

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 526 982**

51 Int. Cl.:

C07C 311/51 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.07.2011 E 11748720 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2593428**

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

30 Prioridad:

11.05.2011 US 201161484838 P

12.07.2010 US 201061363371 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 2 526 982 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-Sulfonilbenzamidas como inhibidores de canales de sodio dependientes de voltaje

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

5 Los canales de sodio se encuentran en todas las células excitables, incluyendo miocitos de músculos y neuronas del sistema nervioso central y periférico. En las células neuronales, los canales de sodio son los principales responsables de generar la despolarización rápida del potencial de acción. De esta manera, los canales de sodio son esenciales para iniciar y propagar las señales eléctricas en el sistema nervioso. Por tanto es necesario que los canales de sodio funcionen de manera adecuada y apropiada para el funcionamiento normal de la neurona. Por consiguiente, se cree que la función aberrante de los canales de sodio es la causa subyacente de una diversidad de trastornos médicos (véase Hubner CA, Jentsch TJ, Hum. Mol. Genet., 11(20): 2435-45 (2002) para una revisión general de trastornos hereditarios de los canales de iones) 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)) miotonia (Cannon, SC, Kidney Int. 57(3): 772-9 (2000)), y dolor (Wood, JN y col., J. Neurobiol., 61(1): 55-71 (2004)).

15 Actualmente existen al menos nueve miembros conocidos de la familia de subunidades alfa de canales de sodio dependientes de voltaje (VGSC). Los nombres de esta familia incluyen SCN_x, SCN_{Ax} y Nav_{x.x}. La familia de VGSC se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias Nav_{1.x} (todas menos SCN_{6A}) y Nav_{2.x} (SCN_{6A}). La subfamilia Nav_{1.x} puede subdividirse funcionalmente en dos grupos, los que son sensibles al bloqueo por tetrodotoxina (TTX-sensibles o TTX-s) y los que son resistentes al bloqueo por tetrodotoxina (TTX-resistentes o TTX-r).

20 El VGSC Nav_{1.7} (PN1. SCN_{9A}) es sensible al bloqueo por tetrodotoxina y se expresa preferencialmente en neuronas sensoriales y simpáticas periféricas. Se ha clonado el gen SCN_{9A} de diversas especies, incluyendo el ser humano, rata y conejo y presenta una identidad de aminoácidos de ~ 90 % entre los genes de seres humanos y ratas (Toledo-Aral y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94(4): 1527-1532 (1997)).

25 Un creciente conjunto de pruebas sugiere que Nav_{1.7} puede desempeñar un papel clave en diversos estados de dolor, que incluye dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La delección del gen SCN_{9A} en neuronas nociceptivas de ratones conduce a una reducción de los umbrales del dolor mecánico y térmico y a la reducción o anulación de respuestas al dolor inflamatorio (Nassar y col., Proc Natl Acad Sci USA, 101(34): 12706-11 (2004)). Se ha demostrado que, en seres humanos, la proteína Nav_{1.7} se acumula en neuromas, particularmente en neuromas dolorosos (Kretschmer y col., Acta. Neurochir. (Wien), 144(8): 803-10 (2002)). Las mutaciones con ganancia de función de Nav_{1.7}, tanto familiares como esporádicas, se han asociado con la eritemalgia primaria, una enfermedad caracterizada por ardor e inflamación de las extremidades (Yang y col., J. Med. Genet., 41(3): 171-4 (2004)), y con el trastorno del dolor extremo paroxístico (Waxman, SG Neurology. 7;69(6): 505-7 (2007)). Coherente con esta observación se encuentra la descripción de que la lidocaína y la mexiletina, bloqueadores no selectivos del canal de sodio, pueden proporcionar alivio sintomático en casos de eritemalgia familiar (Legroux-Crepel y col., Ann. Dermatol Venereol., 130: 429-433) y la carbamazepina es eficaz en la reducción de la cantidad y la gravedad de ataques en PEPD (Fertleman y col, Neuron.; 52(5):767-74 (2006)). En el fenotipo de mutaciones con pérdida de función del gen SCN_{9A} se encuentra una prueba adicional de la función de Nav_{1.7} asociada al dolor. Cox y colegas (Nature, 444(7121): 894-8 (2006)) fueron los primeros en describir una asociación entre las mutaciones con pérdida de función del SNC_{9A} y la indiferencia al dolor congénita (CIP), un trastorno recesivo autosómico poco frecuente caracterizado por indiferencia o insensibilidad a estímulos del dolor. Posteriores estudios revelaron una cantidad de mutaciones diferentes que dan lugar a una pérdida de función del gen SCN_{9A} y al fenotipo CIP (Goldberg et al, Clin Genet.; 71(4): 311-9 (2007), Ahmad et al, Hum Mol Genet. 1;16(17): 2114-21 (2007)).

45 Por tanto, los inhibidores de Nav_{1.7} son potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, en particular dolor, incluyendo: dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático; dolor inflamatorio; dolor visceral; dolor nociceptivo incluyendo dolor postquirúrgico; y varios tipos de dolor que implican vísceras, tracto gastrointestinal, estructuras craneales, sistema musculoesquelético, columna vertebral, sistema urogenital, sistema cardiovascular y SNC, incluyendo dolor por cáncer, dolor de espalda y orofacial.

50 Son conocidos determinados inhibidores de los canales de sodio dependientes de voltaje útiles en el tratamiento de dolor. Así, el documento WO-A-2005/013914 divulga derivados de heteroarilamino sulfonilfenilo, el documento WO-A-2008/118758 arilsulfonamidas y el documento WO-A-2009/012242 N-tiazolil bencenosulfonamidas.

Sin embargo, existe una necesidad constante de proporcionar nuevos inhibidores de Nav_{1.7} que sean buenos candidatos a fármacos.

55 Preferentemente, los compuestos son moduladores selectivos del canal Nav_{1.7}. Es decir, los compuestos preferentes presentan una afinidad por el canal Nav_{1.7} sobre el resto de canales Nav. En particular, presentan una afinidad por el canal Nav_{1.7} que es superior a su afinidad por los canales Nav_{1.5}. Ventajosamente, los compuestos de la invención presentan escasa o ninguna afinidad por el canal Nav_{1.5}.

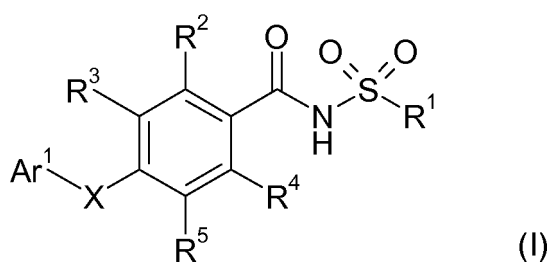
La selectividad por el canal Nav_{1.7} sobre el Nav_{1.5} puede conducir posiblemente a una o más mejoras en el perfil de

efectos secundarios. Sin pretender quedar limitados por la teoría, se cree que dicha selectividad reduce cualquier efecto secundario cardiovascular que pueda estar asociado con la afinidad por el canal Nav1.5. De preferencia, los compuestos demuestran una selectividad 10 veces, más preferentemente 30 veces, lo más preferentemente 100 veces, por el canal Nav1.7 cuando se compara con la selectividad por el canal Nav1.5 manteniendo al mismo tiempo una buena potencia por el canal Nav1.7.

Además, compuestos preferentes tendrán una o más de las siguientes propiedades: son bien absorbidos por el tracto gastrointestinal; son metabólicamente estables; tienen un buen perfil metabólico, en particular, con respecto a la toxicidad o carácter alérgico de cualquiera de los metabolitos formados; o poseen propiedades farmacocinéticas favorables al mismo tiempo que retienen su perfil de actividad como inhibidores del canal Nav1.7. Estos no serán tóxicos y demuestran pocos efectos secundarios. Los candidatos ideales a fármacos existen en forma física que es estable, no higroscópica y fácil de formular.

Los autores han encontrado ahora nuevos inhibidores de Nav1.7 sulfonamida.

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es $-OCH_2-$ o $-CH_2O-$;

Ar^1 es (i) naftilo; o (ii) naftilo o fenilo, cada uno de los cuales está sustituido de forma independiente con uno a tres Y;

Y es F; Cl; CN; alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C_3-C_8) o uno a tres F; cicloalquilo (C_3-C_8), opcionalmente sustituido con uno a tres F; NR^7R^8 ; alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R^9 ; cicloalquilo (C_3-C_8); fenilo, opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R^{10} ; Het^1 o Het^2 ; en el que el cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo o puede estar sustituido de forma independiente con uno a tres R^{10} ; R^1 es alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_8), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres F;

R^2 , R^3 , R^4 son, de forma independiente, H, F, Cl o $-OCH_3$; R^5 es H, CN, F, Cl o R^6 ;

R^6 es un grupo seleccionado de alquilo (C_1-C_6) y alquilo (C_1-C_6), en el que cada grupo está opcionalmente sustituido, si lo permite la valencia, con uno a cinco F;

R^7 y R^8 son, de forma independiente, H; alquilo (C_1-C_8), opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R^{11} ; cicloalquilo (C_3-C_8); o Het^1 'unido por C'; en los que el cicloalquilo (C_3-C_8) puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo o puede estar sustituido de forma independiente con uno a tres R^{10} ; o

R^7 y R^8 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 7 a 9 miembros saturado con puente;

R^9 es F; alquilo (C_1-C_6); cicloalquilo (C_3-C_8), opcionalmente sustituido con uno a tres F; Het^1 ; o fenilo, opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R^6 ;

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

R^{11} es F; alquilo (C_1-C_6); cicloalquilo (C_3-C_8), opcionalmente sustituido con uno a tres F; Het^1 'unido por C'; o fenilo, opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R^6 ;

Het^1 es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 8 miembros que comprende uno o dos miembros de anillo seleccionados de $-NR^{12}-$ y $-O-$, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono de anillo con uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente de F, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_4)-alquilo (C_0-C_4) y cicloalquilo (C_3-C_8); Het^2 es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN y R^6 ; y

R¹² es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), en el que el alquilo (C₁-C₆) y el cicloalquilo (C₃-C₈) están opcionalmente sustituidos con uno a tres F; o, cuando Het¹ está 'unido por N', está ausente.

Se describe a continuación una serie de realizaciones (E) de este primer aspecto de la invención, en las que, por conveniencia, E1 es idéntico en las mismas.

- 5 E1 Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido antes o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- E2 Un compuesto de acuerdo con E1 en el que X es -OCH₂-.
- E3 Un compuesto de acuerdo con E1 en el que X es -CH₂O-.
- E4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E3 en el que Ar¹ es fenilo sustituido de forma independiente con uno a tres Y.
- 10 E5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E4 en el que Ar¹ es fenilo sustituido de forma independiente con uno o dos Y.
- E6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E5 en el que Ar¹ es fenilo sustituido en meta con Y, sustituido en para con Y, o sustituido en meta y en para con Y independientes.
- 15 E7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E6 en el que Y es F; Cl; CN; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈) o uno a tres F; cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres F; alquiloxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres F; o cicloalquiloxi (C₃-C₈).
- E8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E7 en el que Y es F; Cl; CN; alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) o uno a tres F; cicloalquilo (C₃-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres F; alquiloxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres F; o cicloalquiloxi (C₃-C₆).
- 20 E9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E8 en el que R¹ es alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆).
- E10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E9 en el que R¹ es alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₄).
- E11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E10 en el que R¹ es metilo o ciclopropilo.
- E12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E11 en el que R², R³ y R⁴ son, independientemente, H, F o Cl.
- E13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E12 en el que R², R³ y R⁴ son, independientemente, H o F.
- 25 E14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E13 en el que R² es F; y R³ y R⁴ son, independientemente, H o F.
- E15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E14 en el que R⁵ es H; CN; F; Cl; alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con uno a tres F; o alquiloxi (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con uno a tres F.
- 30 E16 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E15 en el que R⁵ es H, CN, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, -OCH₃, -OC₂H₅ o -OCF₃.
- E16 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E15 en el que R⁵ es F o Cl.

35 Grupos alquilo, alquileo y alcoxi, que contienen el número indicado de átomos de carbono, pueden ser no ramificados o ramificados. Ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo. Ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, i-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi. Ejemplos de alquileo incluyen metileno, 1, 1-etileno, 1, 2-etileno, 1, 1-propileno, 1, 2-propileno, 1, 3-propileno y 2, 2-propileno.

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

Halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

40 El término 'unido por C' usado en las definiciones de la fórmula (I) significa que el grupo en cuestión está unido a través de un átomo de anillo. El término 'unido por N' usado en las definiciones de la fórmula (I) significa que el grupo en cuestión está unido a través de un átomo de nitrógeno

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

Ejemplos específicos de Het¹ incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidínilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo,

tetrahidropiraniilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepaniilo, oxepaniilo, oxazepaniilo y diazepinilo.

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

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

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

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

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

Los expertos en la técnica apreciarán que las sales antes citadas incluyen aquellas en las que el contraion es ópticamente activo, por ejemplo, d-lactato o l-lisina, o racémico, por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina.

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

Se pueden preparar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) por uno o más de tres procedimientos:

- (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseados;
- (ii) retirando un grupo protector de ácido o base lábil de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) usando el ácido o base deseados; o
- (iii) convirtiendo el compuesto de fórmula (I) en otro por reacción con un ácido o base apropiados o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

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

Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

Un sistema de clasificación aceptado en la actualidad para hidratos orgánicos es uno que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con iones metálicos - véase "Polymorphism in Pharmaceutical Solids" de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de red donde se encuentran cerca de otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua se unen al ión metálico.

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

Los compuestos de la invención pueden existir en una diversidad de estados sólidos que varían de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o de un líquido. De forma típica, tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X característicos y, aunque muestran las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Después del calentamiento,

se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que se caracteriza por un cambio de estado, de forma típica de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X característico con picos definidos. Tales materiales, cuando se calientan lo suficiente, también mostrarán las propiedades de un líquido, aunque el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, de forma típica de primer orden ("punto de fusión").

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

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

Se divulgan también profármacos de los compuestos de de la invención. Así, determinados derivados de compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos, cuando se administran en, o sobre el cuerpo, pueden convertirse en compuestos de fórmula (I) que tienen la actividad deseada, por ejemplo por escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan "profármacos". Puede encontrarse más información sobre el uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y en "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

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

Ejemplos de profármacos incluyen profármacos fosfato, tales como profármacos dihidrogeno dialquil (por ejemplo, di-terc-butil) fosfato. Otros ejemplos de grupos de reemplazo de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos pueden encontrarse en las referencias citadas antes.

También se divulgan metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen, cuando el compuesto de fórmula (I) contiene un resto fenilo (Ph), un derivado fenol de los mismos ($-\text{Ph} > -\text{PhOH}$).

Los compuestos de la invención que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Dentro del ámbito de la invención están incluidos todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención y mezclas de uno o más de los mismos.

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

Como alternativa, el racemato (o un precursor racémico) puede hacerse reaccionar con un compuesto adecuado ópticamente activo, por ejemplo, un alcohol o, en el caso de que el compuesto de fórmula (I) contenga un resto ácido o básico, una base o ácido tal como 1-feniletamina o ácido tartárico. La mezcla diastereomérica resultante puede separarse por cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros pueden convertirse en el(los) correspondiente(s) enantiómero(s) puro(s) por medios bien conocidos por un experto en la técnica.

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

Las mezclas racémicas pueden separarse 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, 1994).

El ámbito de la invención incluye todas las formas cristalinas de los compuestos de la invención, incluyendo racematos y mezclas racémicas (conglomerados) de los mismos. Los conglomerados estereoisoméricos también pueden prepararse por las técnicas convencionales que se acaban de describir.

- 5 El ámbito de la invención incluye todos los compuestos marcados con isótopos, farmacéuticamente aceptables, de la invención en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferentes de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

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

15 Ciertos compuestos marcados con isótopos de fórmula (I), por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármaco y/o tejidos sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y de los fáciles medios de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación, y por tanto, se puede preferir 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 Topografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores del sustrato.

20 Los compuestos isotópicamente marcados de fórmula (I) pueden prepararse generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo isotópicamente marcado apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

25 Dentro del ámbito de la invención están también los compuestos intermedios como los definidos en el presente documento más adelante, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos, y los solvatos y complejos de sus sales que se definen antes en el presente documento para compuestos de fórmula (I). La invención incluye todos los polimorfos de las especies mencionadas anteriormente y hábitos cristalinos de los mismos.

30 Cuando se prepara un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la invención, el experto en la técnica puede seleccionar de forma rutinaria la forma del intermedio que proporcione la mejor combinación de características para este fin. Tales características incluyen el punto de fusión, la solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto puede purificarse en aislamiento.

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

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

40 Además, el experto en la técnica apreciará que puede ser necesario o deseable en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de la invención proteger uno o más grupos sensibles, para así evitar reacciones secundarias no deseables. 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 pueden usarse de forma convencional. Véase, por ejemplo, los descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis" de Theodora W Greene and Peter G M Wuts, tercera edición, (John Wiley and Sons, 1999), en particular, los capítulos 7 ("Protection for the Amino Group") ("Protección del grupo amino") y 5 ("Protection for the Carboxil Group") ("Protección del grupo carboxilo"), que también describe procedimientos para la retirada de tales grupos.

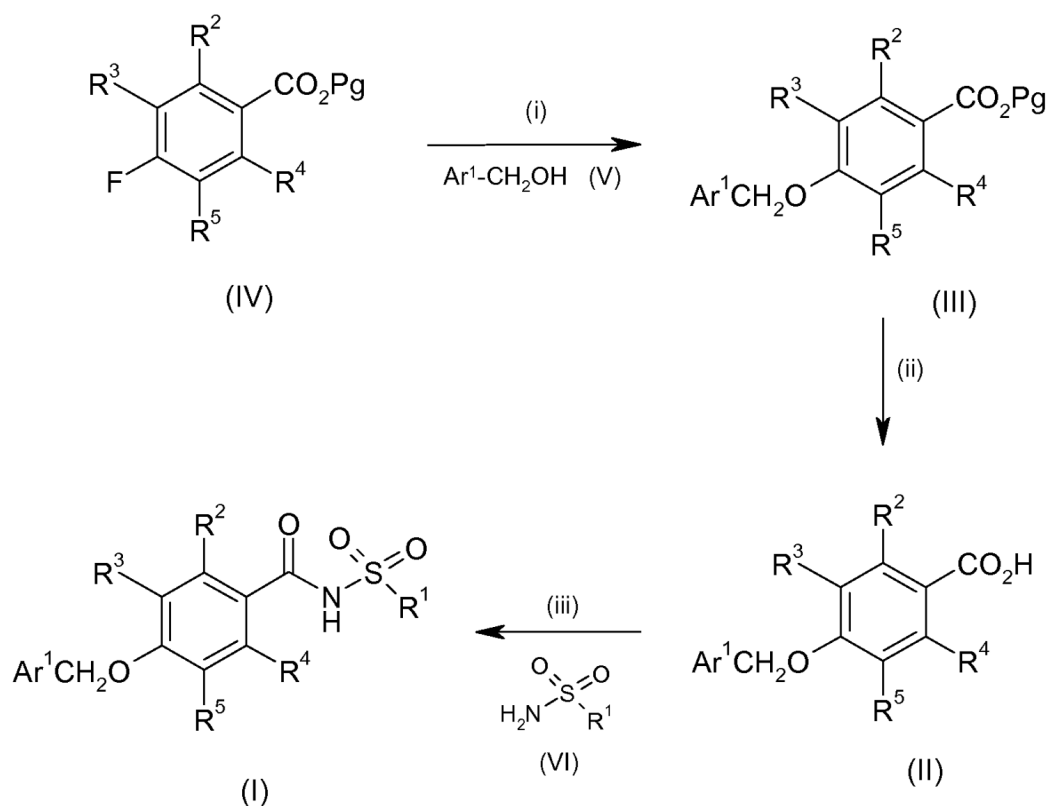
50 En los siguientes procedimientos generales, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y Ar¹ son como se han definido antes para un compuesto de la fórmula (I), a no ser que se indique de otro modo. Pg es un grupo protector de éster de ácido carboxílico, tal como terc-butilo, metilo, etilo o toliilo. Lg es un grupo saliente adecuado, tal como halo (por ejemplo, Br) o un sulfonato (por ejemplo, mesilato). W es -CO₂Pg o halo. M es un grupo metal o boro ligado opcionalmente sustituido adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado tales como trialquiostannano, dihidroxiborano, dialcoxiborano o halocinc.

Cuando se indican las relaciones de disolventes, las proporciones se dan en volumen.

55 De acuerdo con un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en la que X es -CH₂O- pueden prepararse por

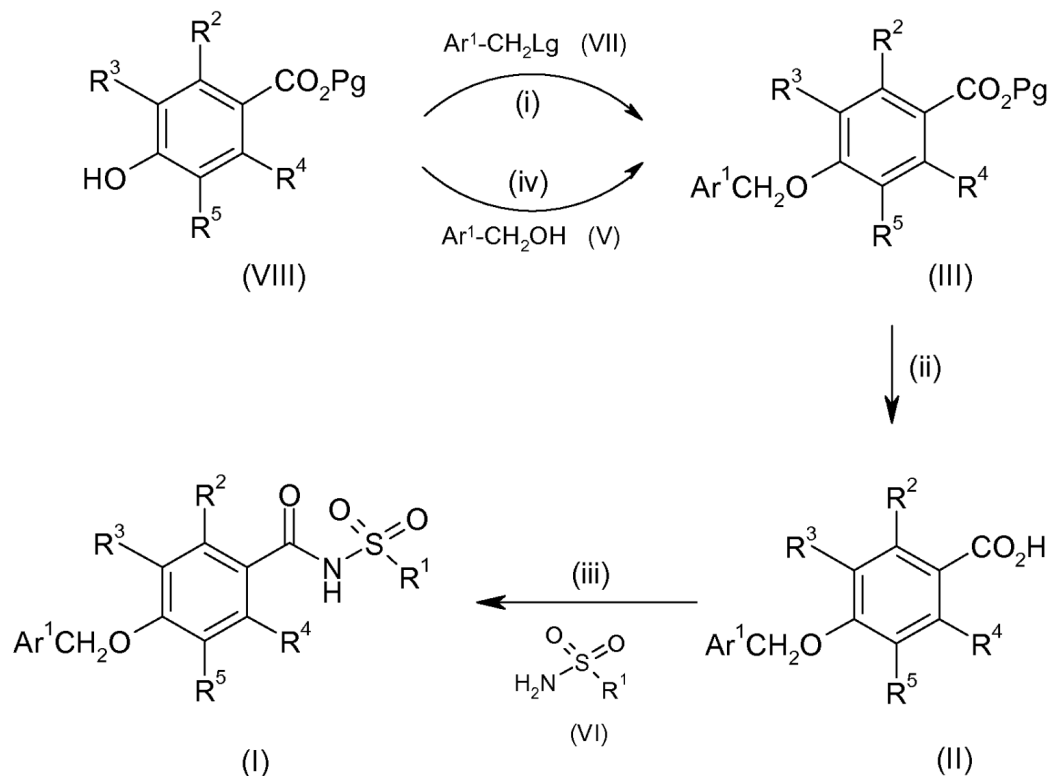
el procedimiento ilustrado en el Esquema 1.

