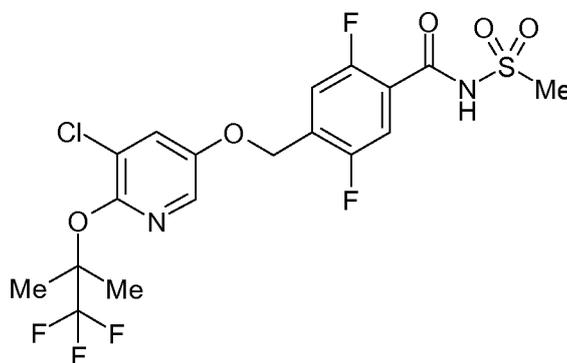
Ej.	Nombre	Datos
36	5-Cloro-4-([5-cloro-6-(1,1-difluoro-2-metilpropil)piridin-3-il]oxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,06-1,07 (d, 6H), 2,73-2,88 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 7,39-7,40 (d, 1H), 7,48-7,51 (d, 1H), 8,16-8,18 (d, 1H), 8,34-8,35 (d, 1H), 8,80-8,84 (m, 1H). CLEM Tr = 1,67 min. EM m/z 485 [MH] ⁺
37	5-Cloro-4-([5-cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,44 (s, 3H), 4,70-4,77 (m, 1H), 5,16 (d, 2H), 5,93-6,22 (m, 1H), 7,46-7,47 (d, 1H), 7,47-7,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,15-8,17 (d, 1H), 8,77-8,80 (m, 1H) CLEM Tr = 1,52 min. EM m/z 523 [MH] ⁺
38	4-([(6- <i>terc</i> -Butil-5-cloropiridin-3-il)oxi]metil)-5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (d ₆ -DMSO) δ 1,45 (s, 9H), 3,40 (s, 3H), 5,30 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,8 (m, 1H), 8,30 (m, 1H). CLEM Tr = 1,79 min. EM m/z 447 [MH] ⁻
39	5-Cloro-4-[(5-Cloro-6-d ₇ -isopropoxipiridin-3-il)oxi]metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,45 (s, 3H), 5,14 (d, 2H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,79-7,80 (m, 1H), 8,14-8,16 (m, 1H), 8,80 (m, 1H). CLEM Tr = 1,53 min. EM m/z 458 [MH] ⁺
40	5-Cloro-4-[(5-Cloro-6-fluoropiridin-3-il)oxi]metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,45 (s, 3H), 5,20 (d, 2H), 7,46 - 7,55 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,89 (d, 1H). CLEM Tr = 1,57 min. EM m/z 411 [MH] ⁺
41	5-Cloro-4-([5-cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-il]oxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,45 (s, 3H), 5,19 (d, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,78 (d, 1H). CLEM Tr = 1,72 min. EM m/z 459 [MH] ⁺
42	5-Cloro-4-[(5-cloro-6-ciclopropilpiridin-3-il)oxi]metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 0,87 - 2,88 (m, 2H), 0,93 - 1,00 (m, 2H), 2,34 - 2,43 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,26 (d, 1H). CLEM Tr = 1,74 min. EM m/z 433 [MH] ⁺
43	5-Cloro-4-([5-cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il]oxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,34 (s, 3H), 5,09 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,02 (d, 1H).
44	5-Cloro-4-([5-cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-il]oxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 2,70 - 2,88 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 4,50 (t, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,99 (d, 1H). CLEM Tr = 3,68 min. EM m/z 503 [MH] ⁻
45	5-Cloro-4-([5-cloro-6-(2-fluoro-2-metilpropoxi)piridin-3-il]oxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1,41 (d, 6H), 3,35 (s, 3H), 4,31 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (d, 1H). CLEM Tr = 3,50 min. EM m/z 483 [MH] ⁺

(continuación)

Ej.	Nombre	Datos
46	5-Cloro-4-([5-cloro-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-il]oxi)-metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,34 (s, 3H), 5,09 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 8,02 (d, 1H). CLEM Tr = 3,81 min. EM m/z 541 [MH] ⁺
47	4-([5-Cloro-6-isobutoxipiridin-3-il]oxi)metil)-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)-benzamida	CLEM Tr = 2,44 min. EM m/z 443 [MH] ⁺
48	4-([5-Cloro-6-isopropoxipiridin-3-il]oxi)metil)-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr 2,33 minutos. EM m/z 429 [MH] ⁺ .

Ejemplo 49 (ilustra el Procedimiento F)

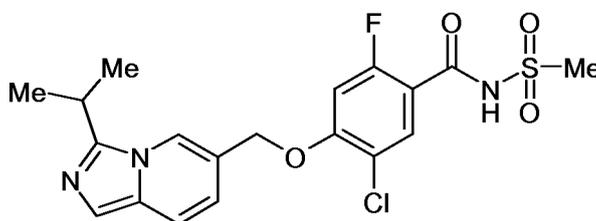
4-([5-Cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletoxi)piridin-3-il]oxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



- 5 A una solución de 4-([5-cloro-6-fluoropiridin-3-il]oxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Ejemplo 23, 0,092 g, 0,233 mmol) en DMSO (1,0 ml) se añadieron 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ol (0,120 g, 0,937 mmol) y carbonato de cesio (0,305 g, 0,936 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C en un vial presurizado durante 16 horas. A continuación
- 10 (10 %, 10,0 ml) y agua (2 x 10,0 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en una mezcla de heptano y acetona (8:2, 5,0 ml) y se sonicó durante 2 minutos. La mezcla se filtró para obtener el compuesto del título como un sólido de color crema (0,023 g, 20 %).
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,76 (m, 6H), 3,44 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,40-7,41 (d, 1H), 7,41-7,45 (q, 1 H), 7,79 (d, 1H), 7,83-7,87 (q, 1 H), 8,81-8,85 (a, 1 H).
CLEM Tr = 2,79 minutos EM m/z 503 [MH]⁺

Ejemplo 50 (ilustra el Procedimiento G)

5-Cloro-2-fluoro-4-[(3-isopropilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)metoxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida

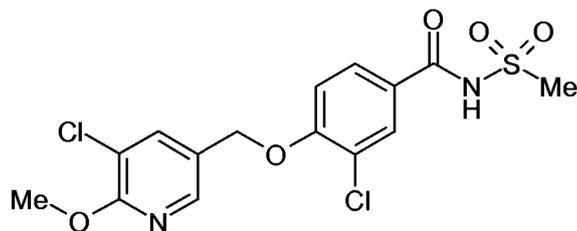


- 20 A una solución agitada de 3-isopropilimidazo[1,5-a]piridin-6-il)metanol (Preparación 28, 116 mg, 0,61 mmol) en THF (3 ml) se añadió una dispersión de hidruro de sodio al 60 % (25,6 mg, 0,64 mmol). Tras finalizar la efervescencia inicial, la mezcla se calentó a 55 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó a sequedad. El residuo se trató con una solución de 5-cloro-2,4-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 29, 75 mg, 0,278, mmol) en DMSO (2 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluirse con agua (7 ml) y se extrajo con DCM (3 x 5 ml). La fase acuosa se acidificó hasta pH 6 con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M) y la emulsión resultante se extrajo con DCM (2 x 5 ml). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo restante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 1 a 100 % de EtOAc/pentano, seguido por ácido acético al 0,1 % en EtOAc para dar el
- 25 compuesto del título en forma de un sólido (25 mg, 20 %). CLEM Tr = 1,60 minutos EM m/z 440 [MH]⁺

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,22 (d, 6H), 3,05 - 3,12 (m, 4H), 4,90 (s, 2H), 6,50 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,20 - 7,28 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,80 (s, 1H).

Ejemplo 51 (ilustra el Procedimiento H)

3-Cloro-4-[(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metoxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida



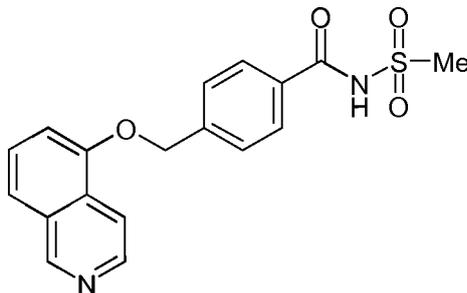
5

A una solución de 3-cloro-4-[(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metoxi]benzamida (Preparación 31,27 mg, 0,082 mmol) en THF (5 ml) se añadió hexametildisilazida de litio (0,205 ml, 0,205 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Cloruro de metanosulfonyl (15,9 μl , 0,205 mmol) se añadió a continuación y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y a continuación se inactivó con ácido cítrico (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó mediante HPLC preparativa para dar como resultado el compuesto del título. CLEM Tr = 3,4 minutos EM m/z 405 $[\text{MH}]^+$

10

Ejemplo 52

4-[(Isoquinolin-5-iloxi)metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida



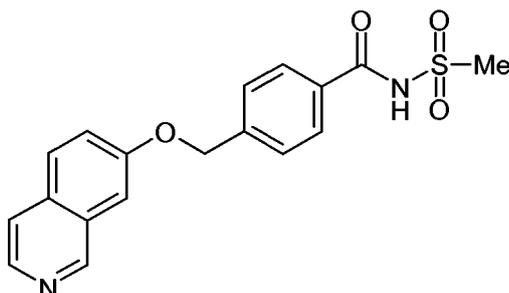
15

Una solución de ácido 4-[(isoquinolin-5-iloxi)metil]benzoico (140 mg, 0,50 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (209 mg, 0,55 mmol) y diisopropilamina (0,28 ml, 1,6 mmol) en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. A la solución transparente se añadió metanosulfonamida (143 mg, 1,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evaporó hasta sequedad y una parte se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título. CLEM (ácido 2 min) Tr = 0,97 minutos EM m/z 357 $[\text{MH}]^+$, 355 $[\text{MH}]^-$

20

Ejemplo 53

4-[(Isoquinolin-7-iloxi)metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida



25

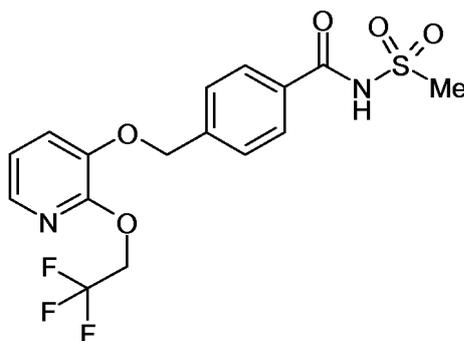
Una solución de ácido 4-[(isoquinolin-7-iloxi)metil]benzoico (140 mg, 0,50 mmol), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (209 mg, 0,55 mmol) y diisopropilamina (0,28 ml, 1,6 mmol)

en diclorometano (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. A la solución transparente se añadió metanosulfonamida (143 mg, 1,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se evaporó hasta sequedad y una parte se purificó mediante HPLC preparativa para obtener el compuesto del título.

5 CLEM (ácido 2 min) Tr = 0.91 minutos EM m/z 357 [MH]⁺, 355 [MH]⁻

Ejemplo 54

N-(Metilsulfonil)-4-((2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)oxi)metil)benzamida



10 Este se preparó usando el mismo procedimiento que en el Ejemplo 7 (Procedimiento B) anterior, usando 2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-ol (WO2001/074823, Ejemplo de referencia 98, página 200), para obtener el compuesto del título (44 mg, 22 %). CLEM Tr = 2,55 minutos EM m/z 405 [MH]⁺, 403 [M-H]⁻,

Condiciones preparativas

Columna: SunFire C18, 5 um 19 x 100 mm

Temperatura: Ambiente

15 Detección: ELSD - EM

Fractionlynx 1

Volumen de inyección: 1000 ul

Caudal: 18 ml/min

20 Fase móvil: A: H2O + ácido fórmico al 0,1 %, B: acetonitrilo + ácido fórmico al 0,1 % Gradiente (Tiempo/min, %B)
-(0-1, 5), (1-7, 5-98), (7-9, 98), (9-9,1, 98-5),(9,1-10, 5)

Análítica ácida (QC)

Columna: SunFire C18, 5 um 4,6 x 50 mm

Temperatura: Ambiente

25 Detección: UV 225 nm -ELSD -EM

Sistema/Archivo de datos: CTC -MUX1 Volumen de inyección: 5 ul

Caudal: 1,5 ml/min

Fase móvil: A: H2O + ácido fórmico al 0,1 %, B: acetonitrilo + ácido fórmico al +0,1 % Gradiente (Tiempo/min, %B)
-(0,5), (3,95), (4,95), (4,1, 5), (5,5)

30 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento E, tal como se ha descrito para el Ejemplo 11 anterior, usando el correspondiente piridinol y bromuro de bencilo.

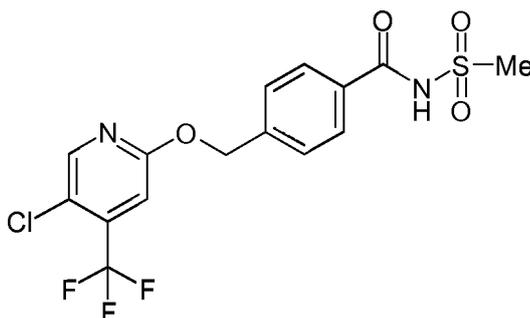
Ej.	Nombre	Datos
55	4-((5-cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	CLEM Tr = 2,13 min. EM m/z 462 [M+NH ₃] ⁺ ,
56	2,5-Difluoro-N-(metilsulfonil)-4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 3,33 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 6,55 (d, 1H), 7,13-7,22 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,72 (dd, 1H), 8,52 (m, 1H), CLEM Tr = 1,27 minutos EM m/z 411 [MH] ⁺ , 409 [M-H] ⁻
57	sal de dietilamina de 5-cloro-4-((5,6-diciclopropilpiridin-3-il)oxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida.	CLEM Tr = 2,36 min. EM m/z 439 [MH] ⁺

continuación

Prep	Nombre	Datos
58	5-cloro-2-fluoro-4-{{(2-isopropoxipirimidin-5-il)oxi}metil}-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1,29 (d, 6H), 3,37 (s, 3H), 5,10 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,48 (s, 2H). CLEM Tr = 2,84 minutos. EM m/z 418 [MH] ⁺
59	sal de dietilamina de 5-cloro-4-{{(6-ciclopropil-5-(difluorometoxi)piridin-3-il)-oxi}metil}-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	Tr = 2,32 minutos EM m/z 465 [MH] ⁺
60	4-{{(3,5-dicloropiridin-2-il)oxi}metil}-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 2,35 minutos EM m/z 409 [MH] ⁺ RMN ¹ H (400 MHz, MeOD ₄): δ 3,34 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 7,21 (dd, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,95 (dd, 1H).
61	4-{{(2,6-bis(trifluorometil)piridin-4-il)oxi}metil}-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 4,02 minutos EM m/z 477 [MH] ⁺ RMN ¹ H (400 MHz, MeOD ₄): δ 3,45 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 7,41-7,45 (m, 3H), 7,91 (dd, 1H).