Esquema 1



- 5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa de reacción (ii) por activación del grupo ácido con reactivos tales como cloruro de oxalilo, anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico, carbonil diimidazol (DCI), un agente de acoplamiento de péptidos 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. Condiciones típicas comprenden N,N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano.
- 10 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por hidrólisis del grupo funcional éster en compuesto de fórmula (III) por procedimientos ácidos o básicos de acuerdo con la etapa (ii). Condiciones preferentes son hidróxido de litio en THF/agua a 60 °C.
- 15 Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (IV) por una reacción de sustitución aromática nucleófila (SN_{Ar}) usando un alcohol de fórmula (V) y base, de acuerdo con la etapa (i). 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 terc-butóxido de potasio en THF, de temperatura ambiente a 150 °C. Condiciones preferentes comprenden 1 equivalente de terc-butóxido de potasio en THF/DMSO a 80 °C durante 16 horas.
- 20 De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en la que X es $-CH_2O-$ pueden prepararse por el procedimiento ilustrado en el Esquema 2.

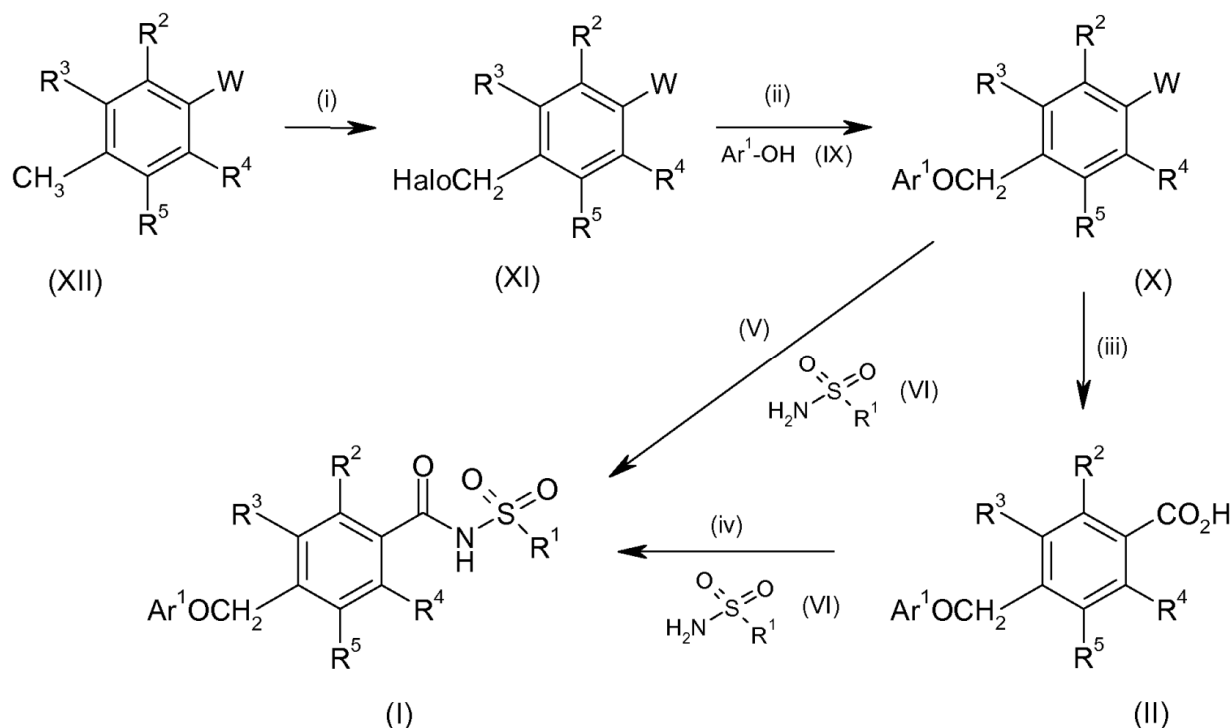
Esquema 2



- Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (II) y (VI) de acuerdo con la etapa de reacción (iii) en las condiciones descritas en el Esquema 1 etapa (iii). Condiciones típicas comprenden N,N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano.
- Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por hidrólisis del grupo funcional éster en compuestos de fórmula (III) en las condiciones descritas en el Esquema 1 etapa (ii). Condiciones preferentes son hidróxido de litio en tetrahidrofurano/agua a 60 °C.
- Los compuestos de fórmula (III) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa (i) por una reacción de desplazamiento nucleófilo (SN₂) con compuestos de fórmula (VII) en presencia de una base. 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 terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano de temperatura ambiente hasta 150 °C. Condiciones preferentes comprenden hidruro de sodio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente durante 48 horas.
- Los compuestos de fórmula (III) también pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa (iv) por una reacción de Mitsunobu con compuestos de fórmula (V) en presencia de una fosfina y un azodicarboxilato. Condiciones adecuadas incluyen trifetilfosfina, tal como trifetilfosfina soportada en polímero, y TMAD en DCM de temperatura ambiente hasta 30 °C. Condiciones preferentes comprenden trifetilfosfina soportada en polímero y TMAD en DCM a 30 °C durante 16 horas.
- De acuerdo con un tercer procedimiento, compuestos de fórmula (I) en la que X es -OCH₂- pueden prepararse por el procedimiento ilustrado en el Esquema 3.
- Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (II) y (VI) de acuerdo con la etapa de reacción (iv) en las condiciones descritas en el Esquema 1 etapa (iii). Condiciones preferentes comprenden N,N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en diclorometano.
- Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (X, W = halo) de acuerdo con la etapa de reacción (V) por carboamidación del grupo haluro usando una fuente de carbonilación. De forma conveniente, la reacción se efectúa usando una fuente de carbonilo tal como molibdenohexacarbonilo o monóxido de carbono, un catalizador de paladio tal como *trans*-bis(acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolilfosfino)encil]dipaladio (II) o acetato de paladio (II), un ligando de fosfina tal como tetrafluoroborato de tri-*terc*-butil-fosfonio, una base tal como trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y a 50-150 °C a presión, o en microondas durante 10 minutos a 24 horas en un disolvente tal como tetrahidrofurano, NMP o 1,4-dioxano. Condiciones preferentes son

molibdenohexacarbonilo, *trans*-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)encil]dipaladio(II), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en 1,4-dioxano en un microondas a 140 °C durante 15 minutos.

Esquema 3



5

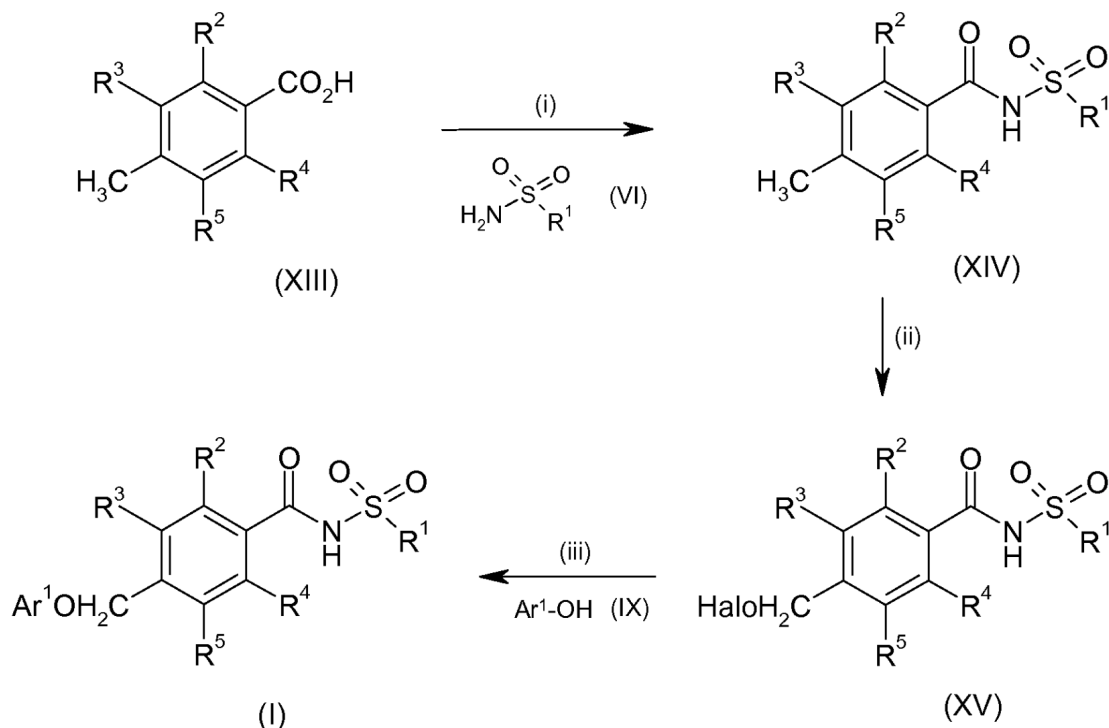
Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (X, W = -CO₂Pg) de acuerdo con la etapa (iii) en las condiciones descritas en el Esquema 1 etapa (ii). Condiciones preferentes son hidróxido de litio en tetrahidrofurano/agua a 55 °C durante 6 horas.

10 Los compuestos de fórmula (X) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XI) de acuerdo con la etapa (ii) por desplazamiento nucleófilo del grupo halógeno por un alcohol de fórmula (IX). 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 diversidad de disolventes tales como NMP, 1,4-dioxano, acetona, DMSO o DMF desde temperatura ambiente hasta 150 °C. Condiciones preferentes son carbonato de potasio en DMF a 60 °C.

15 Los compuestos de fórmula (XI) pueden prepararse por halogenación del grupo metilo en los compuestos de fórmula (XII) de acuerdo con la etapa (i) usando un reactivo de halogenación. De forma conveniente, la halogenación se efectúa usando un reactivo tal como N-bromosuccinimida, N-yodosuccinimida, bromo, yodo, bromato de sodio, con frecuencia con un iniciador tal como peróxido de dibenzoilo o azobisisobutironitrilo en una diversidad de disolventes tales como tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, ácido acético y agua. Condiciones preferentes son N-bromosuccinimida y peróxido de dibenzoilo en tetracloruro de carbono a reflujo.

20 De acuerdo con un cuarto procedimiento, los compuestos de fórmula (I) en la que X es -OCH₂- pueden prepararse por el procedimiento ilustrado en el Esquema 4.

Esquema 4



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XV) (en la que halo es I o Br) de acuerdo con la etapa (iii) por desplazamiento de halo por un alcohol de fórmula (IX) en las condiciones descritas antes en el Esquema 3 etapa (ii). Condiciones preferentes son carbonato de potasio en DMSO a temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (XV) pueden prepararse por halogenación del grupo metilo en compuestos de fórmula (XIV) de acuerdo con la etapa (ii) en las condiciones descritas antes en el Esquema 3 etapa (i). Condiciones preferentes son N-bromosuccinimida en presencia de azobisisobutironitrilo en 1,2-dicloroetano a reflujo.

Los compuestos de fórmula (XIV) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (XIII) y (VI) de acuerdo con la etapa de reacción (i) en las condiciones descritas en el Esquema 1 etapa (iii). Condiciones preferentes comprenden anhídrido cíclico de ácido propanofosónico y diisopropiletilamina en tetrahidrofurano.

Los compuestos de fórmulas (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (XII) y (XIII) están disponibles de forma comercial, son conocidos por la bibliografía, pueden prepararse fácilmente por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, o pueden prepararse de acuerdo con preparaciones descritas en el presente documento.

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

Los compuestos de la invención destinados para el uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos o pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfo a totalmente cristalino. Pueden obtenerse, por ejemplo, como cargas sólidas, polvos o películas por procedimientos tales como precipitación, cristalización, liofilización, pulverización o secado por evaporación. Con este fin puede usarse el secado por microondas o por radiofrecuencia.

Pueden administrarse en solitario o combinación con uno o más de los otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto (o compuestos) de la invención. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo de administración particular, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación.

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

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de los compuestos de la presente invención y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los especialistas 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).

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

- 5 Formulaciones adecuadas para los modos de administración antes citados pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, controlada, dirigida y programada.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar tragar, de forma que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, y/o administración bucal o sublingual mediante la cual el compuesto entra directamente en el torrente circulatorio desde la boca. Las formulaciones adecuadas para administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos; cápsulas que contienen partículas, líquidos, o polvos; grageas (incluyendo las llenas de líquido); gomas de mascar; multi- o nanoparticulados, geles, solución sólida, liposomas, películas, óvulos, pulverizadores, formulaciones líquidas y parches bucales/mucoadhesivos.

15 Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas duras o blandas y comprenden de forma típica 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 sello.

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

25 Para las formas de dosificación en comprimido, dependiendo de la dosis, el fármaco puede prepararse del 1 % en peso al 80 % en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5 % en peso al 60 % en peso de la forma de dosificación. Además del fármaco, los comprimidos generalmente contienen un disgregante. Ejemplos de disgregantes incluyen glicolato sódico de almidón, carboximetil celulosa de sodio, carboximetil celulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metil celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropil celulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato sódico. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1 % en peso al 25 % en peso, preferiblemente del 5 % en peso al 20 % en peso de la forma de dosificación.

30 Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato pulverizado, anhidros y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidrato.

35 Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato sódico y polisorbato 80, y emolientes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2 % en peso al 5 % en peso del comprimido, y los emolientes pueden comprender del 0,2 % en peso al 1 % en peso del comprimido.

40 Los comprimidos también pueden contener generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato sódico y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato sódico. Los lubricantes generalmente comprenden del 0,25 % en peso al 10 % en peso, preferiblemente del 0,5 % en peso al 3 % en peso del comprimido. Otros ingredientes posibles incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascarantes del sabor.

45 Los comprimidos ejemplares contienen de hasta aproximadamente el 80 % del fármaco, de aproximadamente el 10 % en peso a aproximadamente el 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente el 0 % en peso a aproximadamente el 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente el 2 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de disgregante, y de aproximadamente el 0,25 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso de lubricante. Las mezclas de los comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Como alternativa, las mezclas o partes de las mezclas de los comprimidos pueden granularse por vía húmeda, seca o por fusión, coagularse por fusión o extrudirse antes de realizar la compresión del comprimido. La formulación final puede comprender una o más capas y puede revestirse o no revestirse, incluso puede encapsularse. La formulación de los comprimidos se describe en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman and L. Lachman, (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

55 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la patente de Estados Unidos N° 6.406.864. En el documento Verma y col, Pharmaceutical Technology On-Line 25(2), 1-14 (2001) se encuentran detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y

partículas osmóticas y revestidas. En el documento WO 00/35298 se describe el uso de chicles para obtener la liberación controlada.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en la corriente sanguínea, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenoso, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutáneo. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores con aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponantes (preferiblemente con pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución estéril no acuosa o como una forma seca para usarse junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril, apirógeno.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, por liofilización, puede realizarse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los especialistas en la técnica.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse usando técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de solubilidad. Las formulaciones para la administración parenteral pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para administrar como un depósito implantado que proporciona la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis vasculares revestidas con fármaco y microesferas de ácido poli(dl-láctico-coglicólico) PGLA.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía tópica en la piel o mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de uso externo, apósitos, espumas, películas, parches dérmicos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de penetración – véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 por Finin and Morgan (Octubre 1999).

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

Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía intranasal o por inhalación, típicamente en forma de un polvo seco (en solitario, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa o como una partícula de componente mezclada, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) desde un inhalador de polvo seco o como un pulverizador de aerosol de un envase presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una vaporización fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Para el uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosán o ciclodextrina.

El envase 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 liberación dispersante, solubilizante o prolongada del compuesto activo, un propulsor (o propulsores) como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico.

Antes de usar la formulación en un polvo seco o en suspensión, el producto farmacológico se microniza hasta un tamaño adecuado para el suministro por el inhalación (típicamente menor de 5 micrómetros). Esto puede conseguirse por cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como procedimiento de molienda de chorro en espiral, molienda de chorro de lecho fluido, fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a presión elevada o secado por pulverización.

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

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

A las formulaciones de la invención destinadas para la administración inhalada/intranasal pueden añadirse aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

5 En el caso de inhaladores y aerosoles en polvo seco, la unidad de dosificación se determina por medio de una válvula que suministra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se preparan típicamente para administrar una dosis o "descarga" que contiene de 1 µg a 100 mg de compuesto de fórmula (I). La dosis diaria total variará de forma típica en el intervalo de 1 µg a 200 mg que puede administrarse en una dosis única o, más habitualmente, en dosis divididas a lo largo del día.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de supositorio, pesario, microbiciada, anillo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base para supositorio tradicional, pero pueden usarse diversas alternativas apropiadas.

15 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 solución salina estéril isotópica, con pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para la administración ocular y ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles, colágeno) y no-biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas de partículas o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Puede incorporarse un polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, un polímero celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metil celulosa o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma de gelán, junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden suministrarse por iontoforesis.

20 Las formulaciones para administración ocular/ótica pueden formularse para ser de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, prolongada, por impulsos, controlada, dirigida y programada.

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

30 Los complejos fármaco/ciclodextrina, por ejemplo, se encuentra que son generalmente útiles en la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como de no inclusión. Como alternativa a la formación directa del complejo con el fármaco, puede usarse la ciclodextrina como un aditivo auxiliar, es decir como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas más comúnmente usadas para estos fines son la alfa, beta y gamma-ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las solicitudes de patente internacional números WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.

35 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención varía de forma típica 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. Por ejemplo, la administración oral puede necesitar una dosis diaria total de 50 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, a criterio del médico, estar fuera del intervalo típico dado en el presente documento. Las dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tal como niños y ancianos.

40 Como se ha indicado antes, los compuestos de la invención son útiles porque presentan actividad farmacológica en animales, es decir, inhibición del canal Nav1.7. Más en particular, los compuestos de la invención son de uso en el tratamiento de trastornos para los cuales está indicado un inhibidor de Nav1.7. Preferentemente, el animal es un mamífero, más preferentemente, un ser humano.

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

45 En otro aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento de un trastorno para el cual está indicado un inhibidor de Nav1.7.

En otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el cual está indicado un inhibidor de Nav1.7.

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

Trastornos para los cuales está indicado un inhibidor de Nav1.7 incluyen dolor, en particular dolor neuropático, nociceptivo e inflamatorio.

El dolor fisiológico es un importante mecanismo de protección diseñado para advertir del peligro ante estímulos potencialmente dañinos del medio externo. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y se activa por estímulos nocivos mediante mecanismos de transducción periféricos (para una revisión véase Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164). Estas fibras sensoriales se conocen como nociceptores y son axones característicamente de pequeño diámetro con lentas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad de los estímulos nocivos y en virtud de su proyección topográficamente organizada en la médula espinal, la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas de las que existen dos tipos principales, fibras A delta (mielinizadas) y fibras C (no mielinizadas). La actividad generada por el estímulo nociceptor se transfiere, después de un procesamiento complejo en el asta posterior de la medula espinal, o directamente, o a través de los núcleos de transmisión del tronco cerebral, hacia el tálamo ventrobasal y después hacia el córtex, donde se genera la sensación de dolor.

Generalmente el dolor puede clasificarse como agudo o crónico. El dolor agudo comienza repentinamente y es efímero (habitualmente doce semanas o menos). Habitualmente está asociado a una causa específica tal como una lesión específica y con frecuencia es agudo y grave. Es el tipo de dolor que puede producirse después de lesiones específicas producidas por cirugía, intervenciones odontológicas, un esguince o una torcedura. Generalmente el dolor agudo no proviene de ninguna respuesta psicológica persistente. A diferencia, el dolor crónico es un dolor a largo plazo, típicamente persistente durante más de tres meses y conduce a problemas psicológicos y emocionales significativos. Son ejemplos comunes de dolor crónico el dolor neuropático (por ejemplo neuropatía diabética con dolor, neuralgia post-herpética), síndrome del túnel carpiano, dorsalgia, cefalea, dolor por cáncer, dolor artrítico y dolor crónico post-quirúrgico.

Cuando se produce una lesión importante en el tejido corporal, por enfermedad o trauma, las características de la activación nociceptora se alteran y existe sensibilización en la periferia, localmente en torno a la lesión y centralmente en las terminaciones nociceptoras. Estos efectos conducen a una sensación de dolor intensificada. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles estimulando comportamientos protectores que pueden facilitar que los procedimientos de reparación se realicen mejor. La expectativa normal sería que la sensibilidad volviese a la normalidad una vez curada la lesión. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura mucho más tiempo que el procedimiento de curación y a menudo se debe a una lesión del sistema nervioso. A menudo esta lesión conduce a anomalías en las fibras nerviosas sensoriales relacionadas con inadaptación y actividad anómala (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

El dolor clínico se presenta cuando entre los síntomas del paciente se manifiesta la molestia y la sensibilidad anormal. Los pacientes tienden a ser muy heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Dichos síntomas incluyen: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) respuestas exageradas al dolor frente 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 sufren diversas formas de dolor agudo o crónico pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes pueden ser diferentes y pueden necesitar, por lo tanto, diferentes estrategias de tratamiento. El dolor por lo tanto también puede dividirse en una serie de subtipos diferentes de acuerdo con una patofisiología diferente, que incluye dolor nociceptivo, inflamatorio y neuropático.