Ejemplo 62

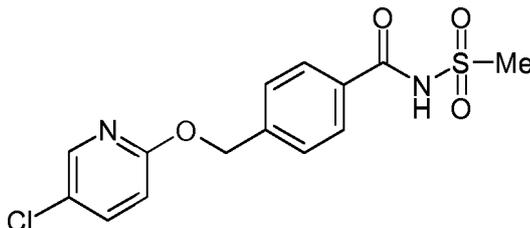
4-{{(5-Cloro-4-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi}metil}-N-(metilsulfonyl)benzamida



- 5 Una solución de 2-(4-bromobenciloxi)-5-cloro-4-(trifluorometil)piridina (Preparación 106, 0,2 g, 0,54 mmol), metanosulfonamida (0,13 g, 0,162 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (26 mg, 0,027 mmol), paladacilo de Herrmann (26 mg, 0,027 mmol) y molibdenohexacarbonilo (142 mg, 0,54 mmol) se agitó en dioxano (2 ml). 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,25 ml, 0,162 mmol) se añadió en una porción, y el vial se cerró herméticamente y se calentó en un horno de microondas durante 15 minutos a 150 °C. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El sólido resultante se purificó en un cartucho de 10 g de sílice (eluyente: diclorometano, seguido por metanol al 3 % en diclorometano) para obtener el compuesto del título (55 mg, 25 %) como un sólido de color beige.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, MeOD₄): δ 3,88 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 8,18 (s, 1H). CLEM Tr = 3,50 minutos EM m/z 409 [MH]⁺

Ejemplo 63

4-{{(5-Cloropiridin-2-il)oxi}metil}-N-(metilsulfonyl)benzamida

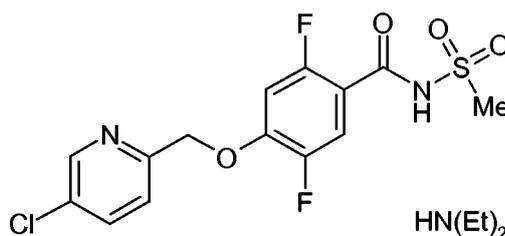


- 20 Una solución de 2-(4-bromobenciloxi)-5-cloropiridina (Preparación 107, 0,12 g, 0,40 mmol), metanosulfonamida (0,10 g, 0,12 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (12 mg, 0,04 mmol), paladacilo de Herrmann (18 mg, 0,02 mmol) y molibdenohexacarbonilo (105 mg, 0,40 mmol) se agitó en dioxano (2 ml). 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,18 ml, 0,12 mmol) se añadió en una porción, a continuación, el vial se cerró herméticamente y se calentó en un

horno de microondas durante 15 minutos a 140 °C. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se extrajo con diclorometano (30 ml) y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El sólido resultante se purificó en un cartucho de 10 g de sílice (eluyente: diclorometano, seguido por metanol al 3 % en diclorometano) para obtener el compuesto del título (51 mg, 37 %) como un sólido de color beige. Este se purificó mediante HPLC preparativa.
 CLEM Tr = 2,75 minutos EM m/z 341 [MH]⁺

Ejemplo 64

Sal de dietilamina de 4-[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



10 A una solución de (5-cloropiridin-2-il)metanol (15 mg, 0,105 mmol), en diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,02 ml, 0,157 mmol) se añadió cloruro de metanosulfonyl (0,01 ml, 0,115 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un residuo, que se capturó en DMSO (5 ml). Carbonato potásico (43 mg, 0,315 mmol), seguido por 2,5-difluoro-4-hidroxi-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 110, 29 mg, 0,115 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). El combinado de fases orgánicas se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa para dar como resultado el compuesto del título.
 15 CLEM (ácido, 4,5 min) Tr = 2,88 minutos EM m/z 377 [MH]⁺

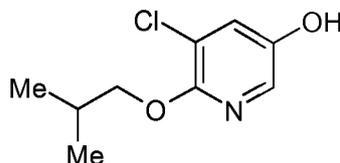
20 La persona experta apreciará que cuando en los Ejemplos anteriores, el compuesto de fórmula (I) se preparó en forma de una sal, la misma se convirtió en la correspondiente base libre o ácido libre en condiciones convencionales (o, en el caso de una sal procedente de la purificación mediante las condiciones de Auto-HPLC descritas anteriormente en el preámbulo de los Ejemplos, mediante el uso de condiciones alternativas de HPLC preparativa).

En particular, se pueden preparar los siguientes compuestos de fórmula (I):

- 25 4-[[[(5-Cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)oxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida;
 4-[[[(5-Cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metoxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida;
 4-[[[(5-Cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)oxi]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida;
 4-[[[(5-Cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)oxi]metil]-3-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida;
 N-(metilsulfonyl)-4-[[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]metoxi]benzamida;
 30 5-cloro-4-[[[(5,6-diciclopropilpiridin-3-il)oxi]metil]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida;
 5-cloro-4-[[[6-ciclopropil-5-(difluorometoxi)piridin-3-il]oxi]metil]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida; y
 4-[[[(5-cloropiridin-2-il)metoxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida.

Preparación 1

5-Cloro-6-isobutoxipiridin-3-ol



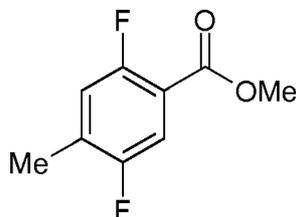
35 A una suspensión de ácido 5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-ilborónico (3,02 g, 13,1 mmol) en ácido acético/agua (1:1 20 ml) enfriado a 0 °C se añadió lentamente ácido peracético (3,9 ml, 20,0 mmol) y la mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C durante 1,5 horas y a continuación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cantidad adicional de ácido peracético (3,9 ml, 20,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos después de lo cual la suspensión se disolvió. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato de sodio (15 ml) y se agitó durante 5 minutos.
 40 La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y la combinación de fases orgánicas se lavó con salmuera (30 ml), se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un aceite de color amarillo (3,66 g). La purificación mediante cromatografía en columna (cartucho de gel de sílice Biotage™ de 50 g) eluyendo con un gradiente de diclorometano/metanol (100 % a 90 % a 80 %) proporcionó el compuesto del título (1,94

g, 73 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,02 (d, 6H), 2,11 (m, 1H), 4,05 (d, 2H), 6,03 (s a, 1 H), 7,31 (d, 1H), 7,65 (d, 1H) CLEM
Tr = 2,51 minutos EM m/z 200 $[\text{M-H}]^-$

Preparación 2

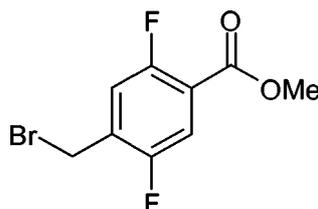
5 2,5-Difluoro-4-metilbenzoato de metilo



Se añadió metanol (10 ml) a cloruro de 2,5-difluoro-4-metil-benzoilo (500 mg, 2,6 mmol) y la solución se evaporó para obtener un aceite. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (20 ml) y salmuera (2 x 20 ml). Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido incoloro transparente (300 mg, 62 %).
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,32 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,96-7,00 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H).
CLEM Tr = 1,32 minutos EM m/z 187 $[\text{MH}]^+$.

Preparación 3

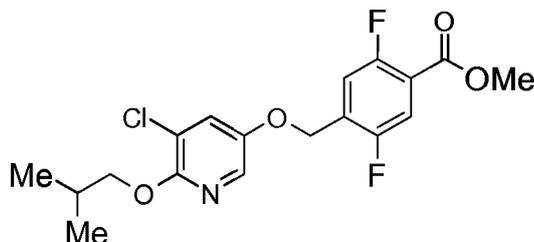
15 4-(Bromometil)-2,5-difluorobenzoato de metilo



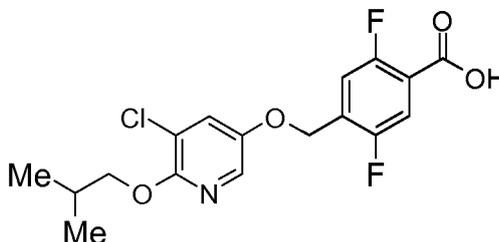
Una solución de 2,5-difluoro-4-metil benzoato de metilo (Preparación 2, 500 mg, 2,69 mmol), N-bromosuccinimida (526 mg, 2,96 mmol) y peróxido de dibenzoilo (20 mg, 0,08 mmol) disueltos en tetracloruro de carbono (10 ml) se calentó a temperatura de reflujo a 85 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió diclorometano (20 ml) y la mezcla se vertió en un embudo de decantación. La fase orgánica resultante se separó y se lavó sucesivamente con agua (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un aceite (748 mg). El producto bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho de gel de sílice Biotage™ de 50 g) eluyendo con acetato de etilo al 10 % en heptano para obtener el compuesto del título (479 mg, 67 %)
20 como un aceite.
25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,93 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 7,20 (dd, 1 H), 7,63 (dd, 1 H)
CLEM Tr = 2,66 minutos EM m/z 265, 267 $[\text{MH}]^+$

Preparación 4

30 4-[(5-Cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)oxil]metil}-2,5-difluorobenzoato de metilo

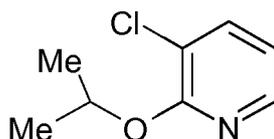


A 5-Cloro-6-isobutoxi-piridin-3-ol (Preparación 1, 364 mg, 1,8 mmol) en DMSO (15 ml) se añadió 4-(bromometil)-2,5-difluorobenzoato de metilo (Preparación 3, 479 mg, 1,8 mmol) seguido de carbonato potásico (500 mg, 3,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió sobre agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). El combinado de extractos orgánicos se lavó con agua (20 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el compuesto del título (623 mg, 89 %) en forma de un sólido de color marrón.
35 CLEM Tr = 4,11 minutos. EM m/z 386 $[\text{MH}]^+$

Preparación 5Ácido 4-((5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)oxi)metil)-2,5-difluorobenzoico

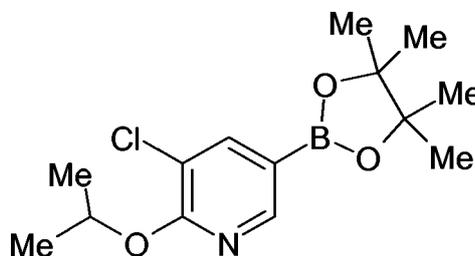
5 A una solución de 4-((5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluorobenzoato de metilo (Preparación 4, 623 mg, 1,6 mmol) en THF (10 ml) se añadió hidróxido de litio (1,8 ml de una solución 1 M en agua) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. El disolvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (352 mg, 59 %) como un sólido de color amarillo claro que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

CLEM Tr = 3,97 minutos. EM m/z 372 [M-H]⁻

10 Preparación 63-Cloro-2-isopropoxipiridina

15 En un reactor de tres bocas equipado con un embudo de adición, termómetro y condensador se introdujo hidruro de sodio (64,10 g, dispersión al 60 % en aceite, 1,07 mol) seguido por THF (1,65 l). La suspensión se enfrió a 5 °C y se añadió isopropanol (128 ml, 1,07 mol) gota a gota durante 50 minutos. Tras finalizar la adición, se eliminó el baño de hielo y la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 1 hora. A continuación se añadió 2,3-dicloropiridina (154,6 g, 1,11 moles) y la mezcla de reacción se llevó a un suave reflujo y se dejó agitar durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5-10 °C y se inactivó cuidadosamente con una mezcla salmuera:agua (50:50; 100 ml) seguido por agua (300 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 600 ml), Las fases orgánicas se combinaron y el combinado se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título como un sólido de color rojo oscuro (164 g, 89 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (6H, d), 5,36 (1 H, m), 6,80 (1 H, m), 7,6 (1 H, m), 8,05 (1 H, m).

CLEM Tr = 3,09 minutos EM m/z 130 [M-iPr]⁺

Preparación 725 3-Cloro-2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

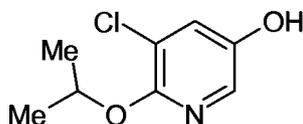
30 Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-cloro-2-isopropoxipiridina (Preparación 6, 154 g, 898 mmol), bispinacolatodiboro (274 g, 1,08 mol) y 4,4-di-*tert*-butil-2,2-dipiridilo (2,45 g, 8,97 mmol) en heptano (1,55 l). La mezcla de reacción se sometió a 6 ciclos de vacío y atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Di- μ -metanolatodiiiridio(Ir-Ir)-cicloocta-1,5-dieno (1:2) (2,45 g, 4,49 mmol) se añadió a lo anterior y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. Una vez agotados todos los materiales de partida, la mezcla de reacción se enfrió a 5 °C y se inactivó con metanol (70 ml). Tras completarse la adición, la mezcla de reacción se evaporó al vacío y el aceite viscoso de color rojo se utilizó en la siguiente reacción sin más purificación.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (6H, d), 1,32-1,35 (12H, s), 4,40 (1 H, m), 7,96 (1 H, m), 8,38 (1 H, m).

CLEM Tr = 4,55 minutos

Preparación 8

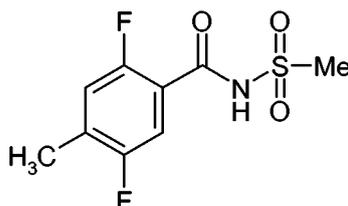
5-Cloro-6-isopropoxipiridin-3-ol



- 5 A una solución de 3-cloro-2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Preparación 7, 297,6 g, 897,9 mmol) en ácido acético:agua (2,2 l: 1,0 l) a 0 °C se añadió ácido peracético (191 ml, 1,077 mol) y se dejó calentar la reacción gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 4 horas, la reacción se completó y se inactivó con una solución de tiosulfato de sodio 0,5 M (225 ml). La solución oscura resultante se evaporó a sequedad y el residuo se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice (purgada con heptano puro seguido por un gradiente de acetato de etilo al 10 %:heptano) para eliminar las sales de boronato iniciales. El filtrado se evaporó al vacío para obtener un aceite viscoso de color amarillo antes de realizar una cromatografía en columna ultrarrápida adicional (1,5 kg para 80 g de material) usando acetato de etilo al 30 % en heptano como eluyente) para proporcionar un sólido de color amarillo que se trituró con heptano, se secó con succión para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (6H, d), 4,20 (1 H, m), 7,25 (1 H, m), 7,70 (1 H, m)
- 15 CLEM Tr = 2,15 minutos EM m/z 186 [M-H]⁻

Preparación 9

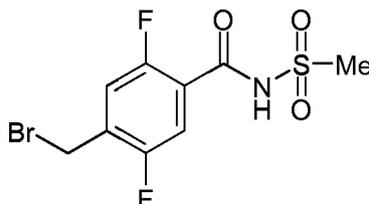
2,5-Difluoro-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida



- 20 Una mezcla de ácido 2,5-difluoro-4-metilbenzoico (6,0 g, 34,9 mmol), diisopropiletilamina (13,5 g, 105,0 mmol), anhídrido cíclico de ácido propanofosfónico (50 ml, solución al 50 % p/p en acetato de etilo, 84,0 mmol) y sulfonamida de metilo (6,6 g, 69,7 mmol) en THF (200 ml) se calentó a temperatura de reflujo con agitación bajo N₂ durante 18 horas. Después de enfriarse, la solución se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y a continuación la fase orgánica se extrajo con salmuera (2 x 80 ml). La solución orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio y se evaporó al vacío para obtener un sólido. La trituración con hexano proporcionó el compuesto del título (7,6 g, 87 %) como un sólido de color crema tras el secado.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,44 (m, 1H).
- CLEM Tr = 1,24 minutos. EM m/z 248 [M-H]⁻

Preparación 10

4-(Bromometil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



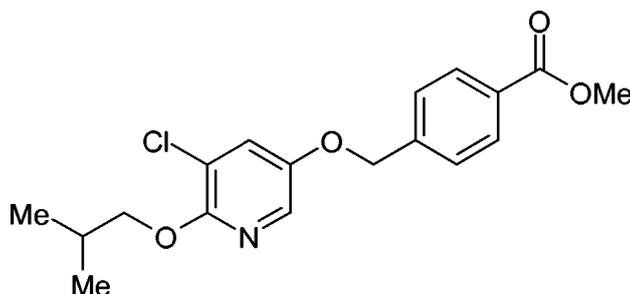
- 30 Una mezcla de 2,5-difluoro-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 9, 5,07 g, 20,3 mmol), N-bromo-succinimida (recristalizada y seca recientemente, 4,7 g, 26,4 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,05 g, 0,30 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se calentó a temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno mientras era irradiado con luz procedente de una lámpara. Después de 2 horas, se añadió más cantidad de azobisisobutironitrilo (0,05 g, 0,30 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 2 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre salmuera (200 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). La combinación de extractos se secó con sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para obtener un aceite de color amarillo pálido que solidificó tras un periodo de reposo (7,88 g). La purificación por cromatografía en columna
- 35

ultrarrápida mediante el sistema ISCO™ (cartucho de 120 g), cargado en diclorometano (20 ml) como eluyente de heptano hasta 20 % de acetato de etilo/heptano hasta 30 % de acetato de etilo/heptano proporcionó el compuesto del título (3,71 g, 56 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,34 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 7,58 (m, 2H).