El dolor nociceptivo es inducido por lesión tisular o por estímulo intenso con el potencial para causar lesión. Los aferentes del dolor se activan por transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de la lesión y activan las neuronas en la medula espinal al nivel de su terminación. Esto se transmite después de las vías medulares al 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 del dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C desmielinizadas transmiten a menor velocidad y conducen un dolor sordo o fijo y continuo. El dolor nociceptivo agudo de moderado a intenso es una manifestación de dolor prominente de un traumatismo del sistema nervioso central, esguinces/torceduras, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor que aparece tras cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor canceroso y dorsalgia. El dolor canceroso puede ser dolor crónico tal como dolor relacionado con tumor (por ejemplo dolor óseo, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con terapia de cáncer (por ejemplo síndrome postquimioterapia, síndrome del dolor crónico postquirúrgico o síndrome postradiación). El dolor canceroso también puede producirse como respuesta a la quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. La dorsalgia puede deberse a la fractura o hernias de discos intervertebrales o a anomalías en las articulaciones de la superficie lumbar, articulaciones sacroiliacas, músculos paraespinales o en el ligamento longitudinal posterior. La dorsalgia puede curarse de manera natural pero en algunos pacientes, cuando dura más de doce semanas, se convierte en un estado crónico que puede ser particularmente debilitante.

El dolor neuropático se define actualmente como un dolor iniciado o producido por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. La lesión nerviosa puede producirse por enfermedad y traumatismo y por tanto la expresión "dolor neuropático" incluye muchos trastornos con diversas etiologías. Esto incluye, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia trigeminal, dorsalgia, neuropatía cancerosa, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central post-traumático y dolor asociado con alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la medula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia e hipovitaminosis. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene una función protectora. A menudo aparece después de que la causa original haya desaparecido, normalmente durante años, disminuyendo de

manera significativa la calidad de vida del paciente (Woolf and Mannion, 1999 Lancet, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf and Mannion, 1999 Lancet, 353, 1959-1964). Incluye dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor provocado paroxístico o anormal tal como hiperalgesia aumentada (sensibilidad aumentada a un estímulo nocivo) y alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).

El procedimiento inflamatorio es una serie de sucesos bioquímicos y celulares complejos que se activa en respuesta a la lesión tisular o por la presencia de sustancias extrañas, lo que produce inflamación y dolor (Levine and Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las enfermedades inflamatorias crónicas más frecuente en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. La etiología exacta de la artritis reumatoide se desconoce, pero las hipótesis actuales sugieren que tanto factores genéticos como microbiológicos pueden ser importantes. (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Se ha calculado que aproximadamente 16 millones de americanos padecen osteoartritis sintomática (OA) o artrosis, la mayoría de ellos tienen más de 60 años y se espera que aumente hasta 40 millones a medida que aumenta la edad de la población, ocasionando un problema de salud público de enorme magnitud (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy et al., 1994, Textbook of Pain, 387-395). La mayoría de los pacientes con osteoartritis solicitan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que es la causa que conduce a la incapacidad en la tercera edad. La espondilitis anquilosante también es una enfermedad reumática que produce artritis en las articulaciones de la columna vertebral y sacroilíacas. Varía desde episodios intermitentes de dorsalgia que se producen a lo largo de la vida a una enfermedad crónica aguda que afecta a la columna vertebral, articulaciones periféricas y otros órganos de cuerpo.

Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye dolor asociado con la enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). El dolor visceral es un dolor asociado con las vísceras, que incluye los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del aparato digestivo. El dolor asociado con las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) normalmente encontrados que producen dolor incluyen trastorno intestinal funcional (FBD) y enfermedad inflamatoria del intestino (IBD). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de patologías actualmente solo controladas de manera moderada, que incluyen, con respecto al FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (IBS) y síndrome del dolor abdominal funcional (FAPS), y, con respecto a IBD, enfermedad de Crohn, ileítis, colitis ulcerosa, produciendo todas regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.

Debe observarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y por tanto pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, la dorsalgia y el dolor canceroso tienen componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.

Otros tipos de dolor incluyen:

- dolor producido por trastornos musculoesqueléticos, que incluyen mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías sero-negativas (no reumatoides), reumatismo no-articular, distrofinopatía, glucogenogénia, polimiositis y piomiositis;
- dolor cardíaco y vascular, que incluye dolor producido por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia del músculo esquelético;
- cefalea, tal como migraña (que incluye migraña con aura y migraña sin aura), cefalea en brotes, cefalea de tipo tensional mezclada con cefalea y cefalea asociada con trastornos vasculares;
- eritemalgia; y
- dolor orofacial, que incluye dolor dental, otitis, síndrome de la boca ardiente y dolor miofascial temporomandibular.

Un modulador del canal Nav.17 puede combinarse de manera provechosa con otro compuesto farmacológicamente activo o con uno o más de otros compuestos farmacológicamente activos, particularmente en el tratamiento del dolor. Tales combinaciones ofrecen la posibilidad de ventajas significativas, incluyendo el cumplimiento del paciente, facilidad de dosificación y actividad sinérgica.

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

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

- un modulador del canal Nav1.7 alternativo, tal como otro de la presente invención o un compuesto divulgado en el documento WO 2009/012242;
- un modulador del canal de sodio alternativo, tal como un modulador de Nav1.3, (por ejemplo, los divulgados en el

documento WO 200/118758); o un modulador de Nav1.8, (por ejemplo los divulgados en el documento WO 2008/135826, más particularmente N-[6-Amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida);

- 5 • un inhibidor de la señalización del factor de crecimiento nervioso tal como: un agente que se una a NGF e inhiba la actividad biológica de NGF y/o la vía o vías corriente abajo mediadas por señalización de NGF (por ejemplo, tanezumab), un antagonista de TrkA o un antagonista de p75;
- un compuesto que aumente los niveles de endocannabinoides tal como un compuesto con actividad inhibidora amido hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), en particular los divulgados en el documento WO 2008/047229, (por ejemplo, N-piridazin-3-il-4-(3-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]bencilideno]piperidin-1-carboxamida);
- 10 • un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, fulbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalazina, sulindaco, tolmetina o zomepirac;
- 15 • un sedante barbitúrico, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- una benzodiazepina con acción sedante, por ejemplo clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- 20 • un antagonista de H1 con acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirlamina, prometacina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metacualona o dicloralfenazona;
- un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- 25 • un antagonista del receptor NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación de combinación de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxi-etil-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- un alfa-adrenérgico, por ejemplo doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinil 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;
- 35 • un anticonvulsivo por ejemplo carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquicinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK-1, por ejemplo (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-n aftiridin-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- 40 • un antagonista muscarínico, por ejemplo oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropium;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib o lumiracoxib;
- 45 • un analgésico de coal tar en particular paracetamol;
- un neuroléptico tal como droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, racloprida, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserin, osanetant, rimonabant, meclinerant, Miraxion® o sarizotan;
- 50 • un agonista (por ejemplo resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vaniloide;

- un beta-adrenérgico tal como propranolol;
- un anestésico local tal como mexiletina;
- un corticosteroide tal como dexametasona;
- 5 • un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente, un agonista de 5-HT_{1B/1D} tal como eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- un antagonista del receptor 5-HT_{2A} tal como R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletil)]-4-piperidinometanol (MDL-100907);
- un antagonista de 5-HT₃, tal como ondasetron;
- 10 • un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como ispronclina (TC-1734), (E)-N-metil-4-(3-piridinil)-3-buten-1-amina (RJR-2403), (R)-5-(2-azetidilmetoxi)-2-cloropiridina (ABT-594) o nicotina;
- Tramadol®;
- un inhibidor de PDEV, tal como 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)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-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazol[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridil)-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)pirimidin-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metilpirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 15 • un ligando alfa-2-delta tal como gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α 5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hep-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, ácido (2S, 4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S, 4S)-4-(3-fluorobencil)prolina, ácido [(1R, 5R, 6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]5 hep-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S, 4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentilo)-acético, ácido (3S, 5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metil-nonanoico, ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metil-octanoico, ácido (3R, 4R, 5R)-3-amino-4,5-dimetil-heptanoico y ácido (3R, 4R, 5R)-3-amino-4,5-dimetil-octanoico;
- 20 • un antagonista del receptor metabotrópico del glutamato subtipo 1 (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina tal como sertralina, desmetilsertralina metabolito de sertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito de desmetil fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, desmetilcitalopram metabolito de citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepin, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 25 • un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserin, bupropiona, hidroxibupropiona metabolito de bupropiona, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor de la recaptación selectiva de noradrenalina tal como reboxetina, en particular (S,S)-reboxetina;
- 30 • un inhibidor dual de la recaptación de serotonina- noradrenalina, tal como venlafaxina, O-desmetilvenlafaxina metabolito de venlafaxina, clomipramina, desmetilclomipramina metabolito de clomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- un inhibidor de la óxido nítrico sintasa inducible (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-heptanoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)-butil]tio]-5-cloro-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridincarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tiofeno-2-carboxamidina o guanidinoetildisulfido;
- 40 • un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como donepezil;
- un antagonista de la prostaglandina E₂ del 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 de la prostaglandina E sintasa microsomal tipo 1 (mPGES-1);
- un antagonista del leucotrieno B4; tal como ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870; y
- un inhibidor de 5-lipoxigenasa, tal como zileuton, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504);

10 Centro del ámbito de la presente invención también están incluidas combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que ralenticen la velocidad del metabolismo del compuesto de la invención, conduciendo de este modo a una mayor exposición en los pacientes. El aumento de la exposición de dicha forma es conocido como refuerzo. Este tiene el beneficio de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o reducir la dosis requerida para conseguir la misma eficacia que una dosis no reforzada. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye procesos oxidativos llevados a cabo por enzimas P450 (CYP450), en particular CYP 3A4 y conjugación por enzimas UDP glucuronosil transferasa y sulfatantes. Así, entre los agentes que pueden usarse para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención están aquellos que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de enzimas citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que pueden inhibirse de forma beneficiosa incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Agentes adecuados que pueden usarse para inhibir CYP 3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, ketoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N-metil-2-[[4-metoxipiridin-3-il]amino]sulfonil]benzamida y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-il)-1H-pirazol-1-il)acetil)piperidin-4-il)metanosulfonamida.

15 Dentro del ámbito de la invención está que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, puedan combinarse de forma conveniente en forma de un kit adecuado para la administración conjunta de las composiciones.

20 Por tanto el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas distintas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención y medios para conservar por separado dichas composiciones, tal como un recipiente, frasco dividido o envase de lámina metálica dividido. Un ejemplo de un kit de este tipo es el envase tipo blíster conocido usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar composiciones distintas a intervalos de dosificación diferentes o para ajustar entre sí la dosis de composiciones distintas. Para ayudar al cumplimiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede proporcionarse con lo que se denomina recordatorio.

25 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 agentes terapéuticamente activos adicionales como una preparación combinada para su uso simultáneo, por separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno para el cual está indicado un inhibidor de Nav1.7.

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

30 En los ejemplos y preparaciones no limitantes que se exponen a continuación en la descripción, y en los Esquemas antes citados, puede hacerse referencia a las siguientes abreviaturas, definiciones y procedimientos de análisis:

AcOH es ácido acético,

Cs₂CO₃ es carbonato de cesio;

Cu(acac)₂ es acetilacetato de cobre (II);

45 Cul es yoduro de cobre (I);

Cu(OAc)₂ es acetato de cobre (II);

DAD es detector de disposición de diodos;

DCM es diclorometano; cloruro de metileno;

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

50 DMAP es 4-dimetilaminopiridina;

- DMF es N,N-dimetilformamida;
- DMSO es dimetil sulfóxido;
- EDCI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
- EDTA es ácido etilendiaminatetraacético;
- 5 ELSD es detección por dispersión de luz evaporativa;
- Et₂O es éter dietílico;
- EtOAc es acetato de etilo;
- EtOH es etanol;
- HATU es hexafluorofosfato de 2-(1 H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
- 10 HCl es ácido clorhídrico;
- IPA es isopropanol;
- Ir₂(OMe)₂COD₂ es bis(1,5-ciclooctadieno)di-*m*-metoxidiiridio (I);
- K₂CO₃ es carbonato de potasio;
- KHSO₄ es hidrógenosulfato de potasio;
- 15 KOAc es acetato de potasio;
- KOH es hidróxido de potasio;
- K₃PO₄ es fosfato de potasio tribásico;
- CLEM es espectrometría de masas acoplada a cromatografía de líquidos (T_r = tiempo de retención)
- LiOH es hidróxido de litio;
- 20 MeOH es metanol;
- MgSO₄ es sulfato de magnesio;
- NaH es hidruro de sodio;
- NaHCO₃ es hidrógenocarbonato de sodio;
- Na₂CO₃ es carbonato de sodio;
- 25 NaHSO₃ es bisulfato de sodio;
- NaHSO₄ es hidrógenosulfato de sodio;
- NaOH es hidróxido de sodio;
- Na₂SO₄ es sulfato de sodio;
- NH₄Cl es cloruro de amonio;
- 30 NMP es *N*-Metil-2-pirrolidona;
- Pd/C es paladio sobre carbón;
- Pd(PPh₃)₄ es paladio tetraquis;
- Pd(dppf)₂Cl₂ es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano;
- TBME es éter *t*-butil metílico;
- 35 THF es tetrahidrofurano;
- THP es tetrahidropirano;
- TLC es cromatografía en capa fina;

TMAD es N,N,N'-tetrametilazodicarboxilato; y

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

5 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H fueron en todos los casos coherentes con las estructuras propuestas. Lo desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón campo bajo el de trimetilsilano usando las abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; de, doblete de dobletes; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Las siguientes abreviaturas se han usado para los disolventes habituales: CDCl_3 , deuterocloroformo; $d_6\text{-DM-SO}$, deuterodimetilsulfóxido; CD_3OD , deuterometanol; y Acetona- d_6 , acetona deuterada.

10 Los espectros de masas, EM (m/z) se registraron usando ionización por electropulverización (IEP) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Cuando era relevante, y a menos que se indique otra cosa, los datos de m/z proporcionados son para los isótopos ^{19}F , ^{35}Cl y ^{79}Br y combinaciones de los mismos.

Cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa automática (Auto-HPLC)

15 Algunos compuestos de los Ejemplos y Preparaciones se purificaron usando Cromatografía de líquidos de alta resolución preparativa automática (Auto-HPLC). Las condiciones de la HPLC de fase inversa fueron en sistemas FractionLynx o en un sistema Trilution.

20 En el caso del sistema FractionLynx, se sometieron muestras disueltas en 1 ml de DMSO. Dependiendo de la naturaleza de los compuestos y los resultados del análisis previo, la purificación se llevó a cabo en condiciones ácidas ('A-HPLC'), o básicas ('B-HPLC') a temperatura ambiente. Se llevó a cabo una A-HPLC en una columna Sunfire Prep C18 OBD (19 x 100 mm, 5 mm). La B-HPLC se llevó a cabo en una columna Xterra Prep EM C18 (19 x 100 mm, 5 mm), ambas de Waters. Se usó un caudal de 18 ml/min con una fase móvil A: agua + 0,1 % de modificador (v/v) y B: acetonitrilo + 0,1 % de modificador (v/v). Para los experimentos ácidos, el modificador fue ácido fórmico, para los experimentos básicos, el modificador fue dietilamina. Una bomba de CL binaria A Waters 2525 suministraba una fase móvil con una composición de 5 % de B durante 1 min y luego osciló de 5 % a 98 % de B durante 6 min seguido por 2 minutos mantenida a 98 % de B.

25 La detección se consiguió usando un detector de absorbancia de doble longitud de onda Waters 2487 ajustado 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 ajustó a 30 °C con un suministro de nitrógeno de 1,6 l/min. El ZQ EM se calibró con los siguientes parámetros:

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

30 Voltaje del cono de ES-: -30 v Capilaridad:-3,00 kv

Gas de desolvatación: 600 l/h

Temperatura de la fuente: 120 °C.

Intervalo de exploración 150-900 Da

La recolección de fracciones se disparó tanto por EM como por ELSD.

35 Se realizó el análisis de control de calidad (CC) usando un procedimiento de CLEM. Los experimentos ácidos se realizaron en una Sunfire C18 (4,6 x 50 mm, 5 μm), los experimentos básicos se realizaron en una Xterra C18 (4,6 x 50 mm, 5 μm), ambas de Waters. Se usó un caudal de 1,5 ml/minuto como fase móvil A: agua + modificador al 0,1 % (v/v) y B: acetonitrilo + modificador al 0,1 % (v/v). Para los experimentos ácidos, el modificador fue ácido fórmico, para los experimentos básicos, el modificador fue dietilamina. Una bomba de CL Waters 1525 binary suministró un gradiente de elución del 5 % al 95 % de B durante 3 minutos seguido de un mantenimiento de 1 minuto a 95 % de B. La detección se consiguió usando un detector Waters MUX UV 2488 ajustado 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 ajustó a 30 °C con 1,6 l/minuto de suministro de nitrógeno. La EM Waters ZQ se calibró con los siguientes parámetros:

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

45 Voltaje del cono de ES-:-30 v Capilaridad:-2,50 kv

Gas de desolvatación: 800 l/h

Temperatura de la fuente: 150 °C.

Intervalo de exploración 160-900 Da

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

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

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

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

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

5 UV: 200 nm-400 nm

Temperatura: Temperatura ambiente

Cromatografía de líquidos - Espectrometría de masas

10 A no ser que se lleve a cabo por Auto-HPLC (en condiciones de A-HPLC o B-HPLC) como se acaba de describir, o como se describe de forma específica en los Ejemplos y Preparaciones siguientes, las condiciones de CLEM se llevaron a cabo de acuerdo con una de las condiciones indicadas a continuación (cuando se proporcionen proporciones de disolventes, las proporciones se dan en volumen):

CLEM 2 minutos ácida

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

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

15 Columna: C18 phase Phenomenex 20x4,0 mm con 3 micrómetros de tamaño de partículas

Gradiente: 98-10 % de A durante 1,5 min, 0,3 min de mantenimiento, 0,2 de reequilibrio, 2 ml/min de caudal

UV: 210 nm-450 nm DAD

Temperatura: 75 °C

o

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

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

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

Gradiente: 70-2 % de A durante 1,5min, 0,3 min de mantenimiento, 0,2 de reequilibrio, 1,8 ml/min de caudal

UV: 210 nm-450 nm DAD

25 Temperatura: 75 °C

CLEM 4,5 minutos ácida

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

Fase móvil B: acetonitrilo

Columna: Phenomenex Gemini C18 45x45 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas

30 Gradiente: 80-50 % de A durante 0,5 min, 50-2 % de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 0,2 min de reequilibrio, 2,0 ml/min de caudal

UV: 220 nm-254 nm DAD

Temperatura: 40 °C

CLEM 8 minutos ácida

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

Fase móvil B: acetonitrilo

Columna: Phenomenex Gemini C18 45x45mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas

Gradiente: 80-50 % de A durante 0,5 min, 50-2 % de A durante 3 min, 4,5 min de mantenimiento, 0,2 min de reequilibrio, 2,0 ml/min de caudal

UV: 220 nm-254 nm DAD

Temperatura: 40 °C

CLEM 6 minutos ácida

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

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

Columna: C18 phase Waters Sunfire 50x4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas

Gradiente: 95-5 % de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 2 min de reequilibrio, 1,5 ml/min de caudal

UV: 210 nm-450 nm DAD

Temperatura: 50 °C

10 CLEM 6 minutos básica

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

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

Columna: C18 phase Fortis 50x4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas

Gradiente: 95-5 % de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 2 min de reequilibrio, 1 ml/min de caudal

15 UV: 210 nm-450 nm DAD

Temperatura: 50 °C

CLEM 30 minutos ácida

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

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

20 Columna: Phenomenex C18 phase Gemini 150x4,6mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas

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

UV: 210 nm-450 nm DAD

Temperatura: 50 °C

CLEM 30 minutos básica

25 Fase móvil A: acetato de amonio 10 mM en agua

Fase móvil B: acetato de amonio 10 mM en metanol

Columna: Phenomenex Phenilo Hexilo 150x4,6mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas

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

UV: 210 nm-450 nm DAD

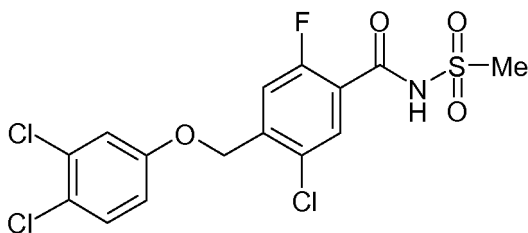
30 Temperatura: 50 °C

En los detalles experimentales tabulados siguientes, los Ejemplos y Preparaciones se prepararon de acuerdo con el procedimiento de referencia correspondiente (es decir, Procedimiento A, Procedimiento B, Preparación 28 etc.). El experto en la técnica apreciará que, en la síntesis de cualquier Ejemplo o Preparación específico, puede ser deseable realizar pequeñas variaciones en las condiciones de reacción del procedimiento de referencia (por ejemplo, con respecto al disolvente, temperatura y similares).

35

Ejemplo 1 [ilustra el Procedimiento F]

5-Cloro-4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida



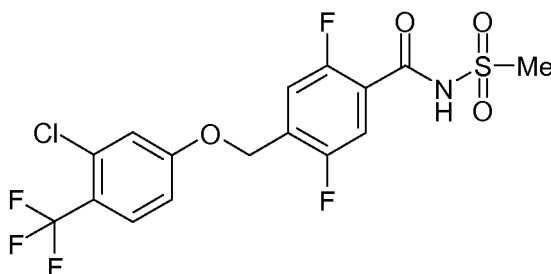
Se cargó un vial de reacción para microondas de 5 ml con 1-bromo-5-cloro-4-((3,4-diclorofenoxi)metil)-2-fluorobenceno (Preparación 1, 206 mg, 0,54 mmol), molibdenohexacarbonilo (139 mg, 0,53 mmol), *trans*-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)encil]dipaladio(II) (25,9 mg, 0,028 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (16,8 mg, 0,058 mmol), metanosulfonamida (159 mg, 1,67 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,23 ml, 1,56 mmol) en 1,4-dioxano (1,80 ml). El recipiente se cerró herméticamente al aire y se expuso a radiación de microondas 140 °C durante 15 minutos. Una vez enfriada la reacción hasta temperatura ambiente la mezcla de reacción se concentró entonces a vacío proporcionando un aceite marrón. El aceite se hizo pasar entonces a través de un lecho corto de sílice eluyendo con 5 % de metanol en diclorometano y las fracciones que contenían producto se reunieron y concentraron a vacío proporcionando un sólido blanquecino (266 mg). Una parte de este material (190 mg) se purificó por cromatografía en columna de fase inversa usando el sistema ISCO™ (cartucho de 30 g ISCO C-18) usando un gradiente de agua/0,01 % de ácido fórmico/acetronitrilo hasta 0,01 % de ácido fórmico/agua como eluyente dando el compuesto del epígrafe (50 mg, 22 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,40 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 7,13 (dd, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H).