5 CLEM Tr = 1,37 minutos EM m/z 328 [M-H]⁻

Preparación 11

4-[(5-Cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)oxi]metil}benzoato de metilo



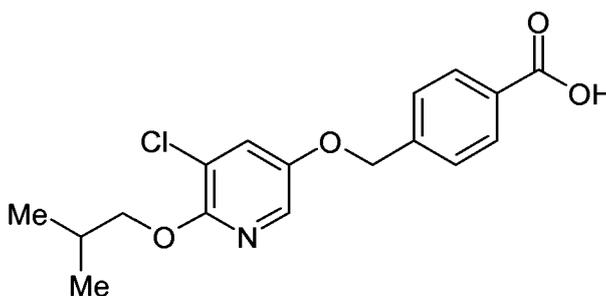
10 A una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (250 mg, 1,09 mmol) en acetona (20 ml) se añadió carbonato de potasio (302 mg, 2,18 mmol) y 5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-ol (Preparación 1,220 mg, 1,09 mmol) y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido de color amarillo resultante se disolvió en acetato de etilo (30 ml). La solución se transfirió a un embudo de decantación que contenía agua (50 ml), la fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). El combinado de extractos orgánicos se lavó con hidróxido de sodio (solución acuosa 1,0 M, 30 ml), a continuación salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se filtró para obtener el

15 compuesto del título como un sólido de color amarillo (369 mg, 97 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,03 (d, 6H), 2,05 - 2,17 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,07 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (d, 2H).

CLEM Tr = 4,00 minutos EM m/z 350 [MH]⁺

20 Preparación 12

Sal de litio del ácido 4-[(5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)oxi]metilbenzoico

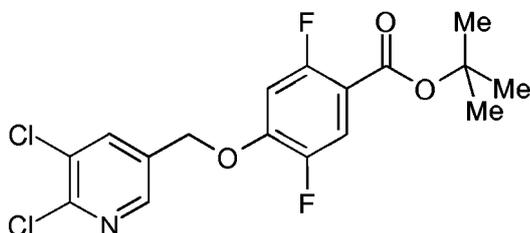


25 A una suspensión de 4-[(5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-il)oxi]metil} benzoato de metilo (Preparación 11,369 mg, 1,06 mmol) en metanol (30 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1,0 M, 1,16 ml, 1,16 mmol) y la reacción se agitó a 60 °C durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la reacción mostró material de partida restante. Hidróxido de litio (solución acuosa 1,0 M, 0,21 ml, 0,21 mmol) se añadió a lo anterior y la reacción se agitó durante otras 5,5 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para obtener el

30 compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (362 mg, 94 %).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,96 (d, 6H), 2,01 (m, 1H), 4,03 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,79-7,91 (m, 3H).

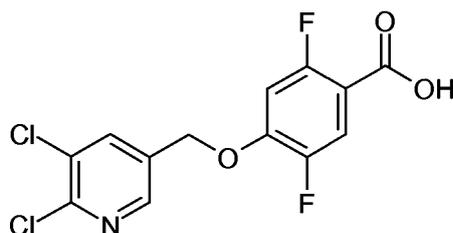
CLEM Tr = 3,58 minutos EM m/z 334 [M-H]⁻

Preparación 13

4-((5,6-Dicloropiridin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzoato de *tert*-butilo

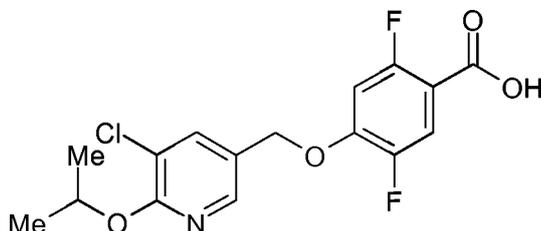
- 5 A una solución de (5,6-dicloropiridin-3-il)metanol (275 mg, 1,55 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió 2,4,5-trifluorobenzoato de *tert*-butilo (Preparación 97, 300 mg, 1,30 mmol), y carbonato de potasio (535 mg, 3,88 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con agua (20 ml) y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (490 mg, 96 %).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,50 (s, 9H), 5,30 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (s, 1H).
CLEM Tr = 3,95 minutos EM m/z No se ha observado el ion molecular.

Preparación 14

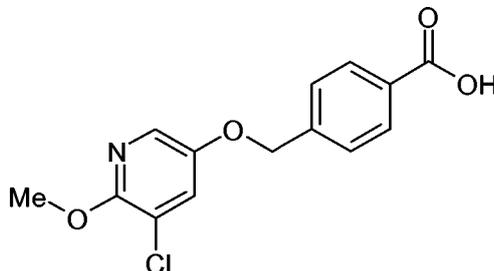
Ácido 4-((5,6-Dicloropiridin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzoico

- 15 A una solución de 4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzoato de *tert*-butilo (Preparación 13, 490 mg, 1,27 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (5 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en fase invertida eluyendo con H₂O/MeCN/HCOOH (95/5/0,1 a 5/95/0,1, gel de sílice C18 Biotage™ 40 g) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 50 %).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,30 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,50 (s, 1H)
CLEM Tr = 2,78 minutos EM m/z 332 [M-H]⁻

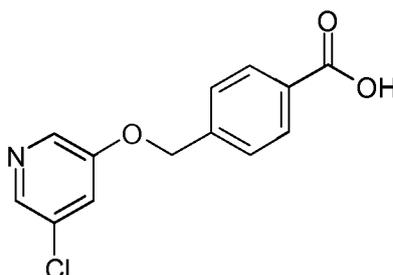
20 Preparación 15

Ácido 4-((5-cloro-6-isopropoxipiridin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzoico

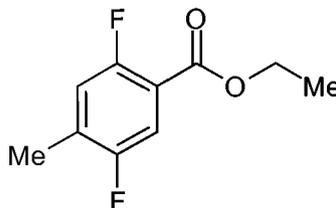
- 25 A una solución del ácido 4-((5,6-dicloropiridin-3-il)metoxi)-2,5-difluorobenzoico (Preparación 14, 210 mg, 0,67 mmol) en THF (5 ml) se añadió una dispersión de NaH en aceite (60 %, 157 mg, 3,93 mmol) seguido por isopropanol (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se agitó durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 M, 20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en fase invertida eluyendo con H₂O/MeCN/HCOOH (95/5/0,1 a 5/95/0,1, gel de sílice C18 Biotage™ 40 g) para proporcionar el compuesto del título (105 mg, 46 %).
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,35 (m, 6H), 5,20 (s, 2H), 5,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,25 (s, 1H). CLEM Tr = 3,77 minutos EM m/z 356 [M-H]⁻

Preparación 16Ácido 4-[(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)oxi]metil}benzoico

- 5 A una solución de ácido 4-(bromometil)benzoico (270 mg, 1,25 mmol) en acetona (15 ml) se añadió carbonato de potasio (520 mg, 3,76 mmol) y 5-cloro-6-metoxipiridin-3-ol (Preparación 56, 200 mg, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (20 ml) y agua (20 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (20 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para producir el compuesto del título como un sólido de color rosa (400 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 CLEM Tr = 1,47 minutos EM m/z 293 [MH]⁺

Preparación 17Ácido 4-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]metil}benzoico

- 15 A una suspensión de 5-cloro-3-hidroxipiridina (0,6 g, 4,6 mmol) y carbonato potásico (1,27 g, 9,2 mmol) en acetona (10 ml) se añadió bromuro de 4-carboxibencilo (1,0 g, 4,6 mmol). La reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 18 horas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (80 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (140 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (0,65 g, 53 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,2 (s, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,90 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,20 (s, 1H).
CLEM Tr = 2,15 minutos EM m/z 264 [MH]⁺

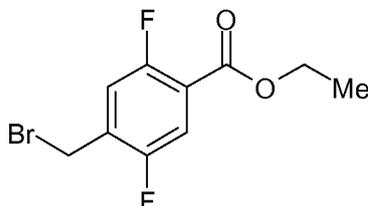
Preparación 182,5-Difluoro-4-metilbenzoato de etilo

- 25 A una solución de ácido 2,5-difluoro-4-metilbenzoico (5 g, 2,904 mmol) en etanol (100 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El CLEM mostró el consumo completo del material de partida, de forma que los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo resultante se redisolvió en EtOAc (50 ml), y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (5,502 g, 95 %).
- 30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,38 (t, 3H), 2,30 (d, 3H), 4,37 (c, 2H), 6,95 (dd, 1 H), 7,55 (dd, 1 H).

CLEM Tr = 3,06 minutos. EM m/z No se observó el ion molecular.

Preparación 19

4-(Bromometil)-2,5-difluorobenzoato de etilo



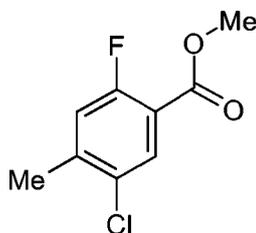
5 A una solución de 2,5-difluoro-4-metilbenzoato de etilo (Preparación 18, 4,674 g, 23,35 mmol) en 1,2-dicloroetano (70 ml) se añadió N-bromosuccinimida (4,57 g, 25,68 mmol) y peróxido de benzoilo (56 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se inactivó con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (20 ml) y se diluyó con agua (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 80 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguido por salmuera, se filtró a continuación a través de un separador de fase y se concentró *al vacío*. El aceite de color amarillo resultante se redisolvió en EtOAc (70 ml), y se añadió N,N-diisopropiletilamina (4,04 ml, 23,35 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió fosfato de dietilo (2,29 ml, 23,35 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 90 minutos, el CLEM indicó la conversión completa de la impureza de dibromometilo para dar el producto de monobromometilo deseado. La reacción se desactivó a 0 °C con agua (70 ml), seguido por una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 N, 10 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener un residuo de color amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 0 a 3 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un aceite transparente (5,78 g, 89 %):

10 RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 1,39 (t, 3H), 4,39 (c, 2H), 4,44 (d, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,60 (m, 1H).

15 CLEM Tr = 3,08 minutos. EM m/z No se observó el ion molecular.

Preparación 20

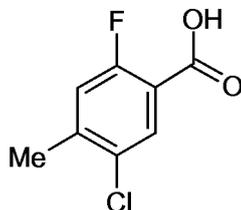
5-Cloro-2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo



25 A una solución de 1-bromo-5-cloro-2-fluoro-4-metilbenceno (10 g, 44,7 mmol) en 200 ml de metanol se añadieron 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfina)-dicloropaladio (1:1) (358 mg, 0,447 mmol) y N,N-dietiletanamina (8,11 ml, 58,2 mmol). La mezcla de reacción resultante se introdujo en una bomba, presurizada a 80 psi (560 kPa) de monóxido de carbono a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener un semisólido que se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (200 ml). Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El producto resultante bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 0 a 20 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (8,47 g, 93 %).

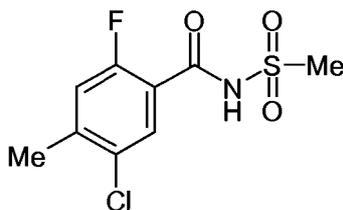
30 RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,91 (d, 1H).

CLEM Tr = 1,64 minutos EM m/z No se ha observado el ion molecular.

Preparación 21Ácido 5-cloro-2-fluoro-4-metilbenzoico

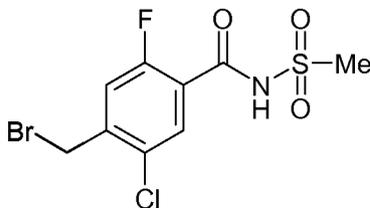
5 A una solución agitada de 5-cloro-2-fluoro-4-m etil benzoato de metilo (Preparación 20, 340 mg, 1,68 mmol) en 12 ml de dioxano/agua (5:1) se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (5 M, 1,63 ml, 8,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se evaporó al vacío. El residuo resultante se suspendió en agua y se extrajo con dietil éter (3 x 20 ml). La fase acuosa se enfrió en un baño de hielo, se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (6 M) y se extrajo con EtOAc (30 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (266 mg, 84 %). RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2,36 (s, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,80 (d, 1H).

CLEM Tr = 1,39 minutos EM m/z 187 [M-H]⁻

Preparación 225-Cloro-2-fluoro-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida

15 A una solución de ácido 5-cloro-2-fluoro-4-metilbenzoico (Preparación 21, 200 g, 1,06 mol) en DCM (1,4 l) se añadieron metanosulfonamida (152 g, 1,6 mol), 4-(dimetilamino)piridina (183 g 1,6 mol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (306 g, 1,6 mol). Se observó exotermia de 30 °C durante los primeros 30 minutos, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno.

20 La mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (4 M, 0,8 l). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (500 ml) y se secó con sulfato de sodio para dar un sólido de color tostado, que se recrystalizó en EtOAc caliente (0,9 l) por adición de n-heptano (100 ml) y enfriamiento para dar el compuesto del título (118 g, 45 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 7,10 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,78 (a, 1H).