CLEM Tr = 4,05 minutos EM m/z 426 [M-H]-

Ejemplo 2 [ilustra el Procedimiento D]

4-[(3-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

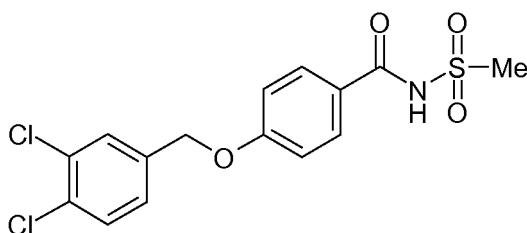


Una solución de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenol (Preparación 5, 50 mg, 0,26 mmol), 4-(bromometil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida (Preparación 4, 84 mg, 0,26 mmol) y carbonato de potasio (71 mg, 0,51 mmol) en dimetil sulfóxido (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa 2M de cloruro de hidrógeno a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se filtró, se lavó con éter dietílico (5 ml) y se secó. El material se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (cartucho de 12 g C-18 biotage; eluyentes: MeCN + 0,1 % de ácido fórmico, y H_2O + 0,1 % de ácido fórmico; Gradiente: 30 % de MeCN, seguido por gradiente hasta 100 % de MeCN, 100 % de MeCN. Las fracciones que contenían producto se reunieron y concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (65 mg, 56 %).

RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 3,30 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,20 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 1H). CLEM Tr = 4,03 minutos EM m/z 442, 444 [M-H]-

Ejemplo 3 [ilustra el Procedimiento B]

4-[(3,4-Diclorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida

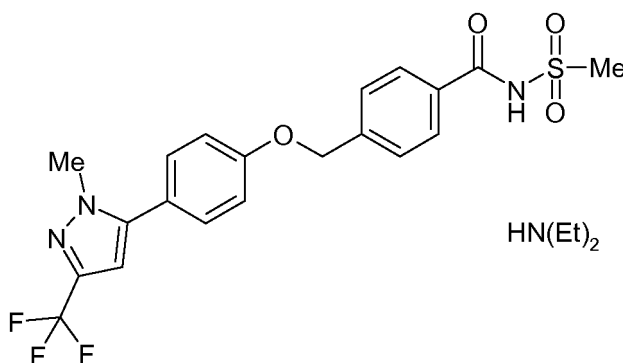


Una solución de ácido 4-[(3,4-diclorobencil)oxi]benzoico (Preparación 9, 0,62 g, 2,10 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (1,2 g, 6,3 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,77 g, 6,30 mmol) y diisopropiletilamina (2,1 ml; 12,51 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos bajo nitrógeno. Se añadió metano sulfonamida (1,0 g, 10,4 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 36 horas. Después de completarse, se añadió agua (20 ml) y se extrajo en diclorometano. La fase orgánica se lavó entonces con ácido clorhídrico (0,5 M, 25 ml) luego salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo resultante se trituró con diclorometano dando el compuesto del epígrafe (275 mg, 35 %) como un sólido blanco.

10 RMN de ^1H (400 MHz, MeOD-d₄): δ 3,34 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 7,09 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,88 (m, 1 H), 7,90 (m, 1H). CLEM Tr = 1,70 minutos EM m/z 375 [MH]⁺

Ejemplo 4

Sal de dietilamina de N-(metilsulfonyl)-4-({4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}metil)benzamida

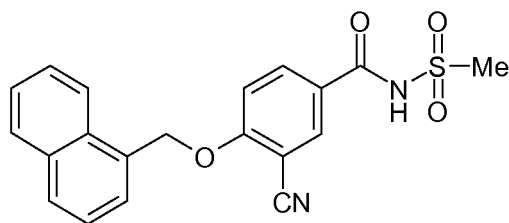


15 A una solución de 4-(bromometil)benzoato de metilo (114 mg, 0,5 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (1,05 ml) en un vial ArQule™ se añadió carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmol) seguido de una solución de 4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenol (Preparación 6, 121 mg, 0,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 60 °C con agitación durante 16 horas y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre éter dietílico (5 ml) y agua (5 ml) y los extractos orgánicos se concentraron a vacío. El residuo bruto se disolvió en tetrahydrofurano (2 ml), se añadió hidróxido de litio (60 mg, 2,5 mmol) y agua (1 ml). El vial ArQule™ se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó hasta 55 °C con agitación durante 6 horas. La solución resultante se diluyó con agua (5 ml) y se lavó con éter dietílico (3 ml). El extracto acuoso se acidificó entonces con solución acuosa 2M de cloruro de hidrógeno y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Los extractos orgánicos se separaron y se evaporó a vacío. El residuo bruto se disolvió en diclorometano (2,5 ml) al cual se añadieron 4-dimetilaminopiridina (122 mg, 1,0 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (192 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó en un recipiente sellado hasta que solubilizó, luego se añadió metanosulfonamida (95 mg, 1,0 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó hasta 40 °C con agitación durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con más diclorometano (5 ml), y se repartió con solución acuosa 2M de cloruro de hidrógeno (5 ml). El extracto orgánico se hizo pasar a través de un cartucho de separación de fases, y se evaporó a vacío. El residuo bruto se disolvió en dimetil sulfóxido (50 mg/ml) y se purificó por B-HPLC proporcionando el compuesto del epígrafe (50,6 mg, 22 %) como la sal de dietilamina.

CLEM Tr = 2,45 minutos EM m/z 452, 454 [M-H]⁻

Ejemplo 5 [ilustra el Procedimiento H]

35 3-Ciano-N-(metilsulfonyl)-4-(1-naftilmetoxi)benzamida



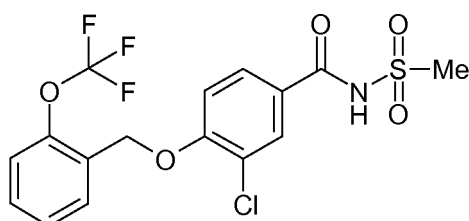
5 A una solución de 1-naftilmetanol (19,8 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano anhidro se añadieron terc-butóxido de potasio (0,14 ml, solución 1 M en tetrahidrofurano anhidro 0,14 mmol) seguido de una solución de 3-ciano-4-fluorobenzoato de metilo (22,4 mg, 0,13 mmol) en dimetil sulfóxido (0,1 ml). La mezcla de reacción se
 10 removió a 80 °C durante 16 horas, se evaporó a vacío, y se añadió agua (1 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (0,7 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (0,7 ml, 1 M, 0,70 mmol) y la mezcla se removió a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó a vacío y se añadió ácido clorhídrico (0,70 ml, 1 M, 0,70 mmol). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml) y los
 15 extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. Al residuo se añadieron metanosulfonamida (27 mg, 0,28 mmol), una solución de 4-dimetilaminopiridina (24,4 mg, 0,20 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (38,3 mg, 0,20 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla se removió durante 16 horas a 30 °C y luego se evaporó a vacío. El residuo se purificó en una columna de HPLC (columna Grace Vydac C18 200*20mm*5mm) con un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido trifluoroacético al 0,1 % proporcionando el compuesto del epígrafe (4,25 mg, 9 %). CLEM Tr = 3,14 minutos EM m/z = 381 [MH]⁺

Procedimiento de CLEM:

Columna Welch XB-C18 2,1350mm 5mm	
Temperatura 50 °C	
Fase móvil A 0,0375 % de ácido trifluoroacético en agua	
Fase móvil B 0,01875 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo	
Gradiente - Inicial	1 % B
Tiempo 0,00 minutos	1 % B
Tiempo 0,60 minutos	5 % B
Tiempo 4,00 minutos	100 % B
Tiempo 4,30 minutos	1 % B
Tiempo 4,70 minutos	1 % B
Caudal	0,8 ml / min
Volumen de inyección	2 ml
Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD	
Modo de ionización IPA-EP	
Polaridad positiva"	

Ejemplo 6

3-Cloro-N-(metilsulfonyl)-4-[[2-(trifluorometoxi)benzil]oxi]benzamida



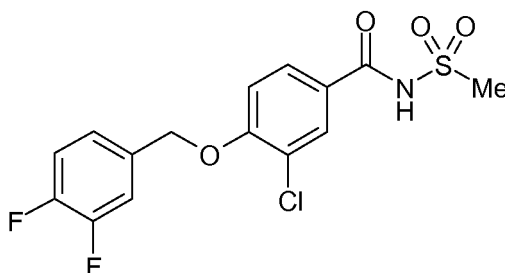
- 5 El compuesto del epígrafe se preparó de forma análoga al compuesto anterior (Ejemplo 5) usando [2-(trifluorometoxi)fenil]metanol (24,0 mg, 0,13 mmol) y 3-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (23,6 mg, 0,13 mmol). El compuesto del epígrafe (8,72 mg, 16 %) se aisló por purificación en una columna de HPLC (Grace Vydac C18 250*20mm*5mm) usando un gradiente de acetonitrilo/agua (ácido trifluoroacético al 0,1 %). CLEM Tr = 3,23 minutos EM m/z = 424 [MH]⁺.

Procedimiento CLEM

Columna Welch XB-C18 2,1350mm 5mm
Temperatura 50 °C
Fase móvil A 0,0375 % de ácido trifluoroacético en agua
Fase móvil B 0,01875 % de ácido trifluoroacético en acetonitrilo
Gradiente - Inicial 10 % B

Ejemplo 7 [ilustra el Procedimiento A]

- 10 3-Cloro-4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida

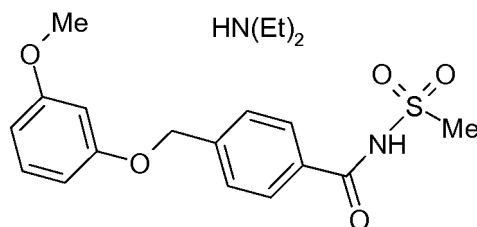


- 15 Se suspendieron ácido 3-cloro-4-[(3,4-difluorobencil)oxi]benzoico (Preparación 11, 100 mg, 0,34 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (148 mg, 0,37 mmol) en DCM anhidro. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución transparente, se añadió metanosulfonamida (98 mg, 1,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se evaporó a vacío y se purificó una porción por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del epígrafe.

CLEM Tr = 2,78 minutos EM m/z 374 [M-H]⁻

Ejemplo 8 [ilustra el Procedimiento C]

- 20 4-[(3-Metoxifenoxi)metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina



- 25 En un vial ArQule™ se añadió carbonato de potasio (138 mg, 1 mmol), 4-(bromometil)benzoato de metilo (114 mg, 0,5 mmol) en DMF (1,05 ml) y 3-metoxifenol (62 mg, 0,5 mmol) en DMF (1,5 ml). El vial se cerró herméticamente y se calentó hasta 65 °C con agitación interna durante 6 horas, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió con EtOAc (3 ml) y agua (3 ml), la fase orgánica se traspasó a otro vial ArQule™ y luego se evaporó. Se añadió THF (2,5 ml), seguido de una solución acuosa de hidróxido de litio (0,5 ml, 60 mg, 2,5 mmol). La mezcla se agitó en el vial sellado a 55 °C durante 18 horas. A continuación, se añadió agua (3 ml) y la fase acuosa se lavó entonces con éter dietílico (1 ml), se acidificó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 1 ml) y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos reunidos se concentraron a vacío. A los residuos en bruto (en un vial ArQule™) se añadieron N,N-dimetilpiridin-4-amina (122 mg, 2 mmol) en DCM (1 ml), clorhidrato de
- 30

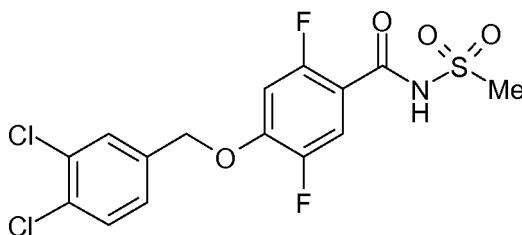
- 5 N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (192 mg, 2 mmol) en DCM (1 ml) y metanosulfonamida (95 mg, 2 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, a continuación se diluyó con DCM (2 ml) y se repartió con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 2 ml). La fase orgánica se hizo pasar seguidamente a través de un cartucho de separación de fases Phase separation cartridge™ y se secó al aire durante 18 horas. El residuo bruto resultante (110 mg, 66 %) se disolvió en DMSO (50 mg/ml) y se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del epígrafe (50,1 mg, 30 %) como la sal de dietilamina. CLEM Tr = 3,31 minutos EM m/z 336 [MH]⁺, 334 [M-H]⁻

Condiciones básicas preparativas

- Columna: XTerra C18, 5um 19 x 100 mm
- 10 Temperatura: Ambiente
- Detección: ELSD - EM
- Fractionlynx 4
- Volumen de inyección: 1000 ul
- Caudal: 18 ml / min
- 15 Fase móvil: A: H₂O + 0,1 % de DEA, B: MeCN + 0,1 % de DEA
- Gradiente (Tiempo/minutos, % B) - (0-1, 5), (1-7, 5-98), (7-9, 98), (9-9,1, 98-5), (9,1-10, 5)

Ejemplo 9 [ilustra el Procedimiento E]

4-[(3,4-Diclorobencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



- 20 A una solución de 2,5-difluoro-4-hidroxi-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 18, 10,6 g, 42,2 mmol) en DMSO (53 ml) se añadió 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno (10,63 g, 44,3 mmol) y carbonato de potasio (11,66 g, 84,4 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno (1 M, 100 ml) y agua (100 ml). El precipitado blanquecino resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró y se lavó con agua (3 x 100 ml). El sólido amarillo pálido resultante se suspendió en acetona
- 25 (106 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. La suspensión se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se filtró proporcionando la primera tanda del compuesto del epígrafe bruto como un sólido blanco (11,6 g, 67 %).

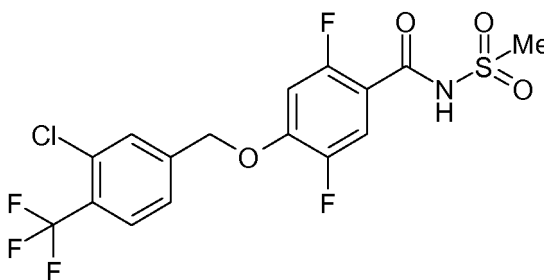
Se llevó a cabo una preparación idéntica sobre 4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-2,5-difluorobenzamida (18,0 g, 71,7 mmol) proporcionando la segunda tanda del compuesto del epígrafe bruto como un sólido blanco (14,0 g, 47,6 %).

- 30 Los sólidos blancos reunidos se suspendieron en acetonitrilo y se calentó a reflujo obteniendo una solución. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino (25,6 g, 54,8 %).

RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,35 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,39 (dd, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,62 (dd, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,78 (s, 1H).

Ejemplo 10

- 35 4-(3-Cloro-4-(trifluorometil)benciloxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



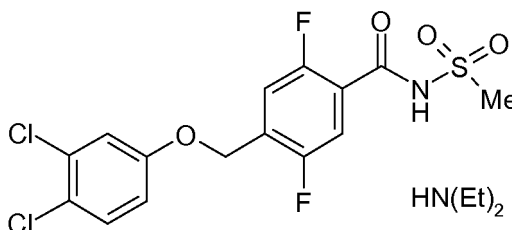
5 A una solución de 1-bromo-4-(3-cloro-4-(trifluorometil)benziloxi)-2,5-difluorobenceno (Preparación 19, 200 mg, 0,50 mmol) en 1,4-dioxano (2,0 ml) se añadieron molibdenohexacarbonilo (142 mg, 0,50 mmol), trans-bis(acetato)bis[*o*-(di-*o*-tolilfosfino)benzil]dipaladio (II) (23 mg, 0,025 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (14 mg, 0,050 mmol), 1,8-diazobicyclo[5,4,0]undec-7-eno (223 ml, 1,49 mmol) y metanosulfonamida (142 mg, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se calentó en microondas a 140 °C durante 20 minutos. El disolvente se evaporó seguidamente a vacío proporcionando un aceite marrón, que se disolvió en DCM (20 ml). Se añadió hidrógenosulfato de potasio (30 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml), seguidamente se lavaron los orgánicos reunidos con salmuera (50 ml), se filtró a través de un separador de pases y se redujo hasta sequedad dando un sólido pardo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 2 a 10 % de metanol en DCM proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (57 mg, 26 %).

10 RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): 3,32 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 7,36 (dd, 1 H), 7,60-7,64 (m, 2H), 7,80 (m, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 12,07 (ancho, 1H).

15 CLEM Tr = 3,38 minutos EM m/z 442 [M-H]⁻

Ejemplo 11 [ilustra el Procedimiento G]

4-((3,4-Diclorofenoxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida, sal de dietilamina

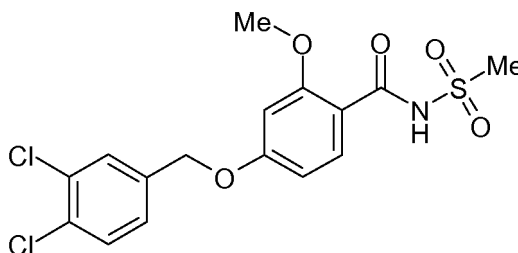


20 A 4-((3,4-diclorofenoxi)metil)-2,5-difluorobenzamida (Preparación 24, 60 mg, 0,18 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución en THF de hexametildisilazida de litio (1 M, 0,362 ml, 0,362 mmol) durante 2 minutos. Después de agitar durante 15-20 minutos, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,028 ml, 0,362 mmol) y la solución se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc y se lavó dos veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó proporcionando un aceite amarillo (65 mg), que se purificó por HPLC preparativa proporcionando el compuesto del epígrafe.

25 CLEM Tr = 4,01 minutos EM m/z 408 [M-H]⁺

Ejemplo 12

4-[(3,4-Diclorobencil)oxi]-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida



A una solución de metanosulfonamida (79,6 mg, 0,837 mmol) y

5 bis[(2,2-dimetilpropanoil)oxi](fenil)-lambda~3~-yodano (630,0 mg, 1,553 mmol) en acetato de isopropilo (6,0 ml) se añadió 4-[(3,4-diclorobencil)oxi]-2-metoxibenzaldehído (Preparación 25, 300,0 mg, 0,963 mmol) y tamices moleculares de 4A (500,0 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos produciendo una suspensión espesa. Se añadió 3,3'-(1,3-fenileno)bis(ácido 2,2-dimetilpropanoico)-dirodio (Rh-Rh) (2:1) (13 mg, 0,017 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces 1,2-dicloroetano (5 ml) produciendo una solución verde, que se agitó durante otras 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío y se repartió entre DCM y solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M). Los orgánicos reunidos se secaron a través de un cartucho de separación de fases Phase separation cartridge™ y se evaporó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 60 % de EtOAc en heptano proporcionando el compuesto del epígrafe como una goma amarillo pálido que solidificó en reposo (140 mg, 41 % de rendimiento):

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,40 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,58 (d, 1 H), 6,68 (dd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H + CDCl₃ pico), 7,48 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 10,03 (ancho, 1 H).

CLEM Tr = 1,72 minutos EM m/z = 402 [M-H]-

15 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento A que se describe para el Ejemplo 7 anterior, usando el correspondiente precursor ácido carboxílico.

Ej.	Nombre	Datos
13	2,5-Difluoro-4-((3-metoxifenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 3,08 min. EM m/z 372[MH] ⁺
14	2,5-Difluoro-4-((2-metoxifenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 2,97 min. EM m/z 372 [MH] ⁺
15	4-((4-Cloro-2-metoxifenoxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 3,24 min. EM m/z 404 [M-H] ⁻
16	4-((3-Clorofenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 2,74 min. EM m/z 338 [M-H] ⁻
17	4-((4-Cianofenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 3,20 min. EM m/z 331 [M+H] ⁺
18	4-((4-Clorofenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 2,76 min. EM m/z 338 [M-H] ⁻
19	4-((3,4-Diclorofenoxi)metil)-3-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 3,27 min. EM m/z 403 [M-H] ⁻
20	4-(Benciloxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 2,85 min. EM m/z 306 [M ⁺ H] ⁺
21	4-(3-Bromobenciloxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 2,16 min. EM m/z 381 [M-H] ⁻
22	4-(4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)benciloxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida	CLEM Tr = 1,91 min. EM m/z 384 [M-H] ⁻

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento B que se describe para el Ejemplo 3 anterior, usando el correspondiente precursor ácido carboxílico.

Ej.	Nombre	Datos
23	N-(sec-Butilsulfonyl)-4-((3,4-diclorofenoxi)metil)-2,5-difluorobenzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 1,1 (m, 3H), 1,4 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 3,4 (m, 1H), 5,3 (m, 2H), 7,1 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,6 (m, 1H). CLEM Tr = 4,10 min. EM m/z 450 [MH] ⁻

Ej.	Nombre	Datos
24	4-((2,4-Diclorofenoxi)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 2,25 min. EM m/z 372 [M-H]-
25	4-((4-Etilfenoxi)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 3,75 min. EM m/z 332 [M-H]-
26	N-(Metilsulfonil)-4-[[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,35 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,84 - 7,90 (m, 2H), 7,90 - 7,95 (m, 3H), 9,28 (dd, 1H), 9,49 (dd, 1H), 12,13 (s ancho, 1H). CLEM Tr = 1,29 min. EM m/z 452 [MH] ⁺ , 450 [M-H]-
27	4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 2,95 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,00 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,89 (d, 2H). CLEM Tr = 1,74 min. EM m/z 406 [M-H]-
28	4-[(3,4-Diclorofenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,37 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 3H), 7,93 - 8,00 (m, 2H), 12,14 (ancho, 1H). CLEM Tr = 3,31 min. EM m/z 374 [MH] ⁺
29	3-Cloro-4-((3,4-diclorofenoxi)metil)-N-(metilsulfonil)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 2,51 min. EM m/z 408 [MH] ⁺
30	4-[(3,4-Diclorofenoxi)metil]-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,41 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,82 (dd, 1H), 7,06 - 7,11 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 10,15 (ancho, NH). CLEM Tr = 1,75 min. EM m/z 404 [MH] ⁺ , 402 [M-H]-

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento C que se describe para el Ejemplo 8 anterior, usando los correspondientes precursores fenol y bromuro de bencilo.