Preparación 234-(Bromometil)-5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

25 A una suspensión de 5-cloro-2-fluoro-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 22, 118 g, 0,45 mol) en 1,2-dicloroetano (1,25 ml) se añadió N-bromosuccinimida (91 g, 0,51 mol) y peróxido de benzoilo (5 g, 20 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 18 horas. Se añadió N-bromosuccinimida (30 g, 0,17 moles) y la mezcla se calentó durante 24 horas más. Se añadió N-bromosuccinimida (20 g, 0,11 mol) a continuación y la mezcla se calentó durante otras 3 horas, a continuación se enfrió con agua (1 l) y una solución acuosa de tiosulfato de sodio (0,5 M, 200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml), se secó con sulfato de sodio y se evaporó. El sólido resultante de color tostado se disolvió en EtOAc (1 l), diisopropiletilamina (130 ml, 0,75 mol) y fosfito de dietilo (27,6 g, 0,2 mol) se añadieron a lo anterior y la mezcla se agitó durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. A continuación,

30 la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 1 l), se secó con sulfato de magnesio

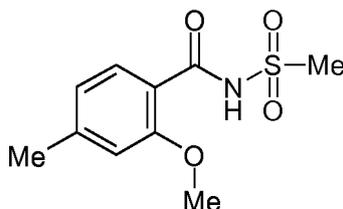
35

y se evaporó para dar un sólido oscuro, que se trituro con dietil éter (200 ml) para dar el compuesto del título como un sólido de color tostado (68 g). El filtrado se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 % y ácido acético al 1 % en DCM, seguido por recristalización con MeCN (130 ml) para dar una segunda cosecha del compuesto del título.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,41 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,38 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,78 (a, 1H).

Preparación 24

2-Metoxi-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida

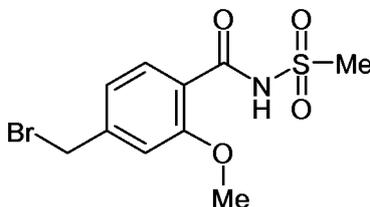


10 Ácido 2-metoxi-4-metil-benzoico (1,0 g, 6 mmol), metanosulfonamida (1,14 g, 12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,31 g, 12 mmol), 4-dimetilaminopiridina (1,47 g, 12 mmol) y DCM (50 ml) se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua y se acidificó con una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio (0,5 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (1 x 30 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener un sólido, que se trituro con hexano (4:1) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,92 g, 63 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,43 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,83 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 10,18 (a, 1H). CLEM Tr = 1,01 minutos. EM m/z 244 [MH]⁺

Preparación 25

2-Metoxi-4-(bromometil)-N-(metilsulfonyl)benzamida

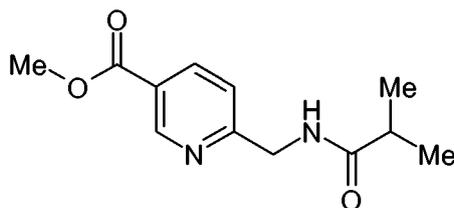


20 2-Metoxi-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 24, 500 mg, 2,06 mmol), N-bromosuccinimida (402 mg, 2,36 mmol), azobisisobutironitrilo (10 mg, 0,06 mmol) y tetracloruro de carbono (20 ml) se combinaron y agitaron a temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno, mientras se irradiaban con luz procedente de una lámpara durante 1 hora. Después de enfriarse, la mezcla se evaporó, el residuo se suspendió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (1 x 30 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con una solución saturada de salmuera (2 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener un sólido, que se trituro con dietil éter:hexano (1:4) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (375 mg, 57 %).

25 CLEM Tr = 1,07 minutos. EM m/z 322 [MH]⁺

Preparación 26

6-Isobutirilamino)metilnicotinato de metilo



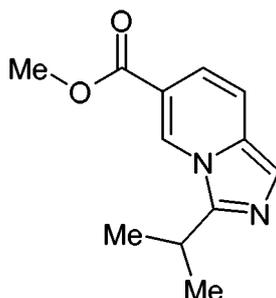
A una suspensión enfriada en hielo de clorhidrato de 6-(aminometil)nicotinato de metilo (1,00 g, 4,18 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,89 g, 2,55 ml, 14,6 mmol) en DCM (10 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de isobutirilo (535 mg, 526 µl, 5,02 mmol) en DCM (3 ml). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta

temperatura ambiente, se lavó con agua (5 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (5 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml), salmuera (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color naranja pálido (0,988 g, 100 %):

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,22 (d, 6H), 2,45-2,55 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,62 (d, 2H), 6,67 - 6,68 (a, 1 H), 7,32 -7,36 (m, 1H), 8,26 - 8,30 (m, 1H), 9,15 (s, 1H).
CLEM Tr = 1,72 minutos EM m/z 237 [MH]⁺

Preparación 27

3-Isopropilimidazo[1,5-a]piridina-6-carboxilato de metilo

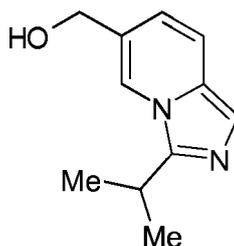


10 A una suspensión de 6-[(isobutirilamino)metil]nicotinato de metilo (Preparación 26, 935 mg, 3,96 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió cloruro de fosforilo (3,03 g, 1,84 ml, 19,8 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La solución oscura resultante se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta obtener una sustancia oleosa. A continuación, el aceite se disolvió en tolueno (10 ml) y se volvió a concentrar al vacío. El residuo resultante se repartió entre EtOAc (20 ml) y solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 5 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (5 ml), se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color oscuro, que se disolvió en metanol (10 ml), se trató con carbón activo y se calentó a temperatura de reflujo durante 5 minutos. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (830 mg, 82 %), que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,45 (d, 6H), 3,32 - 3,46 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 8,58 (s, 1H). CLEM Tr = 1,44 minutos EM m/z 219 [MH]⁺

Preparación 28

(3-Isopropilimidazon[1,5-a]piridin-6-il)metanol

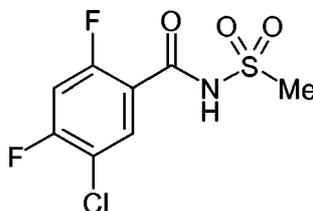


25 A una solución enfriada en hielo de 3-isopropilimidazo[1,5-a]piridina-6-carboxilato de metilo (Preparación 27, 234 mg, 1,07 mmol) en THF (4 ml) se añadió una solución de hidruro de aluminio y litio en THF (2 M, 61 mg, 804 μl, 1,61 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se volvió a enfriar en un baño de hielo y se inactivó con una solución saturada de sulfato de sodio (1 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y a continuación se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó hasta obtener un volumen bajo y el residuo acuoso se extrajo con DCM (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 10 a 100 % de EtOAc en pentano para dar el compuesto del título como una sustancia gomosa de color amarillo (120 mg, 59 %).

30
35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,40 (d, 6H), 3,25-3,35 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 6,63 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,78 (s, 1H).
CLEM Tr = 0,56 minutos EM m/z 191 [MH]⁺

Preparación 29

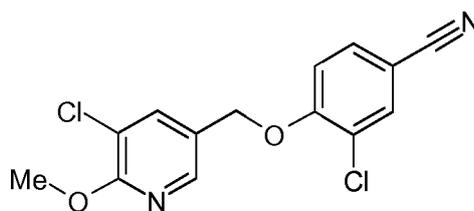
5-Cloro-2,4-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



- 5 Ácido 5-cloro-2,4-difluorobenzoico (0,291 g, 1,511 mmol), clorhidrato de N-etil-A7-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,438 g, 2,285 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,420 g, 3,438 mmol) se suspendieron en DCM (5 ml). Metanosulfonamida (0,222 g, 2,334 mmol) se añadió a continuación y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 2 x 15 ml). La fase orgánica se secó con un cartucho separador de fases y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,388 g).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,38 (s, 3H), 7,65 (t, 1 H), 7,95 (t, 1 H).
CLEM Tr = 1,43 minutos EM m/z 268 [MH]⁺

Preparación 30

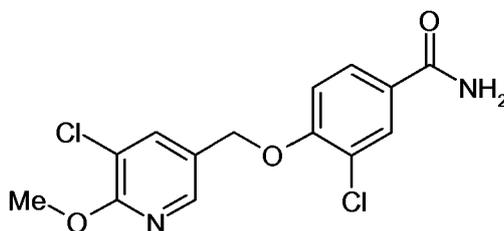
3-Cloro-4-[(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metoxi]benzonitrilo



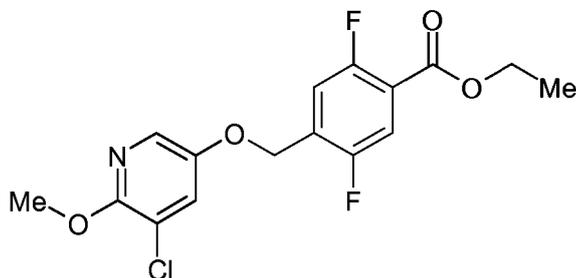
- 15 A una solución de 5-cloro-3-hidroxi-6-metoxipiridina (50 mg, 0,29 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se añadió hidruro de sodio en forma de dispersión en aceite (60 %, 13,8 mg, 0,576 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. 3-Cloro-4-fluorobenzonitrilo (45 mg, 0,288 mmol) se añadió a continuación a lo anterior y la reacción se agitó, se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (89 mg, 72 %).
- 20 CLEM Tr = 1,75 minutos EM m/z 309 [MH]⁺
RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 3,95 (s, 3H), 4,25 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,25 (s, 1H).

Preparación 31

3-Cloro-4-[(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metoxi]benzamida



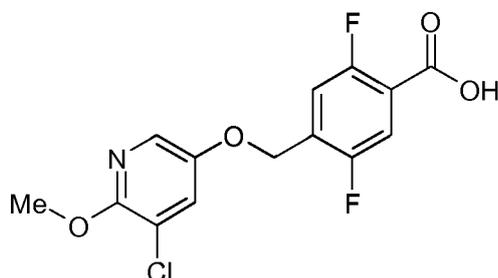
- 25 A una suspensión de 3-cloro-4-[(5-cloro-6-metoxipiridin-3-il)metoxi]benzonitrilo (Preparación 30, 64 mg, 0,21 mmol) y carbonato potásico (57 mg, 0,414 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (141 ml, 4,14 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar un residuo de color blanco, que se trituró con EtOAc para proporcionar el compuesto del título (30 mg, 44 %).
- 30 CLEM Tr = 1,53 minutos EM m/z 327 [MH]⁺
RMN ¹H (d₆-DMSO) δ 3,95 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).

Preparación 324-((5-Cloro-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluorobenzoato de etilo

5 A una solución de 5-cloro-6-metoxipiridin-3-ol (Preparación 56, 98 mg, 0,612 mmol) en acetona (10 ml) se añadieron 4-(bromometil)-2,5-difluorobenzoato de metilo (Preparación 19, 171 mg, 0,612 mmol) y carbonato potásico (170 mg, 1,224 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml), y se extrajo con DCM (2 x 30 ml). El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato de sodio, y se evaporó para dar un sólido de color amarillo. El sólido se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice eluyendo con DCM/heptanos (3:2) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (112 mg, 51 %).

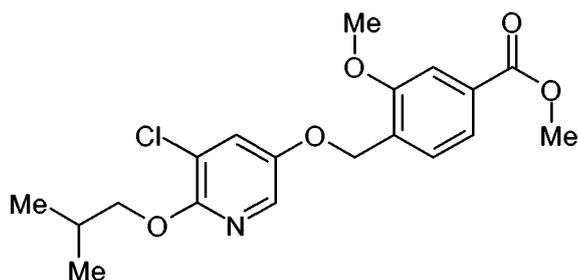
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (t, 3H), 4,00 (s, 3H), 4,40 (c, 2H), 5,10 (s, 2H), 7,30 - 7,35 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,60 - 7,70 (m, 1H), 7,80 (s, 1H).

CLEM Tr = 3,95 minutos EM m/z 358 [MH]⁺

Preparación 3315 Ácido 4-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluorobenzoico

20 Una solución de 4-((5-cloro-6-metoxipiridin-3-iloxi)metil)-2,5-difluorobenzoato de etilo (Preparación 32, 112 mg, 0,313 mmol) en THF (3 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1 M, 1,6 ml, 1,60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 21/2 horas, la mezcla de reacción se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 N, 15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio y se evaporó para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (100 mg, 97 %).

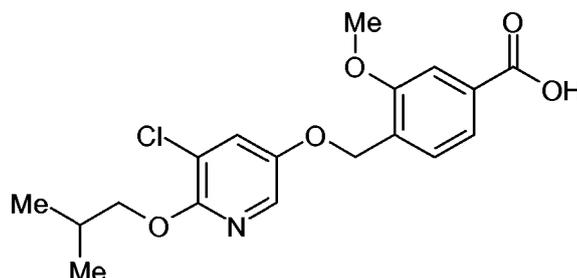
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,90 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,95 (s, 1H). CLEM Tr = 2,94 minutos EM m/z 330, [MH]⁺

25 Preparación 344-((5-Cloro-6-isobutoxipiridin-3-iloxi)metil)-3-metoxibenzoato de metilo

5 A una solución de 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo (250 mg, 0,965 mmol) en acetona (20,0 ml) se añadió carbonato de potasio (267 mg, 1,93 mmol) y 5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-ol (Preparación 1, 195 mg, 0,965 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas, a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío para obtener un sólido de color amarillo, que se repartió entre EtOAc (30,0 ml) y agua (50,0 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 30 ml). El combinado de extractos orgánicos se lavó con solución de hidróxido de sodio (1 M, 30 ml) a continuación salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,03 (d, 6H), 2,06 - 2,19 (m, 1H), 3,93 (s, 6H), 4,08 (d, 2H), 5,12 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,77 (d, 1H).
10 CLEM Tr = 4,10 minutos EM m/z 380 [MH]⁺

Preparación 35

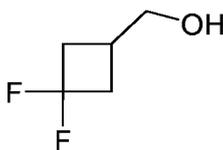
Ácido 4-((5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-iloxi)metil)-3-metoxibenzoico



15 A una suspensión de 4-((5-cloro-6-isobutoxipiridin-3-iloxi)metil)-3-metoxibenzoato de metilo (Preparación 34, 405 mg, 1,07 mmol) en metanol (30,0 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (1 M, 1,17 mmol, 1,17 ml) y se calentó a 60°C durante 16 horas. Hidróxido de litio (1 M, 0,212 mmol, 0,212 ml) se añadió a continuación y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (d, 6H), 2,02 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 4,03 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,86 (d, 1H).
20 CLEM Tr = 3,66 minutos EM m/z 364 [M-H]⁻

Preparación 36

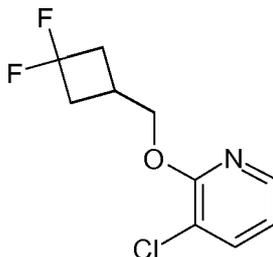
(3,3-Difluorociclobutil)metanol



25 Ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (5,0 g, 36,7 mmol) se disolvió en THF (50,0 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno con un baño de hielo. A continuación triyodoborano (1:1) (5,23 ml, 61,4 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. Una solución acuosa de HCl (1 M, 75 ml) y EtOAc (100 ml) se añadieron a lo anterior y la fase orgánica se recogió a continuación con agua (30 ml). La fase orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3,25 g, 73 %).
30 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2,15 -2,40 (m, 3H), 2,40-2,60 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 4,75 (m, 1H).

Preparación 37

3-Cloro-2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]piridina



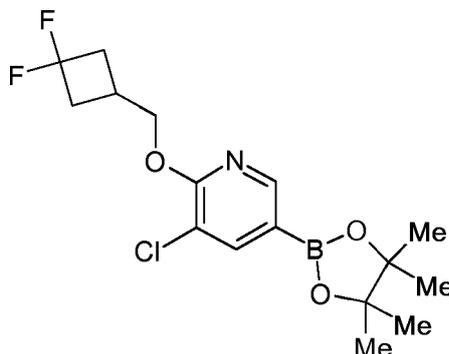
Hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,017 g, 70,6 mmol) se suspendió en THF (30,0 ml) y la reacción se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno con un baño de hielo. (3,3-Difluorociclobutil)metanol (Preparación 36, 2,95 g, 24,2 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota a la mezcla manteniendo la temperatura a 0 °C. Tras agitar durante 30 minutos, 2,3-dicloropiridina (3,25 g, 22,0 mmol) se añadió a lo anterior y la suspensión se calentó a temperatura de reflujo durante 16 horas. Una solución acuosa de HCl (1 M, 20 ml) se añadió a lo anterior y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Biotage®, gradiente de 0-50 % de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (4,82 g, 85 %).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2,40 -2,50 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 3H), 4,40 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,10 (m, 1H).

CLEM Tr = 3,11 minutos EM m/z 234 [MH]⁺

Preparación 38

3-cloro-2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

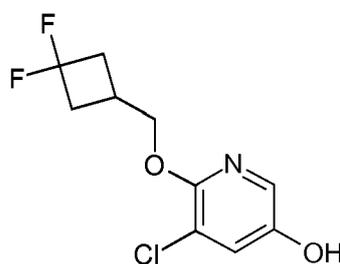


3-Cloro-2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]piridina (Preparación 37, 4,82 g, 20,6 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (50 ml) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (10,48 g, 41,2 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y también se añadieron di-μ-metanolatodiridio (Ir-Ir) -cicloocta-1,5-dieno (1:2) (0,41 g, 0,62 mmol) y 4,4'-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina (0,33 g, 1,23 mmol) también se añadieron a lo anterior. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 60 horas. Se añadió metanol (20 ml) y se observó desprendimiento de gases. Cuando cesó el burbujeo, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Biotage®, gradiente de 0-40 % EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (6,4 g, 86 %).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 1,30 (s, 12H), 2,50 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 3H), 4,40 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). CLEM Tr = 5,24 minutos

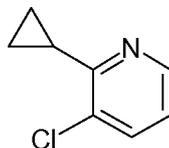
Preparación 39

5-Cloro-6-[(3,3-difluorociclobutil)metoxil]piridin-3-ol



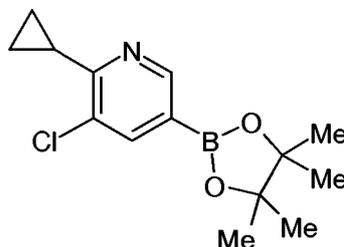
3-Cloro-2-[(3,3-difluorociclobutil)metoxi]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Preparación 38, 4,5 g, 12,5 mmol) se suspendió en metanol (30 ml). Peróxido de hidrógeno (1,6 ml, 21,3 mmol) se añadió a lo anterior y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Una solución acuosa de tiosulfito (10 %, 10 ml) se añadió a lo anterior y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). La combinación de extractos orgánicos a continuación se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Biotage®, gradiente de 0-50 % de EtOAc en heptano) para dar el compuesto del título (2,53 g, 81 %).

RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 2,50 (m, 2H), 2,60-2,80 (m, 3H), 4,25 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 9,75 (s, 1H). CLEM Tr = 2,50 minutos EM m/z 248 [M-H]⁻

Preparación 403-Cloro-2-ciclopropil piridina

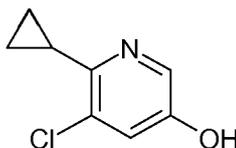
5 3-Cloro-2-bromopiridina (5,0 g, 26 mmol) y fosfato de potasio tribásico (19,3 g, 90,9 mmol) se suspendieron en THF (40,0 ml) y agua (2,0 ml). La mezcla se sonicó durante 10 minutos, a continuación ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13,0 mmol), diacetato de paladio (0,093 g, 0,414 mmol) y trihexilfosfina (0,243 g, 0,867 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción, que se calentó en un DrySyn® precalentado a 100 °C, en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. A continuación ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13,0 mmol), diacetato de paladio (0,093 g, 0,414 mmol) y trihexilfosfina (0,243 g, 0,867 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 2 horas. A continuación ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13,0 mmol), diacetato de paladio (0,093 g, 0,414 mmol) y trihexilfosfina (0,243 g, 0,867 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 2 horas más. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con EtOAc (40,0 ml) y agua (40,0 ml) y se filtró sobre un lecho de arbolcel® bajo una corriente de nitrógeno. La fase orgánica se separó y se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico (10 %, 3 x 25,0 ml), seguido por una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 M, 3 x 20,0 ml). La fase orgánica se descartó y la fase acuosa se basificó de nuevo mediante adición cuidadosa de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100,0 ml). La mezcla se extrajo con TBME (3 x 20,0 ml). La combinación de extractos orgánicos se lavó una vez más con una solución acuosa de ácido cítrico (10 %, 25,0 ml). La fase orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (2,45 g, 16,02 mmol, 62 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 0,94 -1,01 (m, 4H), 2,40-2,48 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,78-7,81 (m, 1H), 8,33-8,34 (m, 1H).
CLEM Tr = 2,27 minutos EM m/z 154 [MH]⁺

Preparación 413-Cloro-2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

25 Un matraz de fondo redondo se cargó con 3-cloro-2-ciclopropilpiridina (Preparación 40, 0,475 g, 3,092 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,980 g, 3,859 mmol) y 4,4-di-*tert*-butil-2,2-dipiridilo (0,025 g, 0,093 mmol) en hexano (10 ml). La mezcla de reacción se sometió a 6 ciclos de vacío y atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Di- μ -metanolatodiriidio(Ir-Ir)-cicloocta-1,5-dieno (1:2) (0,063 g, 0,093 mmol) se añadió a continuación y la reacción se agitó durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título como un aceite viscoso de color rojo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

Preparación 425-Cloro-6-ciclopropilpiridin-3-ol

35 3-Cloro-2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Preparación 41, 3,092 mmol suponiendo un 100 % en la etapa anterior) se disolvió en acetona (10,0 ml) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. A continuación peroximonosulfato (2,55 g, 4,15 mmol) en agua (10,0 ml) se añadió gota a gota a la mezcla y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. A continuación, la reacción se diluyó en TBME (25,0 ml) y se lavó con salmuera (3 x 25,0 ml). La fase orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto

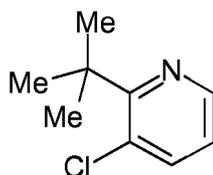
40

resultante bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 0 a 30 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,220 g, 1,28 mmol, 42 % en 2 etapas).
 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 0,81 -0,85 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H), 2,26-2,32 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,94-7,95 (d, 1H), 10,05 (s, 1H).

5 CLEM Tr = 1,85 minutos EM m/z 170 [MH]⁺

Preparación 43

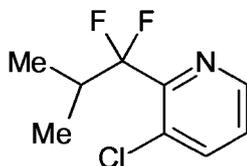
2-terc-Butil-3-cloropiridina



10 2,3-Dicloropiridina (1,0 g, 6,8 mmol) y yoduro de cobre (0,065 g, 0,341 mmol) se disolvió en THF (6 ml). La mezcla se desgasificó tres veces times y a continuación se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. A continuación *terc*-butil(cloro)magnesio en dietil éter (5,10 ml, 10,2 mmol) se añadió gota a gota en una atmósfera de nitrógeno manteniendo la temperatura a 0 °C con un baño de hielo. Tras completar la adición, se dejó calentar a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió lentamente salmuera añadido a la mezcla de reacción (20 ml) y el producto se extrajo con TBME (20 ml). La fase orgánica se secó a continuación con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 0 a 5 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (0,108 g, 0,6392 mmol).
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (s, 9H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 8,42-8,44 (m, 1H).
 CLEM Tr = 1,55 minutos EM m/z 170 [MH]⁺

Preparación 44

20 3-Cloro-2-(1,1-difluoro-2-metilpropil)piridina



25 N-Etil-N-(trifluoro-lambda~4~-sulfanil)etanamina (5,29 ml, 0,040 mol) se añadió gota a gota a una solución de 1-(3-cloropiridin-2-il)-2-metilpropan-1-ona (0,74 g, 0,4 mmol) en DCM (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 240 horas. Se añadió DCM a la mezcla de reacción (10 ml), seguido por una solución acuosa saturada de salmuera (3 ml) y agua (5 ml). La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 0 a 10 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón (0,803 g, 1,95 mmol).
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,06-1,07 (d, 6H), 2,74-2,90 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 1H), 8,50-8,53 (m, 1H).

Preparación 45

3-Cloro-2-(difluorometoxi)piridina



35 2-Hidroxipiridina (1,0 g, 7,7 mmol) se añadió lentamente a una suspensión de NaH (0,34 g, 8,5 mmol) en acetonitrilo seco en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Fluoruro de cesio (0,12 g, 0,77 mmol) se añadió a continuación seguido por la adición lenta de difluoro(fluorosulfonil)acetato de trimetilsililo (1,7 ml, 2,1 g, 8,5 mmol). La mezcla de reacción se inactivó con agua y la mayoría del disolvente se eliminó al vacío. El

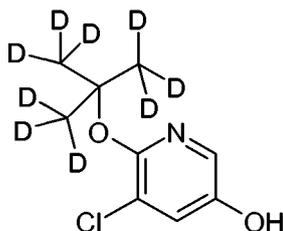
residuo se repartió entre agua y EtOAc. La combinación de extractos orgánicos se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (1,3 g).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,09 (d, 1H), 7,48 (t, 1 H), 7,78 (d, 1H), 8,10 (d, 1H).

5 CLEM Tr = 1,37 minutos EM m/z 180 [MH]⁺

Preparación 46

6-d9-*tert*-Butoxi-5-cloropiridin-3-ol



10 Solución de peróxido de hidrógeno (30 %, 0,462 ml, 4,52 mmol) se añadió en cinco partes a una solución de 2-*tert*-d9-butoxi-3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Preparación 76, 1,21 g, 3,773 mmol) en Me-OH/H₂O (30 ml: 10 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se ha añadido una solución acuosa de tiosulfato de sodio (0,1 M, 20 ml), a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó con sulfato de magnesio y se evaporó al vacío para dar el material en bruto como un aceite de color amarillo. El material

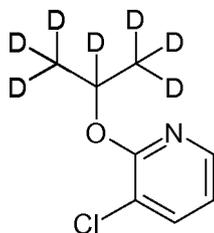
15 bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 0 a 60 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un sólido cerúleo de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,73 (s, OH), 7,24 (d, 1H), 7,69 (d, 1H).

CLEM Tr = 1,27 minutos EM m/z 209 [M-H]⁻

Preparación 47

20 3-cloro-2-d7-isopropoxipiridina



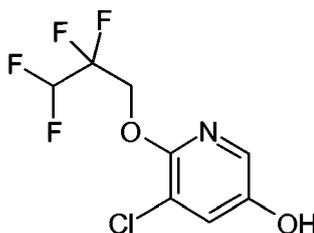
25 Una solución de alcohol d⁸-isopropílico (4,71 ml, 61,5 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió durante 1 minuto a la suspensión de NaH (60% en aceite mineral) (2,46 g, 61,5 mmol) en THF anhidro (50 ml). Transcurridos 10 minutos, una solución de 2-fluoro-3-cloropiridina (5,05 g, 38,4 mmol) en THF (10 ml) se añadió durante 5 minutos a 5 °C (baño de hielo). A continuación, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se diluyó con THF (20 ml), se enfrió a 5 °C (baño de hielo) y se inactivó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml). Se añadió salmuera para ayudar en la separación. El combinado de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para dar un aceite bruto que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 0 a 30 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (5,37 g).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,78-6,81 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 8,03-8,04 (m, 1H).

CLEM Tr = 1,41 minutos. No se observó el ion molecular.

Preparación 48

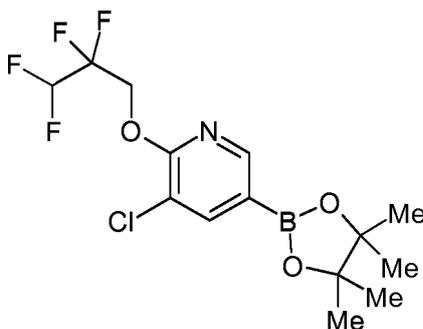
5-Cloro-6-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridin-3-ol



- Una solución de peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30 %, 30,2 ml, 0,26 mol) se añadió a una solución de 3-Cloro-2-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Preparación 49, 81,0 g, 0,22 mol) en metanol (500 ml) a 0 °C y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio (10 %, 100 ml) y el metanol se eliminó al vacío. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color amarillo, que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un aceite viscoso transparente (46,7 g, 82 %).
- 5
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,60 (t, 2H), 5,60 (a, 1 H), 5,95-6,20 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,70 (s, 1H).
CLEM Tr = 2,43 minutos EM m/z 257 [MH]⁺

Preparación 49

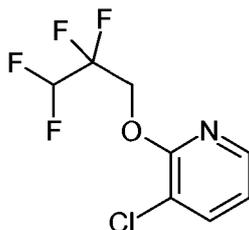
3-Cloro-2-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



- 15 Un matraz de 3 bocas se cargó con 3-cloro-2-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridina (Preparación 50, 71,0g, 0,3 mol) y heptano (350 ml). La mezcla se sometió a tres ciclos de vacío y atmósfera de nitrógeno. Bispinacolatodiboro (74,0 g, 0,3 mol) y di-*tert*-butil dipiridilo (4,70 g, 17,5 mmol) se añadieron a continuación y la mezcla se volvió a desgasificar y se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno. A continuación se añadió di- μ -metanolatodiiiridio(Ir-Ir)-cicloocta-1,5-dieno (1:2) (6,00 g, 9,05 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C y se añadió MeOH (70 ml) gota a gota, a continuación se concentró al vacío y la mezcla resultante se repartió entre EtOAc (500 ml) y agua (300 ml). Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite de color marrón. Este aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 0 a 10 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un aceite transparente (81 g, 75 %).
- 20
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (s, 12H), 4,82 (t, 2H), 5,95-6,23 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).
EM m/z 370 [M]⁺

Preparación 50

3-Cloro-2-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)piridina



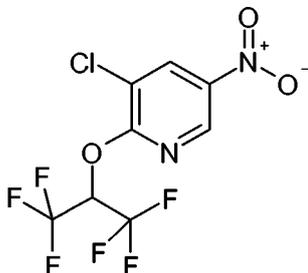
- 30 Se añadió 2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-ol (60,0 g, 0,45 mol) a una suspensión de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 15,20 g, 0,63 mol) en THF anhidro (450 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, a continuación se agitó durante 1 hora. 2,3-dicloropiridina (45,0 g, 0,30 moles) se añadió a lo anterior y la reacción se

ES 2 526 981 T3

calentó a un suave reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (71 g, 96 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,75 (t, 2H), 5,95-6,2 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,12 (m, 1H).