Ej.	Nombre	Datos
31	4-[(4-Metoxifenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	CLEM Tr = 3,27 min. EM m/z 334[M-H] ⁻ , 336[MH] ⁺
32	N-(Metilsulfonil)-4-[(2-piperidin-4-ilfenoxi)metil]benzamida	CLEM Tr = 2,25 min. EM m/z 389[MH] ⁺ , 387[M-H] ⁻
33	4-[(2,3-Diclorofenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	CLEM Tr = 1,78 min. EM m/z 374[MH] ⁺ , 372[M-H] ⁻
34	4-[(2-Metoxifenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	CLEM Tr = 1,93 min. EM m/z 337[MH] ⁺ , 335[M-H] ⁻

Ej.	Nombre	Datos
35	N-(Metilsulfonyl)-4-[(3-piperidin-4-ilfenoxi)metil]benzamida	CLEM Tr = 2,39 min. EM m/z 389[MH] ⁺ , 387[M-H] ⁻
36	N-(Metilsulfonyl)-4-[(4-piperidin-4-ilfenoxi)metil]benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 2,14 min. EM m/z 389[MH] ⁺ , 387[M-H] ⁻
37	4-[[4-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 2,67 min. EM m/z 386[MH] ⁺ , 384[M-H] ⁻
38	4-[[4-Cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 2,30 min. EM m/z 420[MH] ⁺ , 418[M-H] ⁻
39	3-Cloro-4-[(4-etilfenoxi)metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 3,96 min. EM m/z 368[MH] ⁺ , 366[M-H] ⁻
40	4-[(4-Etilfenoxi)metil]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 3,60 min. EM m/z 352[MH] ⁺ , 350[M-H] ⁻
41	4-[(4-Etilfenoxi)metil]-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 3,72 min. EM m/z 365[MH] ⁺ , 363[M-H] ⁻
42	4-[(4-Etilfenoxi)metil]-3-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 2,30 min. EM m/z 365[MH] ⁺ , 363[M-H] ⁻
43	4-[(4-Etilfenoxi)metil]-2-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 3,69 min. EM m/z 348[MH] ⁺ , 346[M-H] ⁻

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento D, que se describe para el Ejemplo 2 anterior, usando los correspondientes precursores fenol y bromuro de bencilo.

Ej.	Nombre	Datos
44	4-[(2-Cloro-4-cianofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,38 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,07 (s, 1H). CLEM Tr = 1,62 min. EM m/z 399 [M-H] ⁻
45	4-[(3-Cloro-4-cianofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,39 (s, 3H), 5,36 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,92 (m, 1H). CLEM Tr = 1,63 min. EM m/z 399 [M-H] ⁻
46	4-[(3-Cloro-4-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,39 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,59 (m, 2H). CLEM Tr = 1,75 min. EM m/z 392 [M-H] ⁻
47	4-[(4-Cloro-3-cianofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,36 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,77 (m, 1H). CLEM Tr = 1,71 min. EM m/z 399 [M-H] ⁻

Ej.	Nombre	Datos
48	4-[(3,4-Difluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,37 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,58 (m, 2H). CLEM Tr = 1,67 min. EM m/z 376 [M-H]-
49	4-[(4-Cloro-3-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,38 (s, CH ₃), 5,20 (s, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,59 (m, 2H). CLEM Tr = 1,77 min. EM m/z 392 [MH]-
50	4-[[4-Cloro-3-(difluorometoxi)fenoxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,40 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (m, 2H). CLEM Tr = 1,45 min. EM m/z 440 [MH]-
51	4-[(4-Cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,44 (s, 3H), 5,16 (s, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,81 (s, 1H). CLEM Tr = 3,58 min. EM m/z 458 [MH]-
52	4-[[3-Cloro-4-(difluorometoxi)fenoxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,40 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,60 (m, 2H). CLEM Tr = 1,44 min. EM m/z 440 [MH]-
53	4-[(3-Cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3,15 (s, 3H), 5,18 (s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,20-7,35 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m, 1H). CLEM Tr = 3,62 min. EM m/z 458 [MH]-
54	4-[(4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,30 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,60 (m, 3H). CLEM Tr = 4,43 min. EM m/z 442 [MH]-
55	4-[(2,5-Difluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,36 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,78 - 6,85 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,52 - 7,57 (m, 1H), 7,62 (dd, 1H). CLEM Tr = 2,87 min. EM m/z 376 [M-H]-
56	4-[(3-Trifluorometoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,35 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 6,94 - 7,00 (m, 1H), 7,07 - 7,12 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 2H). CLEM Tr = 1,63 min. EM m/z 424 [M-H]-
57	2,5-Difluoro-N-(metilsulfonil)-4-[(2,4,5-trifluorofenoxi)metil]benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,35 (s, 3H), 5,25 (d, 2H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 3H). CLEM Tr = 1,60 min. EM m/z 396 [MH]+, 394 [M-H]-
58	5-Cloro-4-(3-cloro-4-(trifluorometil)benciloxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,38 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 12,40 (ancho, 1H). CLEM Tr = 3,49 min. EM m/z 458 [M-H]-

Ej.	Nombre	Datos
59	5-Cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)benciloxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,37 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 12,40 (ancho, 1H). CLEM Tr = 3,49 min. EM m/z 458[M-H]-,
60	5-Cloro-4-((3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, CDC ₃): δ 3,09 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,01-7,17 (m, 2H), 7,81 (s, 1H). CLEM Tr = 3,49 min. EM m/z 476[MH]+,
61	5-Cloro-4-[[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenoxi]metil]-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,40 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,85 (m, 1H). CLEM Tr = 1,42 min. EM m/z 456 [M-H]-
62	5-Cloro-4-[[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenoxi]metil]-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,40 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,85 (m, 1H). CLEM Tr = 1,48 min. EM m/z 456 [M-H]-
63	5-Cloro-4-[[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,40 (s, 3H), 5,25 (s, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,85 (m, 1H). CLEM Tr = 3,76 min. EM m/z 474 [MH]-
64	4-[(4-Cloro-2-metoxifenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,42 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 8,50 (ancho, 1H). CLEM Tr = 1,54 min. EM m/z 369 [MH]-, 371 [MH]-
65	4-[[3-Cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3,34 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 7,09 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,94 (d, 2H) CLEM Tr = 2,95 min. EM m/z 406 [MH]-

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento E, que se describe para el Ejemplo 9 anterior, a partir del fenol y el bromuro de bencilo correspondientes.

Ej.	Nombre	Datos
66	4-(4-Cloro-3-metoxibenciloxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	CLEM Tr = 2,82 min. EM m/z 404 [MH]-
67	4-(4-Cloro-3-cianobenciloxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 2,64 min. m/z 399 [MH]-
68	4-(3-Cloro-4-metoxibenciloxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	CLEM Tr = 2,70 min. EM m/z 404 [MH]-

- 5 El siguiente ejemplo se preparó de acuerdo con el **Procedimiento F**, que se describe para el Ejemplo 1 anterior, usando 5-bromo-2-[(3,4-diclorofenoxi)metil]benzonitrilo (Preparación 60).

Ej.	Nombre	Datos
69	5-Ciano-4-((3,4-diclorofenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida, sal de dietilamina	CLEM Tr = 3,82 min. EM m/z 397 [MH]-

El siguiente ejemplo se preparó de acuerdo con el **Procedimiento G**, que se describe para el Ejemplo 11 anterior, usando 2,5-difluoro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenilmetoxi]-benzamida (Preparación 62).

Ej.	Nombre	Datos
70	4-(4-Cloro-3-(trifluorometil)enciloxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	RMN de ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD): δ 3,15 (3H, s), 5,05 (2H, s), 6,95 (1H, dd), 7,35 (1H, dd), 7,42 (1H, m), 7,48 (1H, m), 7,74 (1H, s ancho). CLEM Tr = 3,66 min. EM m/z 444[MH] ⁺ , 442[MH]-

- 5 Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 5 anterior, usando los correspondientes precursores metanol y benzoato. A menos que se indique de otro modo, todos los espectros de masas, EM (m/z), son [MH]⁺.

Ej.	Nombre	EM (m/z)
71	5-cloro-2-fluoro-4-[(4-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida	388
72	5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[[4-(trifluorometoxi)encil]oxi]benzamida	442
73	3-cloro-4-[(4-clorobencil)oxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida	374
74	4-[(3-clorobencil)oxi]-3-ciano-N-(metilsulfonyl)benzamida	365
75	3-cloro-N-(metilsulfonyl)-4-[[2-(trifluorometil)encil]oxi]benzamida	408
76	3-ciano-N-(metilsulfonyl)-4-[[2-(trifluorometoxi)encil]oxi]benzamida	415
77	4-[(4-clorobencil)oxi]-3-ciano-N-(metilsulfonyl)benzamida	365
78	5-cloro-4-[(2-clorobencil)oxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	392
	No hay Ejemplo 79	
80	3-cloro-4-[(3-cianobencil)oxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida	365
	No hay Ejemplo 81	
82	4-[(3-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida	336
83	4-(bifenil-4-ilmetoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	434
84	5-cloro-4-[(4-clorobencil)oxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	392
85	4-(bifenil-4-ilmetoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida	382
86	5-cloro-4-[(3-clorobencil)oxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	392
87	4-(bifenil-2-ilmetoxi)-5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	434
88	4-[(4-clorobencil)oxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida	340
89	4-[(4-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida	336
90	3-cloro-N-(metilsulfonyl)-4-[[4-(1H-pirazol-1-il)encil]oxi]benzamida	406
91	4-[(3-clorobencil)oxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida	340
92	N-(metilsulfonyl)-4-[[3-(trifluorometoxi)encil]oxi]benzamida	390
93	4-(bifenil-2-ilmetoxi)-3-ciano-N-(metilsulfonyl)benzamida	407
94	4-(bifenil-2-ilmetoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida	382

Los siguientes Ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento D descrito en el Ejemplo 2 anterior, usando

ES 2 526 982 T3

los correspondientes precursores fenol y bromuro de bencilo. A menos que se indique de otro modo, todos los espectros de masas, EM (m/z), son [MH]⁺.

Ej.	Nombre	EM (m/z)
	No hay Ejemplo 95	
	No hay Ejemplo 96	
97	2,5-difluoro-4-[(3-fluoro-4-metoxifenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	388
98	4-[(3-cloro-5-metoxifenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	404
99	4-[(6-ciano-2-naftil)oxi]metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	415
100	4-[(5-cloro-2-metilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	388
101	4-[(4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	433
102	2,5-difluoro-4-[(2-metil-3-(1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	420
103	4-[(3,4-dicianofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	390
104	4-[(4-ciano-2-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	383
105	4-[(3-cloro-5-metilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	388
106	2,5-difluoro-4-[(3-(1-metilpiperidin-4-il)fenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	439 [MH] ⁺
107	2,5-difluoro-4-[(3-isopropilfenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	382
108	2,5-difluoro-4-[(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	426
109	2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)-4-[(3-(trifluorometil)fenoxi)metil]benzamida	408
110	2,5-difluoro-4-[(2-fluorofenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	358
111	4-[(2,3-difluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	376
112	4-[(2-etilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	368
113	2,5-difluoro-4-[(3-(4-metilpiperazin-1-il)fenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	438
	No hay Ejemplo 114	
115	2,5-difluoro-4-[(4-metilfenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	354
116	2,5-difluoro-4-[(3-fluorofenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	358
117	2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)-4-[(2-(trifluorometoxi)fenoxi)metil]benzamida	424
118	4-[(3,5-difluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	376
119	4-[(3,5-dimetilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	368
120	4-[(3,4-dimetilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	368
121	4-[(3-cloro-4-etoxifenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	418
122	4-[(2-cloro-5-metoxifenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	406 [MH] ⁺
123	2,5-difluoro-4-[(2-fluoro-5-(trifluorometil)fenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	426
124	4-[(3-cloro-5-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	392
125	4-[(3-ciano-4-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	383
126	4-[(2,6-difluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	378
127	4-[(4-ciano-3-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	383
128	2,5-difluoro-4-[(3-fluoro-5-metoxifenoxi)metil]-N-(metilsulfonil)benzamida	388
129	4-[(2-cloro-3,4-difluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	410
130	2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)-4-[(2-naftiloxi)metil]benzamida	390
131	4-[(2-cloro-5-ciano-4-metilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	413

ES 2 526 982 T3

Ej.	Nombre	EM (m/z)
132	4-[(4-ciano-2-metoxifenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	395
133	4-[(4-cloro-2-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	392
134	4-[(2,5-diclorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	408
135	4-[(4-cloro-2-cianofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	399
136	2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[(3-morpholin-4-ilfenoxi)metil]benzamida	425
137	4-[(2-cianofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	365
138	2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[[4-(1,3-oxazol-4-il)fenoxi]metil]benzamida	407
139	2,5-difluoro-4-[[3-metoxi-4-(1H-pirazol-1-il)fenoxi]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida	436
140	2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[(2,3,6-trifluorofenoxi)metil]benzamida	394
141	2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]benzamida	408
142	2,5-difluoro-4-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida	426
143	2,5-difluoro-4-[(5-fluoro-2-isopropoxifenoxi)metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida	416
144	2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[[4-(trifluorometoxi)fenoxi]metil]benzamida	424
145	4-[(2-ciclopropil-4-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	398
146	4-[(2-ciano-4-metoxifenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	395
147	2,5-difluoro-4-[(4-isopropilfenoxi)metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida	382
148	4-[(4-cloro-2-isoxazol-5-ilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	441
149	4-[(2-cloro-6-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	394 [MH] ⁺
150	2,5-difluoro-4-[(3-metoxi-5-metilfenoxi)metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida	384
151	4-[(3-cloro-4-metilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	388
152	4-[(2-cloro-3-ciano-4-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	417
153	4-[(2-ciano-4-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	383
154	4-[(3-cianofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	365
155	4-[(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	406
156	2,5-difluoro-4-[[7-metoxi-1-naftil]oxi]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida	420
157	4-[(2-cloro-4-metoxifenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	404
158	2,5-difluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida	358
159	4-[(4-cloro-3-metilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	388
160	2,5-difluoro-4-[[4-metoxi-1-naftil]oxi]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida	420
161	4-[(3-etoxifenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	384
162	4-[(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	393
163	4-[(3-cloro-2-ciano-4-fluorofenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	417
164	2,5-difluoro-4-[(4-metoxifenoxi)metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida	370
165	2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[(1-naftiloxi)metil]benzamida	390
166	2,5-difluoro-4-[[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenoxi]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida	422
167	4-[(3,4-difluoro-2-metilfenoxi)metil]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida	390
168	2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[(3-piperidin-1-ilfenoxi)metil]benzamida	423

Los Ejemplos de la tabla siguiente se prepararon de acuerdo con el procedimiento de tres etapas.

Etapa 1:

5 Se disolvieron el fenol plantilla - bien (a) metil-4-hidroxi-benzoato o (b) metil-2,5-difluoro-4-hidroxi-benzoato -(0,15 mmol) y el monómero alcohol apropiado (0,13 mmol) en CH₂Cl₂. Se añadió trifenilfosfina soportada en polímero (125 mg, 3,0 mmol/g, 0,375 mmol) seguida de N,N,N'-tetrametilazodicarboxilato (43 mg, 0,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y luego se añadió al filtrado ácido cítrico (1,0 ml, 2,5 % acuoso). La mezcla se extrajo a continuación con CH₂Cl₂ (3 x 1,0 ml) y los orgánicos reunidos se concentraron a presión reducida proporcionando el benzoato bruto. El material se llevó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Etapa 2:

10 Se llevó a cabo la saponificación de acuerdo con la Preparación 9 usando el benzoato de la Etapa 1 con hidróxido de litio (0,63 ml, 2M, 1,25 mmol), THF (0,63 ml) y se removió a 50 °C durante 16 horas. El ácido benzoico se llevó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Etapa 3:

15 Se llevó a cabo la formación de la acil sulfonamida de acuerdo con el Ejemplo 3, Procedimiento B, usando el ácido benzoico de la Etapa 2 con metilsulfonamida (12 mg, 0,13 mmol), EDCI (72 mg, 0,38 mmol) y DMAP (23 mg, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se removió a 30 °C durante 16 horas.

A no ser que se indique de otro modo, todos los espectros de masas, EM (m/z), son [MH]⁺.

Ej.	Nombre	EM (m/z)
169	4-[(2-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	336
170	4-[(2,3-difluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	342
171	4-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	358
172	4-[(4-cianobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	331
173	4-[(3,5-diclorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	374
174	4-(ciclohexilmetoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida	312
175	4-[(2,5-diclorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	374
176	4-[(4-fluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	324
177	4-[(3,4-difluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	342
178	4-[(4-cloro-3-fluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	358
179	N-(metilsulfonil)-4-[[3-(trifluorometil)bencil]oxi]benzamida	374
180	4-[(2-fluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	324
181	N-(metilsulfonil)-4-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]benzamida	390
182	4-[(2-cloro-6-fluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	358
183	N-(metilsulfonil)-4-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]benzamida	374
184	4-[(2,6-diclorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	374
185	4-[(4-fluoro-3-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	354
186	4-[(2-clorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	340
187	4-[(3,5-difluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	342
188	4-[(2-fluoro-5-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	354
189	4-[(2,3-diclorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	374
190	4-[(2,4-diclorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	374
191	4-(ciclopentilmetoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida	298
192	2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)-4-[[3-(trifluorometil)bencil]oxi]benzamida	410
193	2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)-4-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]benzamida	410
194	2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)-4-(1-naftilmetoxi)benzamida	392

ES 2 526 982 T3

Ej.	Nombre	EM (m/z)
195	2,5-difluoro-4-[(3-fluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	360
196	2,5-difluoro-4-[(4-metilbencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	356
197	4-(ciclobutilmetoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	320
198	2,5-difluoro-4-[(4-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	372
199	2,5-difluoro-4-[(2-fluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	360
200	2,5-difluoro-4-[(2-metoxi-4-metilbencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	386
201	4-[(3,5-dimetoxibencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	402
202	4-[(2,5-dimetoxibencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	402
203	4-[(3,4-dimetilbencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	370
204	4-[(2,4-difluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	342
205	2,5-difluoro-4-[(2-fluoro-5-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	390
206	4-[(2,3-dimetoxibencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	402
207	4-[(3-clorobencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	376
208	4-[(2,5-difluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	342
209	2,5-difluoro-4-[(2-metilbencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	356
210	4-[(2-metoxi-5-metilbencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	350
211	4-[(4-(difluorometoxi)bencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	408
212	2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)-4-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]benzamida	426
213	4-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	358
214	4-[(2,3-diclorobencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	410
215	2,5-difluoro-4-[(4-fluoro-2-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	390
216	2,5-difluoro-4-[(4-fluorobencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	360
217	2,5-difluoro-4-[(3-metilbencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	356
218	4-[[2-(difluorometoxi)bencil]oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	408
219	2,5-difluoro-4-[(2-metoxi-5-metilbencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	386
220	2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)-4-[[2-(trifluorometil)bencil]oxi]benzamida	410
221	4-[(2-clorobencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	376
222	2,5-difluoro-4-[(3-metoxi-4-metilbencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	386
223	4-[(5-cloro-2-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	370
224	4-[[3-(difluorometoxi)bencil]oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	408
225	4-[(4-clorobencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	376
226	4-[(2-etoxibencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	386
227	2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)-4-(2-naftilmetoxi)benzamida	392
228	4-[(3-cloro-4-metilbencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	390
229	4-[(2,5-difluorobencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	378
230	4-[(5-cloro-2-metoxibencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	406
231	4-[(4-cloro-2-fluorobencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	394
232	4-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida	394
233	2,5-difluoro-4-[(2-metoxibencil)oxi]-N-(metilsulfonil)benzamida	372

El experto apreciará que en los Ejemplos anteriores el compuesto de fórmula (I) se preparó en forma de una sal, la misma puede convertirse en la base libre o ácido libre correspondientes en condiciones convencionales (o, en el caso de una sal que se obtiene por purificación mediante las condiciones de Auto-HPLC descritas antes en el preámbulo de los Ejemplos, mediante el uso de condiciones alternativas apropiadas de HPLC preparativa).

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

N-(metilsulfonyl)-4-({4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}metil)benzamida;

4-(((3-metoxifenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida;

4-(((3,4-diclorofenoxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida;

4-(((4-cloro-2-metoxifenoxi)metil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida;

10 4-(((3-clorofenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida;

4-(((4-clorofenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida;

4-((benciloxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida;

4-(((2,4-diclorofenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida;

4-(((4-etilfenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida;

15 3-cloro-4-((3,4-diclorofenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida;

N-(metilsulfonyl)-4-[(4-piperidin-4-ilfenoxi)metil]benzamida;

4-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida;

4-[[4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida;

3-cloro-4-[(4-etilfenoxi)metil]-N-(metilsulfonyl)benzamida;

20 4-(((4-etilfenoxi)metil)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida;

4-(((4-etilfenoxi)metil)-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida;

4-(((4-etilfenoxi)metil)-3-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida;

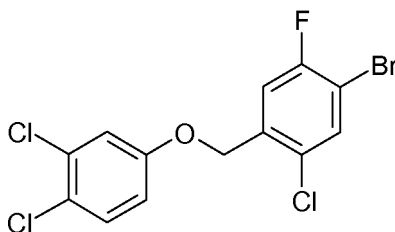
4-(((4-etilfenoxi)metil)-2-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida;

4-((4-cloro-3-cianobenciloxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida; y

25 5-ciano-4-((3,4-diclorofenoxi)metil)-N-(metilsulfonyl)benzamida.