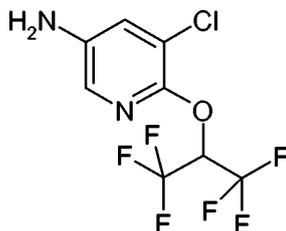
5 CLEM Tr = 3,07 minutos EM m/z No se ha observado el ion molecular.

Preparación 513-Cloro-2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)-5-nitropiridina

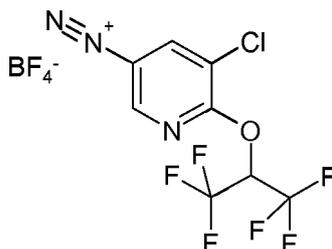
- 5 Se añadió 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (1,74 g, 10,35 mmol) a una suspensión de hidruro de sodio en aceite mineral (60 %, 450 mg, 11,25 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C y durante 15 min. La suspensión resultante se agitó durante 30 minutos y se añadió 2,3-dicloro-5-nitropiridina (1,50 g, 7,77 mmol) por partes. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a continuación se concentró al vacío. El producto bruto resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir el compuesto del título
- 10 como un sólido de color rosa (2,55 g, 100 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,48 (m, 1H), 8,58 (m, 1H), 9,00 (m, 1H).
 RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -73,0
 CLEM Tr = 3,48 minutos EM No se ha observado el ion molecular.

Preparación 52

- 15 5-Cloro-6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)piridin-3-amina



- 20 Se suspendieron 3-cloro-2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)-5-nitropiridina (Preparación 51, 2,55 g, 7,9 mmol), cloruro de amonio (2,50 g, 46,7 mmol) y polvo de hierro (1,70 g, 30,4 mmol) en una mezcla de etanol (10 ml) y agua (3 ml). La suspensión se calentó durante 3 horas a temperatura de reflujo y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 25 ml). La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 50 % de dietil éter en heptano para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (2,0 g, 87 %).
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,60 (s, 2H), 6,30 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,50 (m, 1H).
 RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -73,5
 CLEM Tr = 3,24 minutos EM m/z 295 [MH]⁺

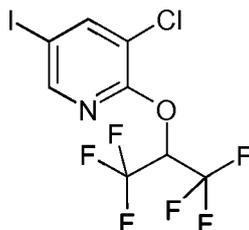
Preparación 53Tetrafluoroborato de 5-cloro-6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)piridina-3-diazonio

Una solución acuosa de ácido tetrafluorobórico (48 % en peso, 1,86 ml, 14,2 mmol) se añadió a una solución de 5-cloro-6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)piridin-3-amina (Preparación 52, 2,0 g, 6,79 mmol) en etanol (3 ml) a -5 °C. Nitrito de isopentilo (960 µl, 7.0 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a 30 minutos a -5 °C. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con etanol frío y dietil éter para dar el compuesto del título como un sólido de color rosa (728 mg, 27 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ 7,30 (m, 1H), 9,20 (m, 1H), 9,50 (m, 1H).

Preparación 54

3-Cloro-2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)-5-yodopiridina

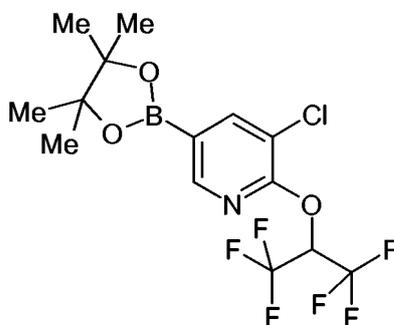


10 Se añadió yoduro potásico (421 mg, 2,53 mmol) a una solución de tetrafluoroborato de 5-cloro-6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)piridina-3-diazonium (Preparación 53, 200 mg, 0,51 mmol) en acetona (10 ml). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo en bruto resultante se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. La combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El material bruto resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10 % de dietil éter en heptano para dar el compuesto del título como un aceite de color naranja.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,30 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,19 (m, 1H).
CLEM Tr = 3,84 minutos No se ha observado el ion molecular.

Preparación 55

20 3-Cloro-2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina



25 Se suspendieron 3-cloro-2-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)-5-yodopiridina (Preparación 54, 300 mg, 0,74 mmol), 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (27 mg, 0,07 mmol), bis(pinacolato)diboro (225 mg, 0,89 mmol), y acetato potásico (218 mg, 2,22 mmol) en dioxano (10 ml) y se duró durante 30 minutos con nitrógeno y a continuación se calentó durante 18 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se cargó de nuevo con 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (27 mg, 0,07 mmol), bis(pinacolato)diboro (225 mg, 0,89 mmol) y acetato potásico (218 mg, 2,22 mmol) y se calentó durante otras 18 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de arbolcel. La almohadilla se lavó con EtOAc y MTBE. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón oscuro, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

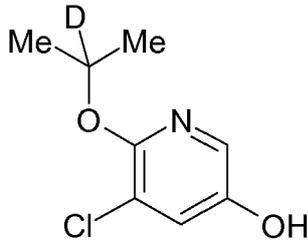
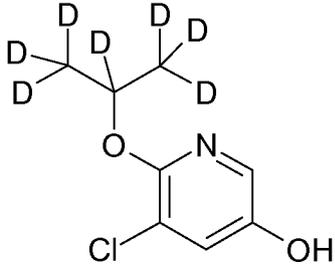
30 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 8, usando el correspondiente ácido borónico o éster de ácido borónico.

Prep	Nombre	Datos
56	5-Cloro-6-metoxipiridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 3,96 (s, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,70 (d, 1H). CLEM Tr = 1,00 min EM m/z 160 [MH] ⁺ , 158 [M-H] ⁻
57	5-Cloro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi) piridin-3-ol	CLEM Tr = 2,61 min. EM m/z 228 [MH] ⁺

(continuación)

Prep	Nombre	Datos
58	5-Cloro-6-((1-metilciclopropil) metoxi)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 0,40 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,20 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 4,80 (a, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H). CLEM Tr = 3,07 min. EM m/z 212[M-H] ⁺
59	5-Cloro-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 0,30 (m, 2H), 0,55 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,85 (a, 1H) 7,30 (s, 1H), 7,60 (s, 1H). CLEM Tr = 2,86 min. EM m/z 200 [MH] ⁺
60	5-Cloro-6-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,80 (t, 2H), 5,20 (a, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H). CLEM Tr = 2,60 min. EM m/z 278 [MH] ⁺

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 42, usando el correspondiente éster de ácido borónico.

Prep	Nombre	Datos
61	5-Cloro-6-(trifluorometil)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 7,48 -7,49 (d, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H), 11,42 (s, 1H). CLEM Tr = 1,10 min. EM m/z 198 [MH] ⁺
62	6- <i>tert</i> -Butil-5-cloropiridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1,37 (s, 9H), (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 10,13 (s, 1H). CLEM Tr = 1,29 min. EM m/z 186 [MH] ⁺
63	5-Cloro-6-(1,1-difluoro-2-metil propil)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 0,96 -0,97 (d, 6H), 2,69-2,84 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 10,99 (s, 1H). CLEM Tr = 1,41 min. EM m/z 222 [MH] ⁺
64	5-Cloro-6-(difluorometoxi)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,32 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,73 (d, 1H). CLEM Tr = 1,30 min. EM m/z 196 [MH] ⁺
65	5-Cloro-6-d ₁ -isopropoxipiridin-3-ol	 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (s, 6H), 7,28 (d, 1H), 7,69 (d, 1H). CLEM Tr = 1,24 min. EM m/z 187 [M-H] ⁻
66	5-Cloro-6-d ₇ -isopropoxipiridin-3-ol	 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 4,77 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,68-7,69 (d, 1H). CLEM Tr = 1,19 min. EM m/z 193 [M-H] ⁻

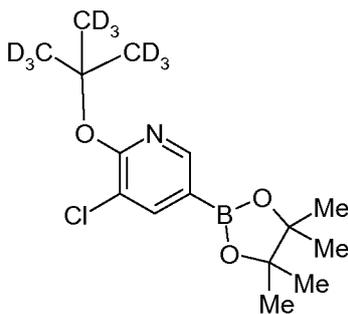
5

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 46, usando el correspondiente éster de ácido borónico.

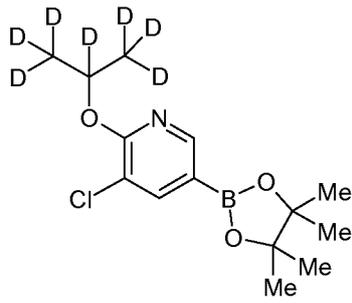
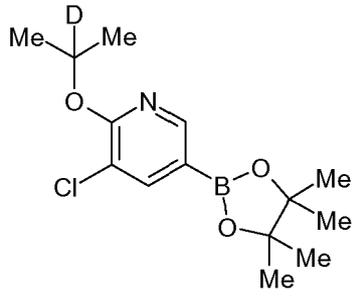
Prep	Nombre	Datos
67	5-Cloro-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 2,7 (m, 2H), 4,5 (t, 2H), 5,24 (a, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,7 (s, 1H). CLEM Tr = 2,11 min. EM m/z 242 [MH] ⁺
68	6- <i>tert</i> -Butoxi-5-cloropiridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,60 (s, 9H), 6,9 (a, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,65 (s, 1H). CLEM Tr = 2,64 min. No se ha observado el ion molecular.
69	5-Cloro-6-(2-fluoro-2-metilpropoxi)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,45 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 4,30 (d, 2H), 4,95 (a, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H). CLEM Tr = 2,81 min. EM m/z 220 [MH] ⁺
70	5-Cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz CDCl ₃): δ 1,4 (d, 3H), 5,1 (a, 1H), 5,6 (m, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,65 (s, 1H). CLEM Tr = 2,61 min. EM m/z 240 [M-H] ⁻
71	5-Cloro-6-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-iloxi)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 6,95 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,75 (s, 1H). CLEM Tr = 3,06 min. EM m/z 294 [M-H] ⁻

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 33, usando la correspondiente piridina.

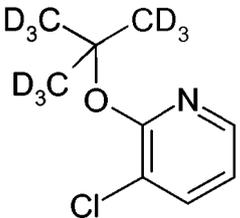
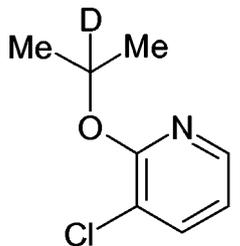
Prep	Nombre	Datos
72	3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)piridina	La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se llevó a la siguiente etapa sin purificación.
73	2- <i>tert</i> -Butil-3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1,29 (s, 12H), 1,43 (s, 9H), 7,85-7,86 (d, 1H), 8,58 (d, 1H). CLEM Tr = 1,13 min. No se ha observado el ion molecular.
74	3-Cloro-2-(1,1-difluoro-2-metilpropil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	La mezcla de reacción se evaporó a sequedad y se llevó a la siguiente etapa sin purificación.
75	3-Cloro-2-(difluorometoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	CLEM Tr = 1,82 min. EM m/z 305 [M H] ⁺
76	2-d ₉ - <i>tert</i> -Butoxi-3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,32 (s, 12H), 7,92 (d, 1H), 8,36 (d, 1H). CLEM Tr = 2,00 min. No se ha observado el ion molecular.



(continuación)

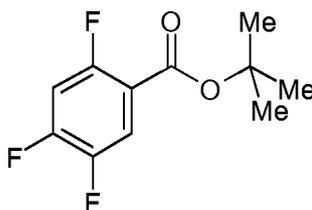
Prep	Nombre	Datos
77	3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 1,3 (s, 12H), 2,7 (m, 2H), 4,7 (m, 2H), 8,0 (s, 1H), 8,4 (s, 1H). CLEM = 4,03 min. EM m/z 352 [MH] ⁺
78	3-Cloro-2-d7-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,34 (s, 12H), 7,95-7,96 (d, 1H), 8,38 (d, 1H). CLEM Tr = 1,81 min. EM m/z 305 [MH] ⁺
79	3-Cloro-2-d1-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	 RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,34 (s, 12H), 1,39 (s, 6H), 7,95-7,96 (d, 1H), 8,38 (d, 1H). CLEM Tr = 1,83 min. No se ha observado el ion molecular.
80	3-Cloro-2-((1-metilciclopropil)metoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,42 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,39-1,24 (m, 15H), 4,22 (s, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,35 (d, 1H).
81	2- <i>terc</i> -Butoxi-3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,25 (s, 12H), 1,60 (s, 9H), 7,80 (s, 1H), 8,4 (s, 1H).
82	3-Cloro-2-(ciclopropilmetoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 0,41-0,38 (m, 2H), 0,64-0,59 (m, 2H), 1,38-1,24 (m, 13H), 4,27 (d, 2H), 7,97 (d, 1H), 8,37 (d, 1H).
83	3-Cloro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,30 (s, 12H), 4,85 (t, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,30 (s, 1H).
84	3-Cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,35 (s, 12H), 1,50 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,40 (s, 1H). EM m/z 330 [MH] ⁺
85	3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,4 (s, 12H), 1,5 (d, 3H), 5,8 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 8,4 (s, 1H). CLEM Tr = 2,80 min. No se ha observado el ion molecular.
86	3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,35 (s, 12H), 4,86 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,38 (d, 1H).

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación 32 anterior, usando la correspondiente piridina y precursores alcohólicos.

Prep	Nombre	Datos
87	2-d9- <i>tert</i> -Butoxi-3-cloropiridina 	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 6,72 -6,80 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 1H), 8,00 (m, 1H). CLEM Tr = 1,49 min.
88	3-Cloro-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 2,7 (m, 2H), 4,6 (t, 2H), 6,9 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 8,0 (s, 1H).
89	3-Cloro-2-d1-isopropoxipiridina 	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,39 (s, 6H), 6,78-6,81 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 8,02-8,04 (m, 1H). CLEM Tr = 1,44 min. EM m/z 173 [MH] ⁺
90	3-Cloro-2-((1-metilciclopropil) metoxi)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 0,43 (m, 2H), 0,60 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 4,17 (s, 2H), 6,82 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,01 (m, 1H). CLEM Tr = 1,75 min. No se ha observado el ion molecular.
91	3-Cloro-2-(ciclopropilmetoxi) piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 0,03-0,01 (m, 2H), 0,26-0,21 (m, 2H), 0,96 (m, 1H), 3,85 (d, 2H), 6,44 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,64 (m, 1H). CLEM Tr= 1,64 min. EM m/z 184 [MH] ⁺
92	2- <i>tert</i> -Butoxi-3-cloropiridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,6 (s, 9H), 6,80 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,0 (s, 1H). CLEM Tr = 2,01 min. EM m/z 186 [MH] ⁺
93	3-Cloro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi) piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 4,95 (t, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 8,05 (d, 1H). CLEM Tr = 3,51 min. No se ha observado el ion molecular.
94	3-Cloro-2-(2-fluoro-2-metilpropoxi)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 1,50 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 4,40 (d, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,00 (d, 1H). CLEM Tr = 3,20 min. EM m/z 204 [MH] ⁺
95	3-Cloro-2-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,6 (d, 3H), 5,8 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 8,0 (m, 1H). CLEM Tr = 3,69 min. No se ha observado el ion molecular.

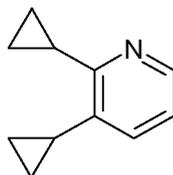
(continuación)

Prep	Nombre	Datos
96	3-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 4,83 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 8,05 (m, 1H). CLEM Tr = 3,21 min. No se ha observado el ion molecular.

Preparación 972,4,5-Trifluorobenzoato de terc-butilo

5 Ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (10,0 g, 56,8 mmol) se disolvió en *tert*-butanol (280 ml). Dicarbonato de di-*tert*-butilo (24,8 g, 114 mmol) se añadió en porciones seguido por DMAP (0,694 g, 5,68 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió EtOAc (400 ml) y la mezcla se lavó con una solución acuosa de HCl (1,0 M, 2 x 50 ml), a continuación una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (2 x 50 ml), y finalmente con salmuera (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (12,31 g, 93 %):

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,58 (s, 9H), 6,93-6,99 (m, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H).

Preparación 982,3-Diciclopropilpiridina

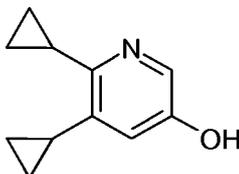
15 3-Cloro-2-bromopiridina (5,0 g, 26,0 mmol) y fosfato de potasio tribásico (19,3 g, 90,9 mmol) se suspendieron en THF (40 ml) y agua (2 ml). La mezcla de reacción se sonicó durante 10 minutos, y a continuación ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13,0 mmol), acetato de paladio (0,093 g, 0,414 mmol) y trihexilfosfina (0,243 g, 0,867 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción, que a continuación se colocó en un baño de DrySyn® precalentado a 100 °C. A continuación la mezcla de reacción se dejó agitar bajo atmósfera de nitrógeno durante dos horas. Se añadió más cantidad con ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13,0 mmol), acetato de paladio (0,093 g, 0,414 moles) y trihexilfosfina (0,243 g, 0,867 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción que se agitó durante dos horas más. Se añadió más cantidad con ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13,0 mmol), acetato de paladio (0,093 g, 0,414 mmol) y trihexilfosfina (0,243 g, 0,867 mmol) se añadieron de nuevo a la mezcla de reacción que se agitó durante dos horas más. La mezcla se dejó agitar a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml) y se filtró sobre un lecho de arbocel® bajo una corriente de nitrógeno. La fase orgánica se separó a continuación y se lavó tres veces con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (25 ml). La fase orgánica se descartó y la fase acuosa se devolvió a pH básico mediante adición cuidadosa de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). El producto se extrajo tres veces con *tert*-butil metil éter (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, y se secaron a continuación con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El compuesto del título se aisló como un aceite de color naranja (0,66 g, 16 %):

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,60-0,64 (m, 2H), 0,88-0,96 (m, 6H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,45-2,52 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 8,17 (d, 1H)

25 CLEM Tr = 0,74 minutos EM m/z 160 [MH]⁺

30

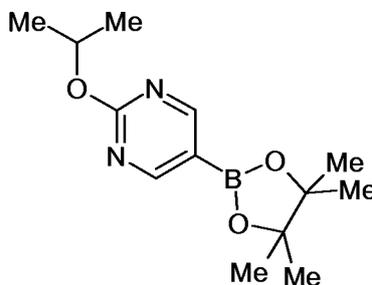
35

Preparación 995,6-Diciclopropilpiridin-3-ol

5 Un matraz de fondo redondo se cargó con el compuesto procedente de la Preparación 98 (0,660 g; 4,15 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,3 g, 5,1 mmol) y 4,4-di-*tert*-butil-2,2-dipiridilo (0,033 g; 0,12 mmol) en heptano (10 ml). La mezcla de reacción se sometió a 3 ciclos de vacío y atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Di- μ -metanolatodiridio(Ir-Ir) -cicloocta-1,5-dieno (1:2) (0,084 g, 0.12 mmol) se añadió a continuación y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar un aceite viscoso de color rojo. El material bruto se disolvió en acetona (10 ml) y se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo. Oxona (3,40 g, 5,53 mmol) en agua (10 ml) se añadió gota a gota a continuación a la mezcla, que se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La reacción se diluyó a continuación en *tert*-butil metil éter (25 ml) y se lavó tres veces con una solución acuosa saturada de salmuera (25 ml). La fase orgánica se descartó y la fase acuosa se devolvió a pH básico mediante adición cuidadosa de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 ml). El producto se extrajo tres veces con *tert*-butil metil éter (20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto resultante bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (cartucho ISCO® de 12 g) eluyendo con de 0 a 50 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,21 g, 29 %):

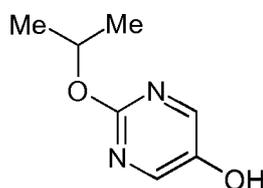
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,55-0,59 (m, 2H), 0,80 (d, 4H), 0,90-0,95 (m, 2H), 2,03-2,08 (m, 1H), 2,29-2,35 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,74-7,75 (m, 1H), 9,35 (s, 1 H)

15 CLEM Tr = 0,91 minutos EM m/z 176 [MH]⁺

Preparación 1002-Isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina

25 5-Bromo-2-isopropoxipirimidina (171 g, 787,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (290 g, 1,14 mol), acetato potásico (237 g, 2,36 mol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfina)ferroceno paladio (9,10 g, 12,44 mmol) se mezclaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente en dioxano (1 l). La mezcla se calentó a 95 °C durante 30 minutos y a continuación a 105 °C hasta que la reacción se completó. La solución se diluyó con agua (1 l) y diclorometano (2 l) y se filtró a través de celite. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (1 l), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para obtener un aceite. El aceite se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con de 0 a 5 % de EtOAc en heptano para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (162 g, 54 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,32 (m, 18H), 5,22-5,28 (m, 1H), 8,70 (s, 2H).
No se observó el ion molecular.

Preparación 1012-Isopropoxipirimidin-5-ol

35

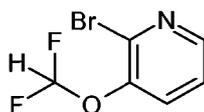
Una solución acuosa (5 ml) de peroximonosulfato de potasio (1,40 g, 2,27 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina (Preparación 100, 500 mg, 1,89 mmol) en acetona (5 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se filtró, el filtrado se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (1 x 20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 20 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite resultante se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con de 0 a 5 % de MeOH (con una solución acuosa de amoníaco al 10 %) en diclorometano para obtener un sólido. El sólido se suspendió en dietil éter y se evaporó para obtener el compuesto del título como un sólido de color blanco (100 mg, 34 %):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (d, 6H), 1,97 (s a, 1 H), 5,14-5,31 (m, 1H), 8,20 (s, 2H).

CLEM Tr = 10 minutos. Ms m/z 153 [M-H]⁻

Preparación 102

2-Bromo-3-difluorometoxipiridina



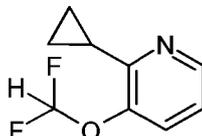
A una solución de 2-bromo-3-piridinol (1,26 g, 7,23 mmol) en DMF (35 ml) y agua (5 ml) se añadió clorodifluoroacetato de sodio (2,93 g, 18,1 mmol) seguido de carbonato de cesio (4,71 g, 14,5 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante 36 horas antes de repartir entre EtOAc y agua. Se recogió la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano 1:3 para dar el compuesto del título con un aceite incoloro (570 mg, 35 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,15-7,55 (t, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,25 (m, 1H).

CLEM Tr = 1,91 minutos EM m/z 226 [M⁷⁹BrH]⁺

Preparación 103

2-Ciclopropil-3-(difluorometoxi)piridina



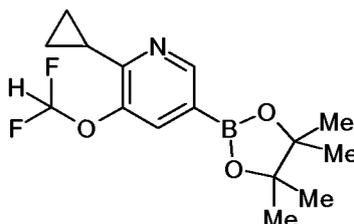
Se añadió ácido ciclopropilborónico (383 mg, 4,5 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1,89 g, 8,9 mmol) a una solución de 2-bromo-3-difluorometoxipiridina (Preparación 102, 570 mg, 2,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se desgasificó completamente haciendo burbujear nitrógeno a través de la mezcla. Transcurridos 30 minutos, la reacción se calentó 95 °C y se añadió triciclohexosifina (84 mg, 0,30 mmol) seguido por acetato de paladio (32 mg, 0,14 mmol). La reacción se agitó a 95 °C durante 18 horas y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de arbolcel, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó a continuación usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano 1:5 para dar el compuesto del título con un aceite incoloro (273 mg, 58 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 7,05-7,42 (t 1 H) 7,15 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 8,25 (m, 1H).

CLEM Tr = 2,09 minutos EM m/z 186 [MH]⁺

Preparación 104

2-Ciclopropil-3-difluorometoxi-5-(4,4,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

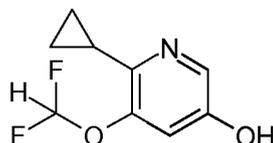


Bis(pinacolato)diboro (444 mg, 1,8 mmol) se añadió a una solución de 2-ciclopropil-3-(difluorometoxi)piridina (270 mg, 1,5 mmol) en dioxano (5 ml). La solución se desgasificó haciendo burbujear N₂ a través de la mezcla durante 30 minutos. La solución se calentó a continuación a 90 °C, y se añadieron 4,4-di-*terc*-butil-2,2-dipiridilo (4 mg, 0,015 mmol) y dímero ciclooctadieno(dimetoxi) iridio(I) (10 mg, 0,015 mmol). El matraz se desgasificó con N₂ (x3), y se dejó

a 90 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió y a continuación se inactivó mediante adición lenta de metanol (20 ml) y se concentró a sequedad para dar el compuesto del título como un aceite de color marrón rojizo (454 mg). Este se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. CLEM Tr = 1,55 minutos EM m/z 230 [MH]⁺

Preparación 105

5 6-Ciclopropil-5-(difluorometoxi)piridin-3-ol



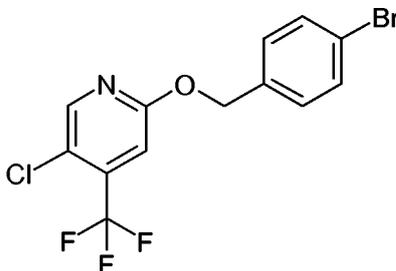
Se añadió metanol (5 ml) al producto bruto 2-ciclopropil-3-difluorometoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (Preparación 103, 450 mg, 1,5 mmol) y la solución resultante se enfrió a 0 °C con agitación. Solución de peróxido de hidrógeno (35 % en agua, 0,70 ml) se añadió durante 20 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a continuación hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La reacción se inactivó mediante adición de una solución acuosa de tiosulfato de sodio 1 M (10 ml), y se agitó rápidamente durante 15 h a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó al vacío, y se añadió salmuera (50 ml). El residuo se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la combinación de extractos orgánicos se secó con sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío dejando un aceite de color marrón. El aceite se purificó usando cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano 1:1 para proporcionar el compuesto del título con un sólido de color blanco (168 mg, rendimiento del 58 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,80 (m, 4H), 2,10-2,20 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,00-7,40 (t 1 H), 7,85 (m, 1H), 10,00 (a.s., 1 H).

15 CLEM Tr = 1,68 minutos EM m/z 202 [MH]⁺

20 Preparación 106

2-(4-Bromobenciloxi)-5-cloro-4-(trifluorometil)piridina

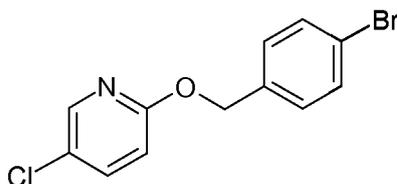


A una solución de bromuro de 4-bromobencilo (0,43 g, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en peso en aceite; 138 mg, 3,45 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación 2,5-dicloro-4-trifluorometilpiridina (0,5 g, 2,3 mmol) se añadió en una porción y la reacción se calentó a temperatura de reflujo durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título bruto (0,61 g, 71 %). Este material se usó sin purificación adicional.

25 RMN ¹H (400 MHz, MeOD₄): δ 5,25 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 8,12 (s, 1H).

30 Preparación 107

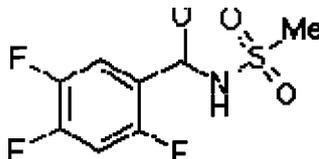
2-(4-Bromobenciloxi)-5-cloropiridina



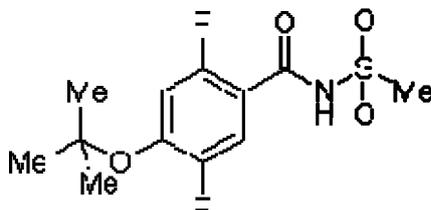
A una solución de bromuro de 4-bromobencilo (1,26 g, 6,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en peso en aceite; 0,40 g, 10 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, a continuación 2,5-dicloro piridina (1 g, 6,7 mmol) se añadió en una porción y la mezcla de reacción se

35

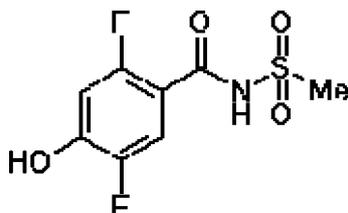
calentó a temperatura de reflujo durante la noche. TLC La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo (40 ml) y agua fría (10 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título bruto (1,54 g, 76 %). Este material se usó sin purificación adicional.
RMN ¹H (400 MHz, MeOD₄): δ 5,15 (s, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,38 (m, 1H), 8,05 (s, 2H).

5 Preparación 1082,4,5-Trifluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

10 Ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (3,00 g, 17,0 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (8,9 ml, 6,6 g, 51,1 mmol), 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido, solución al 50 % en EtOAc/DMF (12,7 ml, 13,6 g, 42,6 mmol) y metanosulfonamida (3,24 g, 34,1 mmol) se suspendieron en THF (40 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a temperatura de reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua (pH = 4). La mezcla se acidificó hasta pH = 2 con una solución acuosa de hidrogenosulfato de potasio (0,5 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (1 x 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para proporcionar el sólido en bruto. El sólido en bruto se trituró con
15 hexano para obtener el compuesto del título como un sólido cristalino de color crema (3,08 g, 72 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,45 (s, 3H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,97-8,02 (m, 1H), 8,74 (a, 1 H). RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃): δ -112,4, -121,9, -138,5.