Preparación 1

1-Bromo-5-cloro-4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-2-fluorobenceno

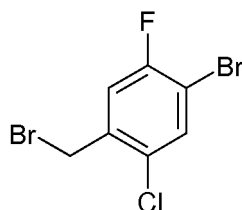


30 Una mezcla de 3,4-diclorofenol (730 mg, 4,48 mmol), 1-bromo-4-(bromometil)-5-cloro-2-fluorobenceno (Preparación 2, 1,35 g, 4,48 mmol), y carbonato de potasio (1,87 g, 13,5 mmol) en acetona (56 ml) se agitó durante 72 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se filtró a través de Arbocel™. El Arbocel™ se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos reunidos se concentraron a vacío proporcionando un sólido amarillo pálido. El sólido se disolvió seguidamente en acetato de etilo (150 ml) y se lavó sucesivamente con solución acuosa de hidróxido de sodio (0,5 M, 100 ml), salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un sólido blanquecino (1,90 g). La
35 recristalización en etanol caliente proporcionó el compuesto del epígrafe (920 mg, 53 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,06 (s, 2H), 6,84 (dd, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,34 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,63 (d, 1 H).
CLEM Tr = 4,25 minutos EM m/z 382 [MH]⁺

Preparación 2

1-Bromo-4-(bromometil)-5-cloro-2-fluorobenceno

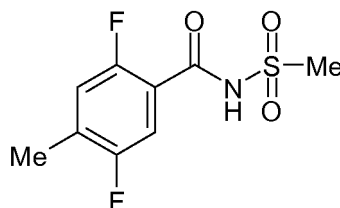


5 Una solución de 4-bromo-2-cloro-5-fluorotolueno (997 mg, 4,46 mmol), N-bromosuccinimida (837 mg, 4,70 mmol) y peróxido de benzoilo (35 mg, 0,14 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se calentó hasta reflujo a 85 °C durante 18,5 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a vacío proporcionando un residuo sólido crema. El residuo se suspendió en heptano (40 ml), se filtró y el filtrado se concentró seguidamente a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite transparente (1,35 g, 100 %). El compuesto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,50 (s, 2H), 7,24 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H).

Preparación 3

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



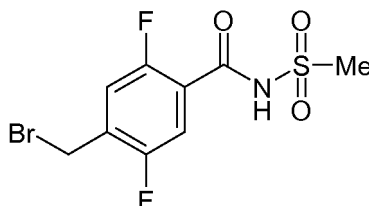
15 Una mezcla de ácido 2,5-difluoro-4-metilbenzoico (6,0 g, 34,9 mmol), diisopropiletilamina (13,5 g, 105,0 mmol), anhídrido cíclico del ácido propanofosfónico (50 ml, solución al 50 % p/p en acetato de etilo, 84,0 mmol) y metilsulfonamida (6,6 g, 69,7 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se calentó bajo reflujo con agitación bajo N_2 durante 18 horas. Después de enfriar, la solución se evaporó a vacío y el residuo se suspendió en agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml) y el extracto orgánico se lavó seguidamente con salmuera (2 x 80 ml). La solución orgánica se secó seguidamente sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío dando un sólido. La trituración con hexano dio el compuesto del epígrafe (7,6 g, 87 %) como un sólido blanquecino después de secar.

RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 2,26 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 7,33 (m, 1 H), 7,44 (m, 1H).

CLEM Tr = 1,24 minutos EM m/z 248 [M-H]⁻

25 Preparación 4

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



30 Una mezcla agitada de 2,5-difluoro-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 3, 5,07 g, 20,3 mmol), N-bromosuccinimida (recién recristalizada y secada, 4,71 g, 26,4 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,05 g, 0,30 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 ml) se calentó a reflujo bajo nitrógeno mientras era irradiado con luz desde una bombilla. Después de 2 horas, se añadió más azobisisobutironitrilo (0,05 g, 0,30 mmol) y la reacción se calentó bajo reflujo

durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a vacío. El residuo se repartió entre salmuera (200 ml) y acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío dando un aceite amarillo pálido que solidificó en reposo (7,88 g). La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida usando el sistema ISCO™ (cartucho de 120 g), cargando en diclorometano (20 ml) con un eluyente de heptano hasta acetato de etilo al 20 % /heptano hasta acetato de etilo al 30 % /heptano dio el compuesto del epígrafe (3,71 g, 56 %) como un sólido blanco.

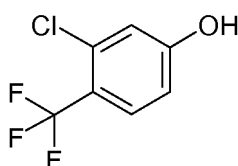
5

RMN de ^1H (400MHz, d_6 -DMSO): δ 3,34 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 7,58 (m, 2H).

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

Preparación 5

10 3-Cloro-4-(trifluorometil)fenol



A una solución agitada de 2-cloro-4-fluorobenzotrifluoruro (500 mg, 2,52 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml) se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (0,40 ml, 2,77 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió entonces, gota a gota hidruro de sodio (302 mg, dispersión en aceite al 60 % p/p, 7,55 mmol). Después de 5 minutos se formó una suspensión blanca espesa. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente lentamente y luego se agitó durante otras 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó entonces con hielo - agua (50 ml) y se lavó con éter dietílico (50 ml). Los extractos acuosos se acidificaron con solución acuosa 2M de cloruro de hidrógeno y se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío durante 16 horas proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (356 mg, 72 %).

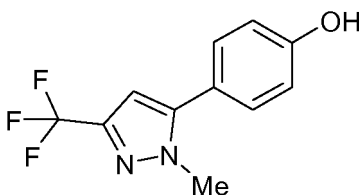
15

20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,75 (dd, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,51 (d, 1H).

CLEM Tr = 1,23 minutos EM m/z 195 [M-H]-

Preparación 6

4-[1-Metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenol



25 A una solución de 4-yodofenol (75 mg, 0,34 mmol) en una mezcla de agua (1 ml) y 1,4-dioxano (2 ml) se añadió ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]borónico (Preparación 7, 90 mg, 0,46 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (18,3 mg, 0,03 mmol) y carbonato de cesio (240 mg, 0,74 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C en un Reactival™ durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y salmuera (2 x 10 ml). El extracto orgánico se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío. El material bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando el sistema ISCO™ (columna de 12 g), eluyendo con heptano/acetato de etilo 70:30. Las fracciones que contenían producto se reunieron y concentraron a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (61 mg, 73 %).

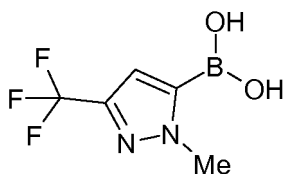
30

RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 4,90 (s, 3H), 6,75 (s, 1 H), 6,90 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 9,80 (s, 1 H).

35 CLEM: Tr = 1,41 minutos EM m/z 242 [MH]+

Preparación 7

Ácido [1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]borónico



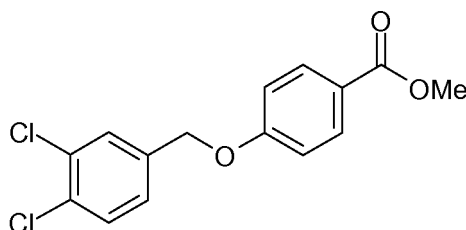
5 A una solución agitada de 1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,89 g, 12,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) bajo nitrógeno enfriada hasta -78 °C se añadió n-butil litio (8,3 ml, solución 1,6 M en hexanos, 13,2 mmol) lentamente durante 5 minutos. La solución amarilla resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora y luego se añadió lentamente borato de trimetilo (1,56 ml, 13,9 mmol). El matraz de reacción se cubrió con papel aluminio para calentar hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La solución blanca se inactivó con solución acuosa 1 M de cloruro de hidrógeno (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), se secó con sulfato de magnesio anhidro y se evaporó a vacío dando una espuma blanquecina (2,11 g). La espuma se trituró con diclorometano, se filtró y se secó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,57 g, 64 %).

10 RMN de ^1H (400 MHz, MeOH-d₄): δ 4,04 (s, 3H), 6,89 (s, 1 H).

CLEM Tr = 1,11 minutos EM m/z 194 [MH]⁺ 192 [M-H]⁻,

Preparación 8

4-[(3,4-Diclorobencil)oxi]benzoato de metilo



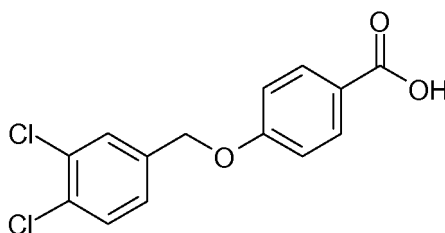
15 A una suspensión de 4-hidroxibenzoato de metilo (366 mg, 2,41 mmol) e hidruro de sodio (116 mg, dispersión en aceite al 60 % p/p, 2,65 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió bromuro de 3,4-diclorobencilo (578 mg, 2,41 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se inactivó mediante adición de metanol (15 ml) y se evaporó seguidamente hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo/heptano como eluyente. El compuesto del epígrafe se aisló como un sólido blanco (750 mg, 100 %).

20 RMN de ^1H (400 MHz, acetona-d₆): δ 3,84 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 7,12 (m, 1 H), 7,14 (m, 1 H), 7,48-7,51 (m, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,97 (m, 1 H), 7,99 (m, 1H).

CLEM Tr = 1,90 minutos EM m/z 267 [M-CO₂]⁺

Preparación 9

Ácido 4-[(3,4-diclorobencil)oxi]benzoico



30 A una solución de 4-[(3,4-diclorobencil)oxi]benzoato de metilo (Preparación 8, 750 mg; 2,41 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml) se añadió una solución acuosa de hidróxido de litio (2 M, 6 ml, 12 mmol) y la reacción se agitó a reflujo durante 4 horas. Tras consumirse el material de partida la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo resultante se disolvió en agua (15 ml) y se acidificó con solución de ácido clorhídrico 2M. La fase acuosa se extrajo entonces con diclorometano (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío dando el compuesto del epígrafe (620 mg, 87 %)

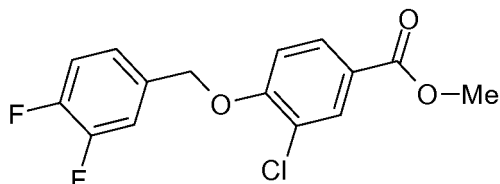
como un sólido blanco.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 5,16 (s, 2H), 6,98 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,64 (m, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,86 (m, 1H).

CLEM Tr = 1,75 minutos EM m/z 294 [M-H]⁻

5 Preparación 10

3-Cloro-4-[(3,4-difluorobencil)oxi]benzoato de metilo

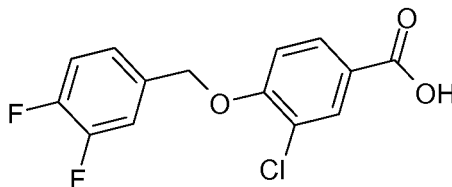


10 A una solución agitada de 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (comercial, 6,48 g, 34,73 mmol) en acetonitrilo se añadió carbonato de cesio (28,29 g, 86,82 mmol) seguido de 4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno (comercial, 10,78 g, 52,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió entonces una solución de hidróxido de sodio (0,5 M, 210 ml) y el sólido blanco resultante se recogió por filtración proporcionando el compuesto del epígrafe, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 3,77 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,16 (d, 1 H), 7,26-7,32 (m, 1 H), 7,39-7,53 (m, 2H), 7,77 (dd, 1 H), 7,85 (d, 1H).

15 Preparación 11

Ácido 3-cloro-4-[(3,4-difluorobencil)oxi]benzoico

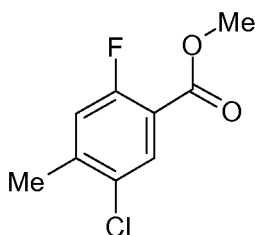


20 A una solución agitada de 3-cloro-4-[(3,4-difluorobencil)oxi]benzoato de metilo (Preparación 10, 10,86 g, 34,7 mmol) en metanol (700 ml) y agua (150 ml) se añadió hidróxido de sodio (6,946 g, 173,7 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío, se diluyó con agua (285 ml), se ajustó hasta pH 3 con ácido clorhídrico y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y el azeotropo con tolueno a vacío dos veces proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido (6,5 g, 62 % en las 2 etapas).

25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ 5,18 (s, 2H), 7,16 (d, 1 H), 7,25-7,32 (m, 1 H), 7,39-7,53 (m, 2H), 7,78 (dd, 1 H), 7,85 (d, 1H).

Preparación 12

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



30 A una solución de 1-bromo-5-cloro-2-fluoro-4-metilbenceno (Comercial, 10 g, 44,7 mmol) en metanol (200 ml) se añadió 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 resultante se colocó en un reactor a presión y se presurizó con monóxido de carbono

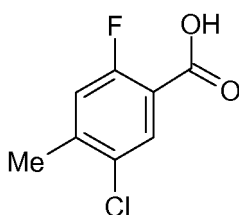
5 hasta 551,58 kPa y se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío proporcionando un semisólido, que se disolvió en EtOAc (300 ml) y se lavó con agua (200 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando un aceite naranja que solidificó en reposo (9,87 g). El sólido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 20 % de EtOAc en heptano proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco cristalino (8,47 g, 93 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,03 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H)

CLEM Tr = 1,64 minutos No se observa ion molecular

Preparación 13

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



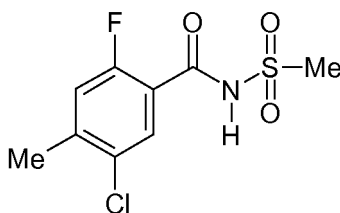
10 A una solución agitada de 5-cloro-2-fluoro-4-metilbenzoato de metilo (Preparación 12, 340 mg, 1,68 mmol) en dioxano/agua (5:1, 12 ml) se añadió una solución de hidróxido de sodio (5 M, 1,63 ml, 8,39 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y luego se evaporó a vacío. El residuo resultante se suspendió en agua y se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). La fase acuosa se separó, se enfrió en un baño de hielo, se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (6 M) y luego se extrajo con EtOAc (30 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (266 mg, 84 %).

15 RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 2,36 (s, 3H), 7,38 (dd, 1 H), 7,80 (d, 1H).

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

20 Preparación 14

5-Cloro-2-fluoro-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida

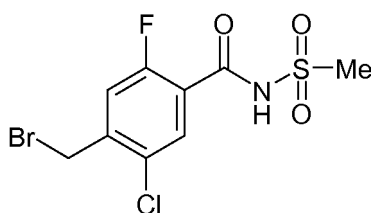


25 A ácido 5-cloro-2-fluoro-4-metilbenzoico (Preparación 13, 200 g, 1,06 mol) en DCM (1,4 l) se añadió metanosulfonamida (152 g, 1,6 mol), 4-(dimetilamino)piridina (183 g 1,6 mol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida (306 g, 1,6 mol). La mezcla de reacción se calentó espontáneamente a 30 °C durante 30 minutos, a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se lavó con ácido clorhídrico acuoso (4 M, 0,8 l). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando un sólido color castaño que se recristalizó en EtOAc caliente (0,9 l) mediante adición de *n*-heptano (100 ml) y enfriamiento proporcionando el compuesto del epígrafe (118 g, 45 %).

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,42 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 7,10 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,78 (ancho, 1 H).

Preparación 15

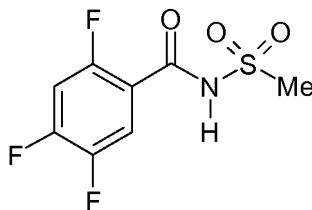
4-(Bromometil)-5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



- A una suspensión de 5-cloro-2-fluoro-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 14, 118 g, 0,45 mol) en 1,2-dicloroetano (1,25 l) se añadió N-bromosuccinimida (91 g, 0,51 mol) y peróxido de benzoilo (5 g, 20 mmol) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 18 horas. Se añadió entonces N-bromosuccinimida (30 g, 0,17 mol) y la solución se calentó otras 24 horas. Se añadió otra porción de N-bromosuccinimida (20 g, 0,11 mol) y la solución se calentó durante 3 horas, luego se enfrió y se lavó con agua (1 l) que contenía solución acuosa de tiosulfato de sodio (200 ml, 0,5 M). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando un sólido bruto. A una solución de este sólido bruto en EtOAc (1 l) se añadió diisopropiletilamina (130 ml, 0,75 mol) y dietil fosfito (27,6 g, 0,2 mol) y la mezcla se agitó durante 5 horas bajo nitrógeno, luego se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 l, 2 M), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó proporcionando un sólido oscuro. La trituración con éter dietílico (200 ml) dio la primera tanda del compuesto del epígrafe como un sólido color castaño (68 g). El filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 % en DCM que contenía ácido acético (1 %), seguido de cristalización en acetonitrilo (130 ml) proporcionando la segunda tanda del compuesto del epígrafe (30 g).
- 15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,41 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,38 (d, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,78 (ancho, 1 H).

Preparación 16

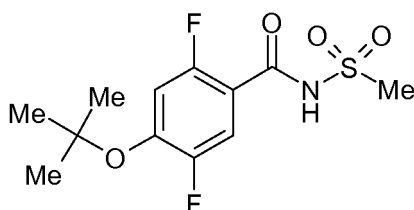
2,4,5-Trifluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



- Se suspendieron en THF (40 ml) 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), solución al 50 % de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosforinano-2,4,6-trióxido en EtOAc/DMF (12,7 ml, 13,6 g, 42,6 mmol) y metanosulfonamida (3,24 g, 34,1 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró a vacío y el residuo se suspendió en agua (pH = 4). La mezcla se acidificó hasta pH = 2 con una solución acuosa de hidrógenosulfato 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 sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó proporcionando el sólido bruto. El sólido bruto se trituró con hexano proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino blanquecino (3,08 g).
- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,45 (s, 3H), 7,10-7,13 (m, 1 H), 7,97-8,02 (m, 1 H), 8,74 (s ancho, 1H).
- 25 RMN de ^{19}F (400 MHz, CDCl_3): δ -112,4, -121,9, -138,5.

Preparación 17

- 30 4-terc-Butoxi-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



A una solución de 2,4,5-trifluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 16, 1,50 g, 5,92 mmol) en DMSO (10 ml) a temperatura ambiente se añadió t-butoxido de potasio (1,46 g, 13,0 mmol). Después de 18 horas la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (15 ml). El pH de la fase acuosa se verificó para

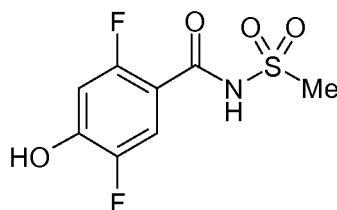
asegurarse que era ácido. La fase orgánica se separó y se lavó con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (15 ml) y salmuera (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido crema (1,76 g, 97 %).

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,45 (s, 9H), 3,42 (s, 3H), 6,88-6,93 (m, 1 H), 7,80-7,87 (m, 1 H), 8,70-8,85 (ancho, 1H).

CLEM Tr = 2,54 minutos EM m/z 306 [M-H]-.

Preparación 18

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



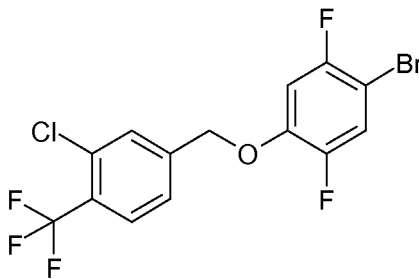
10 Se añadió 4-*tert*-butoxi-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 17, 1,76 g, 5,73 mmol) a solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 30 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. El disolvente se evaporó seguidamente y el residuo resultante se disolvió en DCM. El disolvente se evaporó de nuevo proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (1,4 g, 100 %), que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,25 (s, 3H), 6,60-6,68 (m, 1 H), 7,45-7,55 (m, 1 H), 9,80-9,95 (s ancho, 1 H), 10,50-10,65 (s ancho, 1H).

CLEM Tr = 0,71 minutos EM m/z 252 [MH]+

Preparación 19

1-Bromo-4-(3-cloro-4-(trifluorometil)benciloxi)-2,5-difluorobenceno



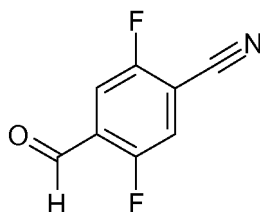
20 A una solución de bromuro de 3-cloro-4-(trifluorometil)bencilo (300 mg, 1,097 mmol) en acetona (15 ml) se añadió 4-bromo-2,5-difluorofenol (1,097 mmol) seguido de carbonato de potasio (303 mg, 2,194 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3,5 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando un sólido blanco, que se repartió con mezcla de agua/EtOAc (1:1, 50 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío dando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (434 mg, 99 %).

25 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,12 (s, 2H), 6,79 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,59 (s, 1 H), 7,72 (d, 1 H).

CLEM Tr = 4,08 minutos No se observó ion molecular

30 Preparación 20

2,5-Difluoro-4-formilbenzonitrilo



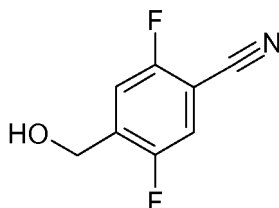
Se añadió gota a gota solución de *n*-butil litio (1,6 M en hexanos, 8,75 ml, 14 mmol) a una solución de metilmetil sulfóxido de metilo (1,58 g, 12,7 mmol) en THF (25 ml) at -78 °C. Después de 30 minutos a -78 °C, se añadió gota a gota 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (comercial, 1 g, 6,35 mmol). La solución se dejó calentar entonces hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción rojo intenso se vertió en agua (75 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó proporcionando un aceite marrón. El aceite se volvió a disolver en THF (15 ml) y se añadieron ácido sulfúrico concentrado (4,1 ml, 77,2 mmol) y agua (4 ml). Después de agitar durante 5 horas La reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio, y se evaporó proporcionando un aceite marrón, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con heptano al 50 % en DCM proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (280 mg, 26 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (dd, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 10,35 (s, 1 H).

CLEM Tr = 2,71 minutos EM m/z 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 Preparación 21

2,5-Difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo



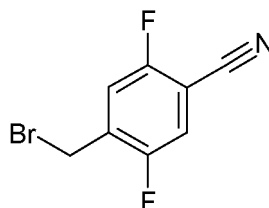
Una solución de 2,5-difluoro-4-formilbenzonitrilo (Preparación 20, 280 mg, 1,68 mmol) en etanol (8 ml) se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo/agua. Se añadió borohidruro de sodio (63,4 mg, 1,68 mmol) y la reacción se agitó a 0-5 °C durante 5 horas. La mezcla se inactivó con ácido clorhídrico acuoso (2 N, 20 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo, que cristalizó en reposo (182 mg, 64 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,83 (s, 2H), 7,28 (dd, 1 H), 7,43 (dd, 1 H).

CLEM Tr = 1,57 minutos EM m/z 167 $[\text{MH}]^+$.