Preparación 1094-terc-Butoxi-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

20 *tert*-Butóxido de potasio (1,46 g, 13,0 mmol) se añadió a una solución de 2,4,5-trifluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 108, 1,5 g, 5,924 mmol) en DMSO (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, *tert*-butóxido de potasio (140 mg, 1.3 mmol) se añadió adicionalmente y se agitó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y una solución acuosa de ácido cítrico al 10 %. El pH de la fase acuosa era ácido. La fase orgánica se lavó con una cantidad adicional de solución acuosa de ácido cítrico al 10 %, a continuación se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color crema (1,76 g, 100 %).
25

Preparación 1102,5-Difluoro-4-hidroxi-N-(metilsulfonyl)benzamida

30 Una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 30 ml) se añadió a 4-*tert*-butoxi-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 109, 1,76 g, 5,73 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se sometió repetidas veces a destilación azeótropa para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (1.49 g, 100 %).
35

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,25 (s, 3H), 6,60 - 6,68 (m, 1H), 7,45 - 7,55 (m, 1H), 9,80 - 9,95 (a, 1 H), 10,50-10,65 (a, 1 H)
 CLEM Tr = 0,72 minutos. EM m/z 250 [M-H] $^-$, 252 [MH] $^+$

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

Construcción y mantenimiento de la línea celular

10 Células de riñón de embrión humano (HEK) se transfectaron con una construcción de hSCN9A usando el reactivo lipofectamina (Invitrogen), usando técnicas convencionales. Las células que expresaban las construcciones hSCN9A se identificaron por su resistencia a G-418 (400 $\mu\text{g/ml}$). Se cribaron los clones por su expresión usando la técnica de pinzamiento de voltaje para células completas.

Cultivo celular

15 Células HEK transfectadas de forma estable con hSCN9A se mantuvieron en medio DMEM suplementado con suero de feto de ternera al 10 % inactivado térmicamente y 400 $\mu\text{g/ml}$ de G-418 en una incubadora a 37 °C con una atmósfera humidificada de CO_2 al 10 %. Para HTS, las células se recogieron de los matraces mediante tripsinización y se volvieron a sembrar en una placa adecuada multipocillos (habitualmente de 96 o 384 pocillos/placa) de forma que se consiga la confluencia en un plazo de 24 horas después de la siembra en placa. Para los estudios electrofisiológicos, las células se retiraron del matraz de cultivo mediante una corta tripsinización y se volvieron a sembrar a baja densidad en cubreobjetos de vidrio. Las células se utilizaron de forma típica en experimentos electrofisiológicos en un plazo de 24 a 72 horas después de la siembra en placa.

Registros electrofisiológicos

20 Los cubreobjetos que contenían células que expresaban hSCN9A se colocaron en un baño en la pletina de un microscopio invertido y se perfundieron (aproximadamente 1 ml/minuto) con una solución extracelular que tenía 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 rellenaron con una solución intracelular que tenía la siguiente composición: CsF 135 mM, CsCl 5 mM, MgCl_2 2 mM, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,3 con NaOH, y que tenía una resistencia de 1 a 2 megaohmios. La osmolaridad de las soluciones intracelular y extracelular fue de 300 mOsm/kg y 295 mOsm/kg, respectivamente. Todos los registros se realizaron a temperatura ambiente (22-24 °C) usando amplificadores AXOPATCH 200B y el programa informático PCLAMP (Axon Instruments, Burlingame, CA).

30 Las corrientes de hSCN9A en las células HEK se midieron usando la configuración de célula completa de la técnica *patch-clamp* (Hamill y col., 1981). La resistencia en serie no compensada era típicamente de 2 a 5 megaohmios y se consiguió de forma rutinaria una compensación de la resistencia en serie >85 %. Como resultado, los errores de tensión fueron de poca importancia y no se aplicó corrección. Los registros de corriente se adquirieron de 20 a 50 KHz y se filtraron de 5 a 10 KHz.

35 Las Células HEK transfectadas de forma estable con hSCN9A se visualizaron mediante óptica de contraste Hoffman y se colocaron frente a una matriz de tuberías de flujo que emitían soluciones extracelulares que contenían control o compuesto. Todos los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido para preparar soluciones madre 10 mM, que se diluyeron a continuación en solución extracelular para conseguir las concentraciones finales deseadas. Se descubrió que la concentración final de dimetilsulfóxido (dimetilsulfóxido <0,3 %) no tenía un efecto significativo sobre las corrientes de hSCN9A sodio. La dependencia de la tensión de la inactivación se determinó aplicando una serie de prepulsos despolarizantes (8 s de longitud en incrementos de 10 mV) procedentes de un potencial que se mantenía negativo. A continuación, la tensión pasaba súbitamente a 0 mV para evaluar la magnitud de la corriente de sodio. Las corrientes generadas a 0 mV se representaron gráficamente en función del potencial de prepulso para permitir una estimación de la tensión a la cual el 50 % de los canales se inactivaban (punto intermedio de inactivación o $V_{1/2}$). Los compuestos se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir los canales del sodio hSCN9A mediante la activación del canal con un paso de tensión de 20 ms hasta 0 mV después de un prepulso de condicionamiento de 8 segundos para determinar empíricamente $V_{1/2}$. El efecto del compuesto (% de inhibición) se determinó mediante la diferencia en la amplitud de la corriente antes y después de la aplicación de los compuestos de ensayo. Para facilitar la comparación, los valores "de CI_{50} estimados" (CIE_{50}) se calcularon a partir de datos electrofisiológicos de punto único mediante la siguiente ecuación, (concentración ensayada, μM) X (100-% inhibición/% inhibición). Los valores de inhibición <20 % y >80 % se excluyeron de los cálculos.

55 Los ensayos electrofisiológicos se realizaron con hardware PatchXpress 7000 y el programa informático asociado (Molecular Devices Corp). Todos los tampones y soluciones de ensayo fueron idénticos a los utilizados en los experimentos convencionales de pinzamiento de tensión para células completas descritos anteriormente. Las células hSCN9A crecieron como anteriormente hasta una confluencia de 50 %-80 % y se recogieron mediante tripsinización. Las células tripsinizadas se lavaron y se volvieron a suspender en tampón extracelular a una concentración de 1×10^6 células/ml. El líquido que permanecía dentro de la instalación del PatchXpress se utilizó para dispensar células y aplicar los compuestos de ensayo. La determinación de la tensión del punto intermedio de inactivación se realizó como se ha descrito para los registros convencionales de célula completa. A continuación, las células se sometieron a

pinzamiento de tensión en el punto V1/2 determinado empíricamente mediante un paso de tensión de 0 mV de 20 ms.

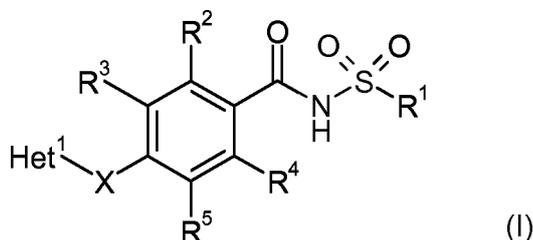
- 5 Los ensayos electrofisiológicos también se pueden llevar a cabo usando la plataforma electrofisiológica automatizada Quattro con estándar Lonworks (Molecular Devices Corp). Las soluciones intracelulares y extracelulares fueron como se ha descrito anteriormente. con los siguientes cambios, se añadieron 100 µg/ml de anfotericina a la solución intracelular para perforar la membrana y permitir acceso eléctrico a las células. Las células hSCN9A se hicieron crecer y se recogieron como para PatchXpress y las células se volvieron a suspender en solución extracelular a una concentración de 3-4 x 10⁶ células/ml. El líquido que permanecía dentro de la instalación del Quattro con estándar Lonworks se utilizó para dispensar células y aplicar los compuestos de ensayo. A continuación se aplicó un protocolo de tensión que incluía una etapa de tensión para inactivar completamente los canales del sodio, seguido por un periodo corto de recuperación hiperpolarizado para permitir la recuperación parcial de la inactivación de los canales del sodio no bloqueados, seguido por una etapa de ensayo con tensión despolarizada para evaluar la magnitud de la inhibición mediante el compuesto de ensayo. El efecto del compuesto se determinó en función de la diferencia en la amplitud de la corriente entre los barridos correspondientes al estado anterior a la adición del compuesto y al estado posterior a la adición del compuesto.
- 10
- 15 Los compuestos de los ejemplos se estudiaron en el ensayo anteriormente descrito usando la plataforma PatchXpress y se descubrió que tenía los valores de CIE₅₀ (µM) para Nav1.7 especificados en la tabla siguiente.

Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀
1	0,0139	15	0,0308	29	0,8376	43	0,0425	57	0,1526
2	0,2853	16	0,1500	30	<0,1	44	0,0258	58	6,8546
3	0,3235	17	0,1562	31	<0,1	45	0,0582	59	0,3561
4	2,5966	18	0,0806	32	0,0110	46	0,0180	60	>3
5	0,2809	19	0,7298	33	0,3801	47	4,3858	61	1,8404
6	3,5766	20	>3	34	0,0822	48	>3	62	3,4130
7	35,692 0	21	0,1610	35	0,0280	49	0,0097	63	6,6
8	>3	22	0,0092	36	0,0527	50	>3	64	>1
9	>1	23	NT	37	0,0091	51	6,2326		
10	8,4603	24	0,1405	38	0,0215	52	>3		
11	0,0392	25	0,0186	39	0,0399	53	>3		
12	0,8430	26	4,9769	40	NT	54	NT		
13	0,0814	27	0,042	41	0,0623	55	>1		
14	0,0668	28	7,4364	42	0,0518	56	6,7244		
NT = no ensayado.									

- 20 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 sustituyendo el gen SCN9A por el gen SCN5A. El resto de condiciones siguieron siendo iguales, incluyendo la misma línea celular y las condiciones para el crecimiento celular. Los valores estimados de la CI50 se determinaron en la activación intermedia de Nav1.5. Estos resultados se pueden comparar con el valor de CIE₅₀ del canal Nav1.7 para determinar la selectividad de un compuesto dado para Nav1.7 vs Nav1.5.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

- 5 X es -OCH₂- o -CH₂O-;
 Het¹ es (i) un heteroarilo de 9 o 10 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno; o (ii) un heteroarilo de 6, 9 o 10 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno cuyo heteroarilo está independientemente sustituido por de uno a tres sustituyentes seleccionado entre Y¹ e Y²;
 Y¹ e Y² son seleccionados independientemente entre F; Cl; CN; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido por
 10 cicloalquilo (C₃-C₈) o de uno a tres F; cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; NR⁷R⁸;
 alquiloxi (C₁-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres R⁹; cicloalquiloxi (C₃-C₈); fenilo, opcionalmente
 sustituido por de uno a tres R¹⁰; Het² y Het³, en el que cicloalquiloxi (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado
 con un anillo de fenilo o puede estar independientemente sustituido por de uno a tres R¹⁰;
 R¹ es alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por de uno a tres
 15 F;
 R², R³, R⁴ son independientemente H, F, Cl o -OCH₃;
 R⁵ es H, CN, F, Cl o R⁶;
 R⁶ es un grupo seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) y alquiloxi (C₁-C₆), en el que cada grupo está opcionalmente
 sustituido, según lo permitan las reglas de la valencia, por de uno a cinco F;
 20 R⁷ y R⁸ son independientemente H; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres R¹¹; cicloalquilo
 (C₃-C₈); o Het² con enlace C'; en el que cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado con un anillo
 de fenilo o puede estar independientemente sustituido por de uno a tres R¹⁰; o
 R⁷ y R⁸, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 7 a 9 miembros
 en forma de puente;
 25 R⁹ es F; alquiloxi (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; Het²; o fenilo ,
 opcionalmente sustituido por de uno a tres R⁶;
 R¹⁰ es F, Cl o R⁶;
 R¹¹ es F; alquiloxi (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; Het² con enlace C'; o
 fenilo , opcionalmente sustituido por de uno a tres R⁶;
 30 Het² es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 8 miembros que comprende uno o dos miembros del anillo
 seleccionados entre -NR¹²- y -O-, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido sobre un átomo
 de carbono del anillo por de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados entre F, alquilo (C₁-C₆),
 alquiloxi (C₁-C₄) alquileno (C₀-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₈);
 35 Het³ es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho
 heteroarilo opcionalmente sustituido por de uno a tres sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CN y R⁶; y
 R¹² es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), en el que alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₈) están opcionalmente
 sustituidos por de uno a tres F; o, cuando Het² está unido a N', está ausente.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X es -OCH₂-.

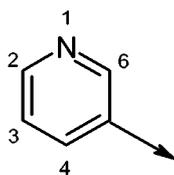
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X es -CH₂O-.

40 4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que Het¹ es un heteroarilo de 6 miembros que
 comprende uno o dos átomos de nitrógeno cuyo heteroarilo está independientemente sustituido por de uno a tres
 sustituyentes seleccionados entre Y¹ e Y².

45 5. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que Het¹ es un heteroarilo de 6 miembros que
 comprende uno o dos átomos de nitrógeno cuyo heteroarilo está independientemente sustituido por de uno o dos
 sustituyentes seleccionados entre Y¹ e Y².

6. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que Het¹ es piridilo independientemente
 sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados entre Y¹ e Y².

7. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que Het¹ es piridilo independientemente
 sustituido por uno o dos Y, y en el que dicho piridilo está orientado como se indica a continuación:



8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que dicho piridilo está 2-sustituido por Y^1 , 3-sustituido por Y^2 o, cuando está disustituido, 2-sustituido por Y^1 y 3-sustituido por Y^2 .
- 5 9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E8 en el que Y^1 es alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido por cicloalquilo (C_3-C_8) o de uno a tres F; cicloalquilo (C_3-C_8), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; alquiloxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; cicloalquiloxi (C_3-C_8); o Het².
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que Y^2 es F, Cl, CN, alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido por cicloalquilo (C_3-C_8) o de uno a tres F; cicloalquilo (C_3-C_8), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; alquiloxi (C_1-C_6), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; cicloalquiloxi (C_3-C_8); o Het².
11. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que R^1 es alquilo (C_1-C_4) o cicloalquilo (C_3-C_6), tal como metilo.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que R^2 , R^3 y R^4 son independientemente H, F o Cl.
- 15 13. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que R^5 es H; CN; F; Cl; alquilo (C_1-C_4), opcionalmente sustituido por de uno a tres F; o alquiloxi (C_1-C_4), opcionalmente sustituido por de uno a tres F.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en el que R^5 es H, CN, F, Cl, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , $-OCH_3$, $-OC_2H_5$ o $-OCF_3$.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en unión, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 25 17. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso como un medicamento.
18. Un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento del dolor.
19. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 en el que el dolor es dolor neuropático, nociceptivo o inflamatorio.