25 Preparación 22

2,5-Difluoro-4-(bromometil)benzonitrilo

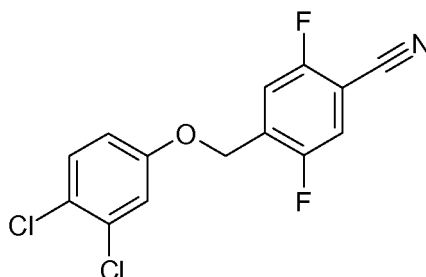


A una solución agitada de 2,5-difluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (Preparación 21, 390 mg, 2,30 mmol) en DCM (12 ml) se añadió tribromuro de fósforo (0,238 ml, 2,53 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM hasta 30 ml y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y se evaporó proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior (530 mg, 99 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,40 (s, 2H), 7,30 (dd, 1 H), 7,34 (dd, 1 H).

Preparación 23

4-((3,4-Diclorofenoxi)metil)-2,5-difluorobenzonitrilo



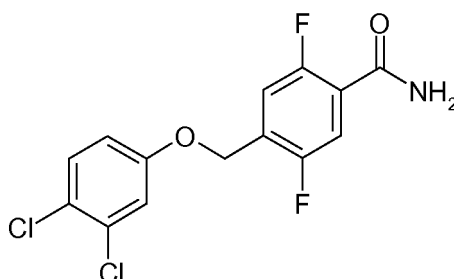
- 5 A una solución agitada de 2,5-difluoro-4-(bromometil)benzonitrilo (Preparación 22, 530 mg, 2,30 mmol) y 3,4-diclorofenol (375 mg, 2,30 mmol) en acetona (12 ml) se añadió carbonato de potasio (954 mg, 6,90 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporó proporcionando el producto bruto como un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50 % de heptanos en DCM proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (153 mg, 22 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,10 (s, 2H), 6,83 (dd, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 7,35 - 7,40 (m, 1 H), 7,43 (dd, 1 H).

CLEM Tr = 1,57 minutos EM m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 Preparación 24

4-((3,4-Diclorofenoxi)metil)-2,5-difluorobenzamida



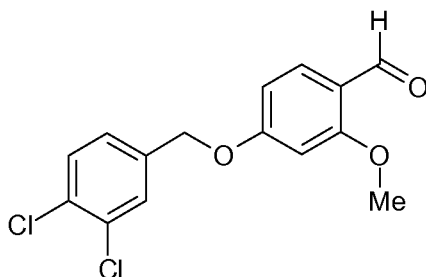
- 20 A una solución agitada de 4-((3,4-diclorofenoxi)metil)-2,5-difluorobenzonitrilo (Preparación 23, 153 mg, 0,481 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió carbonato de potasio (133 mg, 0,962 mmol), seguido de adición gota a gota de solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (0,29 ml, 2,90 mmol). Después de 3 horas, la reacción se inactivó con solución acuosa saturada de bisulfato de potasio (10 ml), y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (60 mg, 38 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,20 (s, 2H), 6,82 (dd, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,33 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,87 (dd, 1H).

- 25 CLEM Tr = 2,91 minutos EM m/z 330 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Preparación 25

4-[(3,4-Diclorobencil)oxi]-2-metoxibenzaldehído



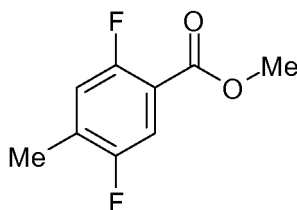
- 5 Una solución de 4-hidroxi-2-metoxibenzaldehído (300 mg, 1,97 mmol) en DMSO (7,5 ml) se añadió carbonato de potasio (545 mg, 3,94 mmol). La suspensión resultante se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió entonces 4-(bromometil)-1,2-diclorobenceno (comercial, 473 mg, 1,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido (530 mg, 86 %):

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,53 (d, 1 H), 6,58 (dd, 1 H), 7,26 (dd, 1 H + pico CDCl_3), 7,48 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 7,82 (d, 1 H), 10,30 (s, 1H).

- 10 CLEM Tr = 1,80 minutos EM m/z 311 $[\text{MH}]^+$

Preparación 26

2,5-Difluoro-4-metilbenzoato de metilo

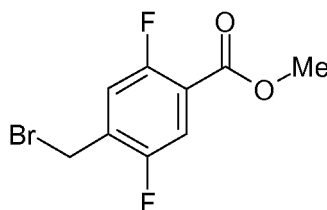


- 15 A una suspensión de ácido 4-metil-2,5-difluorobenzoico (comercial, 52 g, 0,3 mol) en metanol (1,0 l) se añadió ácido sulfúrico concentrado (3 ml) con agitación y la reacción se calentó hasta reflujo bajo nitrógeno durante 18 horas. La reacción se inactivó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 %, 150 ml), se concentró a vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (800 ml) y agua (400 ml). La fase orgánica se lavó con agua (250 ml) y salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite transparente que solidificó en reposo (54,7 g, 98 %).

- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,33 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,98 (m, 1 H), 7,58 (m, 1H).

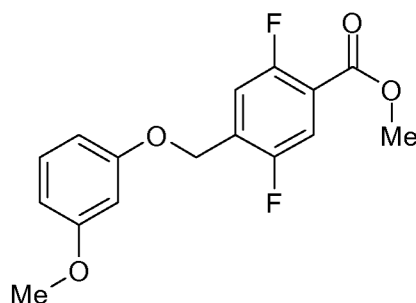
Preparación 27

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

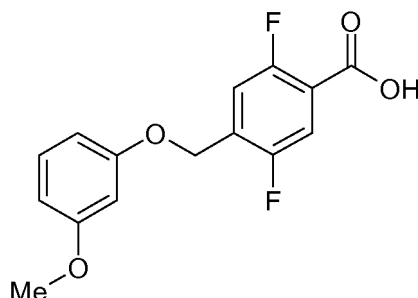


- 25 A 2,5-difluoro-4-metilbenzoato de metilo (Preparación 26, 55 g, 0,29 mol) en tetracloruro de carbono (0,4 l) se añadió N-bromosuccinimida (52,6 g, 0,29 mol) y diperoxido de benzoilo (1 g, 3,5 mmol) y se calentó a 88 °C durante 5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 18 horas, luego se lavó con agua (400 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El sólido resultante se trituró con *n*-heptano (120 ml) y se recristalizó en *n*-heptano caliente (50 ml) proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo pálido (28,5 g, 36 %).

- 30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,94 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,18 (m, 1 H), 7,64 (m, 1H).

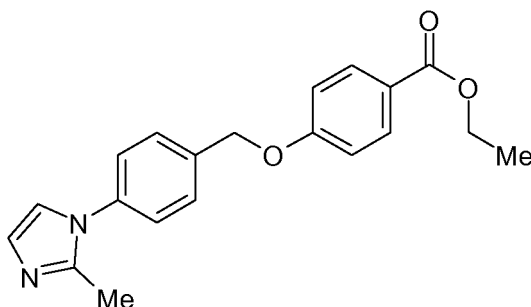
Preparación 282,5-Difluoro-4-[(3-metoxifenoxi)metil]benzoato de metilo

- 5 A una solución de 3-metoxifenol (221 mg, 1,8 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió 4-(bromometil)-2,5-difluorobenzoato de metilo (Preparación 27, 491 mg, 1,8 mmol) seguido de carbonato de potasio (491 mg, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con NaOH acuoso 1 M y agua, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior (441 mg, 81 %).
- 10 CLEM Tr = 3,31 minutos EM m/z 309 [MH]⁺

Preparación 29Ácido 2,5-difluoro-4-[(3-metoxifenoxi)metil]benzoico

- 15 A una solución de 2,5-difluoro-4-[(3-metoxifenoxi)metil]benzoato de metilo (Preparación 28, 441 mg, 1,4 mmol) en THF (10 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso (1 M, 1,6 ml) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la reacción se evaporó a vacío y el residuo se suspendió en una mezcla de agua/EtOAc (20 ml), se acidificó con unas pocas gotas de ácido clorhídrico acuoso 1 M. Las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc (10 ml). Los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior (371 mg, 88 %):
- 20

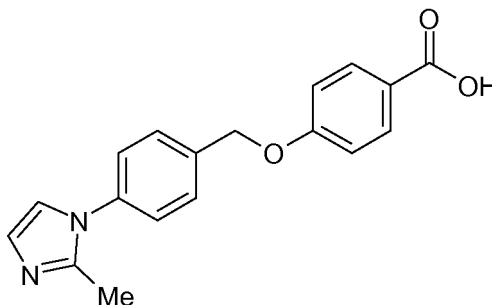
CLEM Tr = 2,75 minutos EM m/z 295 [MH]⁺

Preparación 304-{[4-(2-Metil-1H-imidazol-1-il)encil]oxi}benzoato de etilo

5 A una mezcla de 4-hidroxibenzoato de etilo (864 mg, 5,2 mmol) y cloruro de 4-(2-metilimidazol)encilo (1,03 g, 5,0 mmol) en DMF (10 ml) se añadió carbonato de potasio (3,45 g, 25 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y 1 hora a 50 °C. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 % en heptano proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido (1,42 g), que se llevó a la etapa siguiente (sin purificación posterior).

Preparación 31

Ácido 4-[[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)encil]oxi]benzoico



10 A una solución de 4-[[4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)encil]oxi]benzoato de etilo (Preparación 30, 507 mg, 1,9 mmol) en THF/ MeOH/agua (3:3:1, 7 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (198 mg, 4,9 mmol) la mezcla de reacción resultante se calentó bajo reflujo durante 72 horas. Se añadió hidróxido de litio monohidratado (100 mg, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 3 horas. El disolvente se redujo a vacío y el residuo se diluyó con agua. La mezcla acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 0,2 M hasta pH 6,5 y se recogió el sólido precipitado, se lavó con agua y éter dietílico y se secó a presión reducida a 50 °C proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación posterior.

15 Las siguientes preparaciones se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 28, usando los precursores bromuro deencilo y fenol correspondientes.

Prep	Nombre	Datos
32	4-((3-Clorofenoxi)metil)benzoato de metilo	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,93 (s, 3 H), 5,09 (s, 2 H), 6,85 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 2 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,46-7,51 (m, 2 H), 8,07 (d, 2 H). CLEM Tr = 3,59 min. EM m/z 277 [M+H] ⁺ ,
33	3-Cloro-4-((3,4-diclorofenoxi)metil)benzoato de metilo	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,88 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 7,09 (dd, 1H) 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,76 (d, 1H) 7,95 - 8,00 (m, 2H). CLEM Tr = 4,02 min. Ion molecular no visible.
34	4-((3,4-Diclorofenoxi)metil)-2,5-difluorobenzoato de metilo	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,95 (s, 3H); 5,05 (s, 2H); 6,80 (d, 2H); 7,05 (d, 1H); 7,25-7,30 (m, 2H); 7,65 (m, 1H) CLEM Tr = 3,88 min. Ion molecular no visible.
35	2,5-Difluoro-4-((2-metoxifenoxi)metil) benzoato de metilo	CLEM Tr = 3,15 min. EM m/z 309 [MH] ⁺
36	4-((4-Cloro-2-metoxifenoxi)metil)-2,5-difluoro benzoato de metilo	CLEM Tr = 3,59 min. EM m/z 343 [M+H] ⁺ ,
37	4-[[3,4-Diclorofenoxi]metil]-2-metoxibenzoato de metilo	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,89 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,81 (dd, 1H), 6,97 - 7,03 (m, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,82 (d, 1H). CLEM Tr = 1,86 min. EM m/z 341 [MH] ⁺

Prep	Nombre	Datos
38	4-[[2-Piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]benzoato de metilo	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,92 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,64 - 7,67 (m, 2H), 7,67-7,71 (m, 1H), 8,04 (d, 2H), 9,25 (dd, 1H), 9,44 (dd, 1H). CLEM Tr = 1,37 min. EM m/z 389 [MH] ⁺
39	4-[[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]benzoato de etilo	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 1,40 (t, 3H), 4,39 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 8,08 (d, 2H). CLEM Tr = 2,01 min. EM m/z 359 [MH] ⁺
40	4-((3,4-Diclorofenoxi)metil)-3-metoxibenzoato de metilo	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,93 (s, 6H), 5,11 (s, 2H), 6,83 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (d, 1H). CLEM Tr = 3,53 min. EM m/z 342 [M+H] ⁺

No hay Preparaciones 41-45.

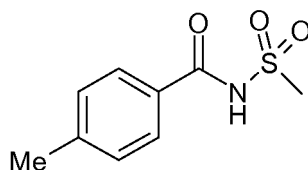
Las siguientes preparaciones se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito para la Preparación 29, usando los precursores benzoato correspondientes.

Prep	Nombre	Datos
46	Ácido 4-((3-clorofenoxi)metil)benzoico	CLEM Tr = 3,12 min. EM m/z 262 [MH] ⁻
47	Ácido 3-cloro-4-((3,4-diclorofenoxi)metil)benzoico	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 5,27 (s, 2H), 7,08 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,92-7,97 (m, 2H), 13,38 (s ancho, 1H). CLEM Tr = 3,60 min. EM m/z 330 [M-H] ⁻
48	Ácido 4-((3,4-diclorofenoxi)metil)-2,5-difluorobenzoico	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 5,20 (s, 2H); 7,00 (m, 1H); 7,40 (s, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,65 (m, 1H); 13,5 (s ancho, 1H). CLEM Tr = 3,89 min. EM m/z 332 [M-H] ⁻
49	Ácido 2,5-difluoro-4-((2-metoxifenoxi)metil)benzoico	CLEM Tr = 2,57 min. EM m/z 295 [MH] ⁺
50	Ácido 4-((4-cloro-2-metoxifenoxi)metil)-2,5-difluorobenzoico	CLEM Tr = 3,06 min. EM m/z 329 [M-H] ⁻
51	Ácido 4-[(3,4-diclorofenoxi)metil]-2-metoxibenzoico	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,81(s, 3H), 5,17(s, 2H), 7,01-7,06(m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 12,56-12,64 (ancho, 1H). EM m/z 327 [MH] ⁺ , 325 [M-H] ⁻
52	Ácido 4-[[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]metil]benzoico	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 5,38 (s, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,83 - 7,95 (m, 4H), 7,97 (dd, 1H), 9,31 (dd, 1H), 9,51 (dd, 1H). CLEM Tr = 1,51 min. EM m/z 375 [MH] ⁺ , 373 [M-H] ⁻
53	Ácido 4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]metil]benzoico	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 4,99 (s, 2H), 6,92 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,91 (d, 2H). CLEM Tr = 1,76 min. EM m/z 329 [M-H] ⁻
54	Ácido 4-((3,4-diclorofenoxi)metil)-3-metoxibenzoico	RMN de ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,90 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,48-7,57 (m, 4H), 13,00 (ancho, 1H). CLEM Tr = 2,50 min. m/z 325 [M-H] ⁻

5

Preparación 55

4-Metil-N-(metilsulfonil)benzamida



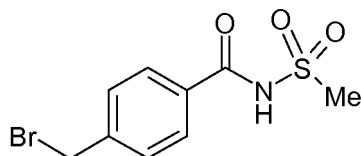
A una solución de ácido 4-metilbenzoico (1,07 g, 7,82 mmol), clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (3,00 g, 15,6 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (2,01 g, 15,6 mmol) en DCM (50 ml) se añadió metanosulfonamida (1,53 g, 15,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 75 ml). Los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío, destilando azeotrópicamente con tolueno (2 x 20 ml) proporcionando un sólido bruto (2,14 g). El sólido se disolvió en DCM (100 ml) y se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 2 x 50 ml). La fase orgánica se extrajo con solución saturada de carbonato de sodio (2 x 50 ml) y la fase acuosa se lavó con DCM (50 ml). La fase acuosa básica se acidificó hasta pH 2 con ácido clorhídrico acuoso 2 M y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío proporcionando la primera tanda del compuesto del epígrafe como un sólido blanco (368 mg). Todas las fases acuosas del proceso de extracción se evaporaron a continuación a vacío proporcionando un sólido blanco que se trituró con DCM (50 ml). Los orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío proporcionando un sólido blanco, que se volvió a disolver en DCM (50 ml), se lavó con ácido clorhídrico (2 M, 20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío proporcionando una segunda tanda del compuesto del epígrafe como un sólido cristalino blanco (578 mg, rendimiento combinado de 56 %).

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,45 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,56 (ancho, 1 H).

CLEM Tr = 1,13 minutos EM m/z 214 $[\text{MH}]^+$ 212 $[\text{M-H}]^-$.

Preparación 56

20 4-(Bromometil)-N-(metilsulfonyl)benzamida

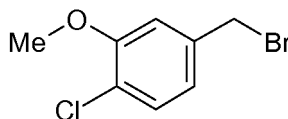


A una solución de 4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 55, 550 mg, 2,58 mmol) en tetraclorometano (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (459 mg, 2,58 mmol) y difenilperoxianhídrido (62,5 mg, 0,258 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó a vacío proporcionando un sólido crema. El sólido se volvió a disolver en triclorometano (10 ml), se añadieron difenilperoxianhídrido (62 mg, 0,25 mmol) y N-bromosuccinimida (300 mg, 1,69 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se evaporó a vacío. El residuo resultante se repartió entre DCM (50 ml) y agua (50 ml), la fase acuosa se volvió a extraer con DCM (50 ml) y los orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío proporcionando un sólido crema (625 mg). Una parte de este material se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 30 % de EtOAc en heptano proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (25 mg).

CLEM Tr = 1,27 minutos EM m/z 290 $[\text{M-H}]^-$ RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 3,35 (s, 3H), 4,74 (s, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 12,16 (ancho, 1 H).

35 Preparación 57

4-(Bromometil)-1-cloro-2-metoxibenceno



A una solución de 4-cloro-3-metoxitolueno (200 mg, 1,28 mmol) en tetracloruro de carbono (12 ml) se añadió N-bromosuccinimida (228 mg, 1,28 mmol) y peróxido de benzoilo (31 mg, 0,128 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se

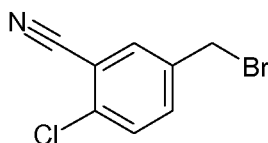
evaporó proporcionando un aceite naranja. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 30 % de heptanos en DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (45 mg) como una mezcla 3,5:1:1 con 4-cloro-3-metoxitolueno y 1-cloro-4-(dibromometil)-2-metoxibenceno respectivamente, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,95 (s, 3H), 4,45 (s, 2H), 6,75 (s, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H).

CLEM Tr = 3,17 minutos No se observó ion molecular

Preparación 58

5-(Bromometil)-2-clorobenzonitrilo



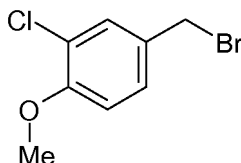
10 A una solución de 5-metil-2-clorobenzonitrilo (200 mg, 1,32 mmol) en tetracloruro de carbono (12 ml) se añadió N-bromosuccinimida (235 mg, 1,32 mmol) y peróxido de benzoilo (32 mg, 0,132 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo resultante se repartió entre DCM y agua. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó dando un aceite naranja. El aceite se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50 % de heptanos en DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (192 mg) como una mezcla 2:1:1 con 5-metil-2-clorobenzonitrilo y 2-cloro-5-(dibromometil)benzonitrilo, respectivamente, que se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

15 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 4,50 (s, 2H), 6,78 (s, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H).

CLEM Tr = 3,12 minutos No se observó ion molecular

Preparación 59

20 4-(Bromometil)-2-cloro-1-metoxibenceno



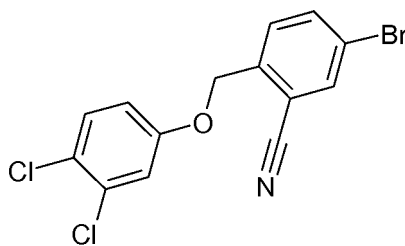
25 A una solución de 2-cloro-1-metoxi-4-metilbenceno (300 mg, 1,92 mmol) en tetracloruro de carbono (10,0 ml) se añadió N-bromosuccinimida (445 mg, 2,50 mmol) y peróxido de benzoilo (4,6 mg, 0,0192 mmol) y la reacción se calentó hasta reflujo durante 4,5 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con DCM (20,0 ml) y se repartió con una solución acuosa saturada de hidrógeno peróxido de sodio (30,0 ml). La fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (50,0 ml), se filtró a través de un cartucho separador de fases y el disolvente se eliminó a vacío proporcionando un aceite amarillo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 50 % de heptano en DCM proporcionando el compuesto del epígrafe (263 mg, 58 %).

30 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,90 (s, 3H), 4,44 (s, 2H), 7,25 (dd, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 8,88 (d, 1 H).

CLEM Tr = 3,29 minutos No se observó ion molecular.

Preparación 60

5-Bromo-2-[(3,4-diclorofenoxi)metil]benzonitrilo



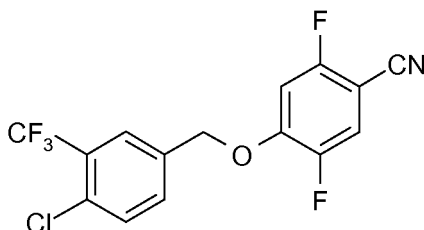
5 Una mezcla de 3,4-diclorofenol (267,1 mg, 1,639 mmol), 5-bromo-2-(bromometil)benzonitrilo (447,3 mg, 1,627 mmol), y carbonato de potasio (674,1 mg, 4,877 mmol) en acetona (20 ml) se calentó hasta 75 °C bajo nitrógeno durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de Arbocel. El Arbocel se lavó entonces con EtOAc (2 x 20 ml), y los orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (549,9 mg, 95 %).

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,18 (s, 2H), 6,86 (dd, 1H), 7,11 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,78 (dd, 1 H), 7,86 (d, 1H).

10 CLEM Tr = 3,86 minutos EM *m/z* 356 [MH]⁺

Preparación 61

2,5-Difluoro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)phenilmetoxi]-benzonitrilo



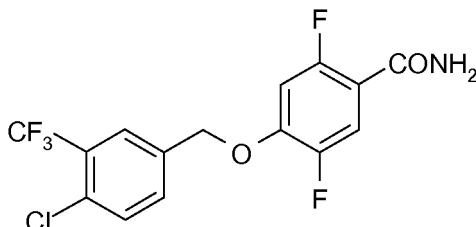
15 A una solución de alcohol 4-cloro-3-(trifluorometil)-bencílico (0,27 g, 1,28 mmol) y 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (0,2 g, 1,28 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,33 g, 0,25 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua (15 ml) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del epígrafe (0,43 g, 97 %).

RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 5,28 (s, 2H), 7,30 - 7,38 (m, 1 H), 7,55 - 7,75 (m, 3H), 7,90 (s, 1H).

20 No se observó ion molecular

Preparación 62

2,5-Difluoro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)phenilmetoxi]-benzamida



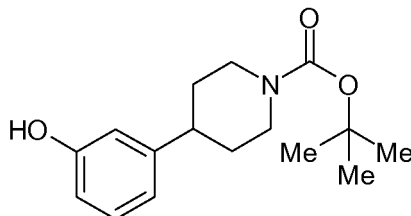
25 A una suspensión de 2,5-difluoro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)phenilmetoxi]-benzonitrilo (Preparación 61, 0,2 g, 0,5 mmol) y carbonato de potasio (0,39 g, 2,5 mmol) en DMSO (3 ml), se añadió peróxido de hidrógeno (solución al 30 % en agua, 0,6 ml, 5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió entonces agua (30 ml) y el precipitado formado se filtró. El filtrado se extrajo dos veces con EtOAc y se reunió con el sólido. La solución orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (160 mg, 76 %).

30 RMN de ¹H (CD₃OD, 400 MHz): δ 5,20 (s, 2H), 7,00 - 7,08 (m, 1 H), 7,50 - 7,65 (m, 3H), 7,80 (s, 1 H).

Ion molecular no visible

Preparación 63

4-(3-Hidroxifenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

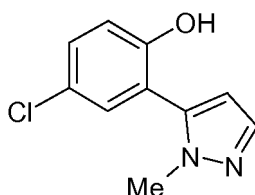


- 5 Se añadió dicarbonato de di-t-butilo (3,66 g, 16,7 mmol) en una porción a una suspensión de 4-(3-hidroxifenil)piperidina (comercial, 2,97 g, 16,7 mmol) en DCM (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a vacío proporcionando un aceite, que cristalizó en reposo. El sólido se volvió a disolver en EtOAc y se lavó con una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido (4,36 g, 94 %).

- 10 EM m/z 278 [MH]⁺, 276 [M-H]⁻

Preparación 64

4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol



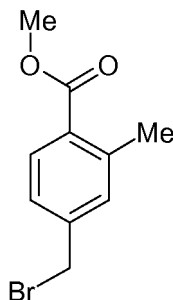
- 15 A una suspensión de 6-clorocromona (2,00 g, 0,011 mol) en etanol (35 ml) se añadió sulfato de metilhidrazina 1,85 g, 0,013 mol) y trietilamina (2,0 ml, 0,014 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 100 % de EtOAc en hexano proporcionando dos productos regioisoméricos en una proporción 1:4, siendo el compuesto del epígrafe el regioisómero minoritario.

CLEM Tr = 1,43 minutos EM m/z 209 [MH]⁺

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,96 (s, 3H), 5,52 (m, 1 H), 6,40 (d, 1 H), 6,99 (d, 1 H), 7,22 (d, 1H), 7,34 (dd, 1 H), 7,65 (d, 1 H).

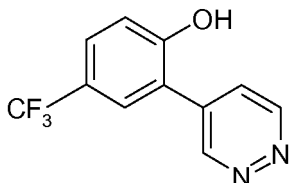
Preparación 65

4-(Bromometil)-2-metilbenzoato de metilo (CAS)



- 25 Se preparó de acuerdo con el documento EP6735A1, página 68, descripción 46. También puede prepararse de acuerdo con Journal of the Chemical Society Transactions, 1925, 127, páginas 2275-97.

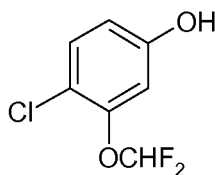
No hay Preparación 66

Preparación 672-Piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenol

- 5 Se inyectó nitrógeno a acetonitrilo (9 l) durante 2 horas. Al disolvente se añadió fluoruro de cesio (335,8 g, 2,21 mol), 4-(tributylestannil)piridazina (408 g, 1,11 mol), 4-trifluorometil-6-yodofenol (318,3 g, 1,11 mol), paladio tetraquis 25 trifenilfosfina (61,31 g, 53,05 mmol) y yoduro de cobre (I) (40 g, 210 mmol) a 20 °C. La suspensión naranja resultante se calentó hasta 45-50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se repartió entre TBME (2 x 5 l) y solución acuosa de ácido clorhídrico (2 N, 2 x 5 l). La solución bifásica resultante se filtró y las fases se separaron. Las fases acuosas se reunieron y se basificaron con una solución de hidróxido de sodio (4 M, 6 l) obteniendo un pH = 4-5. La suspensión
- 10 resultante se extrajo con EtOAc (10 l) y la fase orgánica se concentró a vacío proporcionando el compuesto del epígrafe como un sólido naranja (60 %).

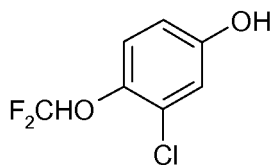
CLEM Tr = 1,44 minutos EM m/z 241 [MH]⁺

RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,20 (d, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,90 (m, 1H), 9,25 (d, 1H), 9,50 (s, 1 H), 11,10 (s, 1H).

15 Preparación 684-Cloro-3-(difluorometoxi)fenol

Se preparó de acuerdo con la Preparación 69 usando 4-bromo-2-(difluorometoxi)clorobenceno (Preparación 71, 1,5 g, 5,9 mmol).

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,52 (t, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,78 (dd, 1 H), 7,29 (d, 1 H). CLEM Tr = 1,27 minutos EM m/z 193 [M-H]⁻.

Preparación 693-Cloro-4-(difluorometoxi)fenol

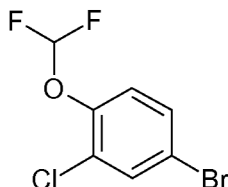
- 25 A una solución de 4-bromo-2-cloro-1-(difluorometoxi)benceno (Preparación 70, 0,83 g, 3,2 mmol) en THF (16 ml) se añadió 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (0,90 g, 3,6 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,12 g, 0,16 mmol), y acetato de potasio (0,98 g, 9,7 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces a vacío, el residuo resultante se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice con arbocel y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró a vacío proporcionando un producto bruto de
- 30 2-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Se añadió una solución de 2-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,0 g, 3,3 mmol) en acetona (10 ml) a una solución acuosa de oxona (2,6 g, 3,9 mmol, 10 ml), gota a gota con agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 40 % de EtOAc en heptano proporcionando el compuesto del epígrafe como un aceite pardo pálido
- 35 (0,53 g, 82 %):

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,45 (m, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,13 (dd, 1 H).

CLEM Tr = 1,33 minutos EM m/z 193 [M-H]⁻

Preparación 70

4-Bromo-2-cloro-(difluorometoxi)benceno



5

Se disolvió 4-bromo-2-clorofenol (1,0 g, 4,8 mmol) en DMF (35 ml) y se añadió agua (5 ml) seguido de cloro(difluoro)acetato de sodio (2,0 g, 12 mmol) y carbonato de cesio (3,1 g, 9,6 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se calentó hasta 100 °C durante 2 horas bajo nitrógeno. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y TBME (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 0 a 30 % de EtOAc en heptano proporcionando el compuesto del epígrafe como aceite incoloro (0,83 g, 67 %).

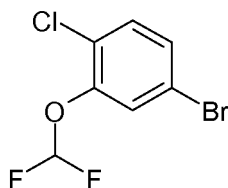
10

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,52 (t, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H).

CLEM Tr = 1,66 minutos Ion molecular no visible

Preparación 71

4-Bromo-2-(difluorometoxi)clorobenceno



Se preparó de acuerdo con la Preparación 70 usando 5-bromo-2-clorofenol (1,5 g, 7,2 mmol). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,54 (t, 1 H), 7,32 (d, 2 H), 7,41 (m, 1 H).

CLEM Tr = 1,70 minutos Ion molecular no visible

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

Mantenimiento y construcción de la línea celular

25 Se transfectaron células embrionarias humanas de riñón (HEK) con una construcción hSCN9A usando como reactivo la lipofectamina (Invitrogen) mediante técnicas convencionales. Las células que expresaban de manera estable la construcción hSCN9A se identificaron por su resistencia a G-418 (400 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Los clones se rastrearon para determinar la expresión usando la técnica de pinzamiento de voltaje en la célula entera.

Cultivo Celular

30 Las células HEK transfectadas de manera estable con hSCN9A se mantuvieron en medio DMEM complementado con suero bovino fetal inactivado con calor al 10 % y G-418 400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en una incubadora a 37 °C con una atmósfera humidificada de CO_2 al 10 %. Para HTS, las células se recuperaron de los matraces por tripsinización y se sembraron en placa en una placa multipocillo apropiada (típicamente placas de 96 o 384 pocillos) de manera que la confluencia pudiera conseguirse dentro de las 24 horas del sembrado en placa. Para los estudios electrofisiológicos, las células se eliminaron del matraz de cultivo mediante una breve tripsinización y se sembraron a baja densidad en cubre objetos de vidrio. Las células se usaron típicamente para experimentos electrofisiológicos dentro de las 24 a 72 horas después del sembrado en placa.

35

Registro electrofisiológico

Los cubre objetos que contenían las células HEK que expresaban hSCN9A se dispusieron en un baño sobre la pletina de un microscopio invertido y se realizó la perfusión (aproximadamente 1 ml/minuto) con solución extracelular de la siguiente composición: NaCl 138 mM, CaCl₂ 2 mM, KCl 5,4 mM, MgCl₂ 1 mM, glucosa 10 mM y HEPES 10 mM, pH 7,4, con NaOH. Las pipetas se cargaron con una solución intracelular de la siguiente composición: CsF 135 mM, CsCl 5 mM, MgCl₂ 2 mM, EGTA 10 mM, HEPES 10 mM, pH 7,3 con NaOH y tenía una resistencia de 1 a 2 megaohms. La osmolaridad de las soluciones extracelular e intracelular era 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 software PCLAMP (Axon Instruments, Burlingame, CA).

Las corrientes de hSCN9A en las células HEK se midieron usando la configuración de célula entera de la técnica de pinzamiento zonal (Hamill y col., 1981). La resistencia en serie no compensada era típicamente de 2 a 5 megaohms y de manera rutinaria se alcanzó >85 % de compensación de la resistencia en serie. Como resultado, los errores de voltaje fueron insignificantes y no se aplicó corrección. Se obtuvieron registros de corriente de 20 a 50 KHz y se filtraron de 5 a 10 KHz.

Las células HEK transfectadas de manera estable con hSCN9A se visualizaron con microscopía de contraste Hoffman y se colocaron delante de una matriz de tubos de flujo que emitían las soluciones de control o extracelular que contenían el compuesto. Todos los compuestos se disolvieron en dimetil sulfóxido para preparar soluciones reserva 10 mM, que después se diluyeron en la solución extracelular para obtener las concentraciones finales deseadas. Se observó que la concentración final de dimetil sulfóxido (dimetil sulfóxido <0,3 %) no tenía efecto significativo en las corrientes de sodio de hSCN9A. La dependencia de inactivación por voltaje se determinó aplicando una serie de preimpulsos de despolarización (de 8 segundos de longitud en incrementos de 10 mV) a partir de un potencial de retención negativo. El voltaje después se ajustó inmediatamente a 0 mV para evaluar la magnitud de la corriente de sodio. Las corrientes producidas a 0 mV se representaron en función del potencial preimpulso para permitir el cálculo del voltaje al cual el 50 % de los canales se inactivaban (punto medio de inactivación o V_{1/2}). Los compuestos se ensayaron para determinar su capacidad para inhibir los canales de sodio de hSCN9A activando el canal con una etapa de voltaje de 20 msec a 0 mV seguido de un preimpulso acondicionante de 8 segundos para el V_{1/2} determinado empíricamente. El efecto del compuesto (% de inhibición) se determinó por la diferencia en la amplitud de corriente antes y después de la aplicación de los compuestos del ensayo. Para facilitar la comparación, "los valores CI-50 estimados" (CIE₅₀) se calcularon a partir de datos electrofisiológicos de un solo punto mediante la siguiente ecuación, (concentración ensayada, uM) X (100 - % de inhibición/ % inhibición). Los valores de inhibición <20 % y >80 % se excluyeron del cálculo.

Los ensayos electrofisiológicos se realizaron con el soporte y programa informático asociado PatchXpress 7000 (Molecular Devices Corp). Todos los tampones y soluciones del ensayo fueron idénticos a los usados en los experimentos de pinzamiento de voltaje de célula entera descritos anteriormente. Las células hSCN9A se cultivaron como se ha indicado anteriormente hasta una confluencia del 50 %-80 % y se recuperaron por tripsinización. Las células tripsinizadas se lavaron y se resuspendieron en tampón extracelular a una concentración de 1x10⁶ células/ml. El equipo de manipulación de líquidos incorporado en el PachXpress se usó para dispensar las células y aplicar los compuestos del ensayo. La determinación del punto medio de inactivación por voltaje era como se ha descrito para registros de célula completa. Las células después se pinzaron por voltaje para el V_{1/2} determinado empíricamente y se activó la corriente por una etapa de voltaje de 20 msec a 0 mV.

Los ensayos electrofisiológicos también se realizaron usando la plataforma electrofisiológica automatizada Quattro de Ionworks (Molecular Devices Corp). Las soluciones intracelulares y extracelulares eran como se ha descrito anteriormente con los siguientes cambios, se añadió anfotericina 100 µg/ml a la solución intracelular para perforar la membrana y permitir el acceso eléctrico a las células. Las células hSCN9A se cultivaron y se recuperaron por PatchXpress y se resuspendieron las células en solución extracelular a una concentración de 3-4x10⁶ células/ml. El equipo de manipulación de líquidos incorporado en el Ionwoks Quattro se usó para la dispersión celular y la aplicación de los compuestos del ensayo. Después se aplicó un protocolo de voltaje compuesto por una etapa de voltaje para inactivar completamente los canales de sodio, seguido por un breve período de recuperación hiperpolarizado para permitir la recuperación parcial de la inactivación para los canales de sodio no bloqueados seguido por una etapa de voltaje despolarizada de ensayo para evaluar la magnitud de inhibición por el compuesto del ensayo. El efecto del compuesto se determinó basándose en la diferencia de amplitud de corriente entre la exploración antes de la adición del compuesto y después de la adición del compuesto.

A no ser que se indique de otro modo, los compuestos de los Ejemplos se ensayaron en el ensayo que se ha descrito anteriormente usando la plataforma PatchXpress y se encontró que tenían los valores de CIE₅₀ de Nav1.7 especificados en la tabla siguiente.

Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀
1	0,0095	48	1,1	No Ej.		142	0,60	189	1,5
2	0,064	49	0,16	No Ej.		143	9,7	190	0,62
3	0,29	50	0,22	97	1,5	144	0,15	191	7,6

ES 2 526 982 T3

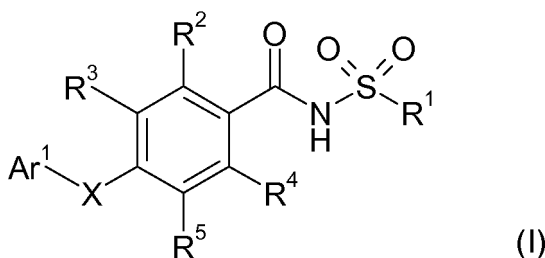
Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀
4	1,2	51	0,012	98	0,14	145	2,3	192	3,1
5	1,7	52	0,13	99	0,82	146	>1	193	4,7
6	1,3	53	0,013	100	0,39	147	0,17	194	1,7
7	3,0	54	0,13	101	1,9	148	>1	195	>3
8	6,9	55	0,57	102	>3	149	4,0	196	>1
9	0,67	56	0,088	103	6,1	150	0,50	197	>1
10	1,5	57	1,1	104	5,1	151	0,065	198	>1
11	0,11	58	0,021	105	0,10	152	3,0	199	2,4
12	12	59	0,014	106	9,2	153	12	200	5,0
13	NE	60	0,029	107	0,33	154	11	201	>1
14	8,1	61	<0,3	108	0,087	155	3,2	202	11
15	1,7	62	<3	109	0,14	156	2,3	203	1,7
16	0,76	63	0,035	110	2,2	157	2,1	204	3,6
17	8,4	64	>3	111	>1	158	1,5	205	>3
18	0,93	65	0,080	112	1,4	159	0,13	206	>1
19	0,058	66	>1	113	11	160	0,76	207	>0,3
20	2,4	67	9,2	No Ej.		161	NE	208	2,6
21	0,71	68	9,8	115	0,62	162	0,73	209	3,0
22	>3	69	0,24	116	0,57	163	>1	210	>1
23	0,38	70	0,16	117	2,2	164	>3	211	2,6
24	0,78	71	3,9	118	>1	165	0,74	212	>0,3
25	0,72	72	0,30	119	0,38	166	1,3	213	>0,3
26	0,078	73	6,4	120	0,70	167	2,6	214	3,8
27	0,38	74	9,7	121	0,30	168	3,1	215	>1
28	0,058	75	1,0	122	2,2	169	>3	216	3,8
29	0,086	76	10	123	0,85	170	>3	217	>1
30	1,9	77	>3	124	0,18	171	2,9	218	3,4
31	22 (IW)	78	0,39	125	1,4	172	>3	219	>1
32	NE	No Ej.		126	>3	173	0,25	220	1,7
33	NE	80	>3	127	2,6	174	1,3	221	1,8
34	8,5	No Ej.		128	2,9	175	2,1	222	3,6
35	>3	82	5,5	129	1,9	176	>1	223	>0,3
36	>3	83	0,62	130	0,24	177	2,1	224	>0,3
37	>3	84	6,5	131	>1	178	0,81	225	>0,3
38	>3	85	0,45	132	>3	179	>1	226	>1
39	NE	86	0,58	133	>1	180	>3	227	0,94
40	0,56	87	0,64	134	0,47	181	0,57	228	1,2
41	3,7	88	6,1	135	>3	182	>1	229	>1
42	0,25	89	>3	136	>3	183	4,3	230	2,2

Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀	Ej.	CIE ₅₀
43	4,2	90	>3	137	>3	184	2,6	231	1,4
44	2,0	91	3,5	138	4,2	185	>1	232	2,1
45	NE	92	0,59	139	>3	186	7,3	233	>1
46	NE	93	>3	140	2,2	187	4,2		
47	1,4	94	4,3	141	0,33	188	2,5		
NE - indica que el compuesto no se ensayó. IW - indica ensayo por la plataforma electrofisiológica automática lonworks Quattro.									

5 La capacidad de los compuestos de formula (I) para bloquear el canal Nav1.5 (o SCN5A) también puede medirse usando un ensayo análogo al descrito anteriormente pero sustituyendo el gen SCN9A por el gen SCN5A. El resto de condiciones permanecen igual incluyendo la misma línea celular y condiciones para el crecimiento celular. Las CI₅₀ calculadas se determinan para la semi inactivación de Nav1.5. Estos resultados pueden compararse con el valor de CIE₅₀ en el canal Nav1.7 para determinar la selectividad de un compuesto determinado para Nav1.7 frente a 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-;
- Ar¹ es (i) naftilo; o (ii) naftilo o fenilo, cada uno de los cuales está sustituido de forma independiente con uno a tres Y;
- Y es F; Cl; CN; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈) o uno a tres F; cicloalquilo (C₃-C₈),
 10 opcionalmente sustituido con uno a tres F; NR⁷R⁸; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R⁹; cicloalquilo (C₃-C₈); fenilo, opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R¹⁰; Het¹ o Het²; en el que el cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado con un anillo fenilo o puede estar sustituido de forma independiente con uno a tres R¹⁰;
- R¹ es alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres F;
- R², R³, R⁴ son, de forma independiente, H, F, Cl o -OCH₃;
- 15 R⁵ es H, CN, F, Cl o R⁶;
- R⁶ es un grupo seleccionado de alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₆), en el que cada grupo está opcionalmente sustituido, si lo permite la valencia, con uno a cinco F;
- R⁷ y R⁸ son, de forma independiente, H; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R¹¹; cicloalquilo (C₃-C₈); o Het¹ 'unido por C'; en los que el cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar opcionalmente
 20 condensado con un anillo fenilo o puede estar sustituido de forma independiente con uno a tres R¹⁰; o
- R⁷ y R⁸, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 7 a 9 miembros saturado con puente;
- R⁹ es F; alquilo (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres F; Het¹; o fenilo, opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R⁶;
- 25 R¹⁰ es F, Cl o R⁶;
- R¹¹ es F; alquilo (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres F; Het¹ 'unido por C'; o fenilo, opcionalmente sustituido de forma independiente con uno a tres R⁶; Het¹ es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 8 miembros que comprende uno o dos miembros de anillo seleccionados de -NR¹²- y -O-, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono de anillo con uno a tres
 30 sustituyentes seleccionados de forma independiente de F, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₄)-alquilo (C₀-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₈);
- Het² es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados de F, Cl, CN y R⁶; y
- 35 R¹² es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), en el que el alquilo (C₁-C₆) y el cicloalquilo (C₃-C₈) están opcionalmente sustituidos con uno a tres F; o, cuando Het¹ está 'unido por N', está ausente.
2. Un compuesto según la reivindicación 1 en el que X es -OCH₂-.
3. Un compuesto según la reivindicación 1 o 2 en el que X es -CH₂O-.
4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar¹ es fenilo sustituido de forma independiente con uno a tres Y.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar¹ es fenilo sustituido de forma independiente con uno o dos Y.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar¹ es fenilo sustituido en meta con Y, sustituido en para con Y, o sustituido en meta y en para con Y independientes.
- 5 7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y es F; Cl; CN; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈) o uno a tres F; cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres F; alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres F; o cicloalquilo (C₃-C₈).
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆).
- 10 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₄).
10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R², R³ y R⁴ son, de forma independiente, H, F o Cl.
11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R⁵ es H; CN; F; Cl; alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con uno a tres F; o alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con uno a tres F.
- 15 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 20 14. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como un medicamento.
15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento de dolor.
- 25 16. Un compuesto para su uso según la reivindicación 15, en el que el dolor es dolor neuropático, nociceptivo o inflamatorio.