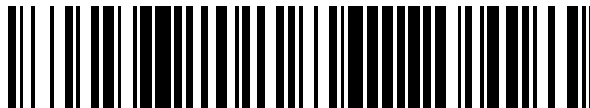


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 357**

51 Int. Cl.:

C07C 311/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2011 E 11748997 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2593427**

54 Título: **Derivados de sulfonamida como inhibidores de Na_v1.7 para el tratamiento del dolor**

30 Prioridad:

23.05.2011 US 201161488972 P

08.04.2011 US 201161473287 P

12.07.2010 US 363355 P

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

26.03.2015

73 Titular/es:

PFIZER LIMITED (100.0%)

Ramsgate Road

Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB

72 Inventor/es:

BELL, ANDREW SIMON;

BROWN, ALAN DANIEL;

DE GROOT, MARCEL JOHN;

LEWTHWAITE, RUSSELL ANDREW;

MARSH, IAN ROGER;

MILLAN, DAVID SIMON;

PEREZ PACHECO, MANUEL;

RAWSON, DAVID JAMES;

SCIAMMETTA, NUNZIO;

STORER, ROBERT IAN;

STUPPLE, PAUL ANTHONY y

SWAIN, NIGEL ALAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 532 357 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

Derivados de sulfonamida como inhibidores de $Na_v1.7$ para el tratamiento del dolor

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 intermediarios usados en dichos procedimientos.

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

15 Actualmente existen al menos nueve miembros conocidos de la familia de las subunidades alfa de los canales de sodio dependientes de voltaje (CSDV). Los nombres para esta familia incluyen SCN_x, SCN_{Ax}, y $Na_vx.x$. La familia de CSDV se ha dividido filogenéticamente en dos subfamilias $Na_v1.x$ (todos menos SCN6A) y $Na_v2.x$ (SCN6A). La subfamilia de $Na_v1.x$ puede subdividirse funcionalmente en dos grupos, aquellos que son sensibles al bloqueo por tetrodotoxina (sensibles a TTX o a r-TTX) y aquellos que son resistentes al bloqueo por tetrodotoxina (resistentes a
20 TTX o a r-TTX).

El CSDV $Na_v1.7$ (PN1, CN9A) es sensible al bloqueo por tetrodotoxina y se expresa preferentemente en neuronas periféricas simpáticas y sensoriales. El gen SCN9A se ha clonado a partir de una serie de especies, incluyendo seres humanos, rata, y conejo y muestra -90 % de identidad de aminoácidos entre los genes de humano y de rata (Toledo-Aral y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU., 94(4): 1527-1532 (1997)).

25 Un número en aumento de pruebas sugiere que $Na_v1.7$ puede jugar un papel clave en varios estados de dolor, incluyendo dolor agudo, inflamatorio y/o neuropático. La delección del gen SNC9A en neuronas nociceptivas de ratones condujo a una reducción en los umbrales de dolor mecánico y térmico y a la reducción o eliminación de respuestas inflamatorias dolorosas (Nassar y col., Proc Natl Acad Sci EE.UU., 101(34): 12706-11 (2004)). En seres humanos, se ha mostrado que la proteína $Na_v1.7$ se acumula en neuromas, de manera particular en neuromas dolorosos (Kretschmer y col., Acta. Neurochir. (Viena), 144(8): 803-10 (2002)). Las mutaciones de ganancia de función de $Na_v1.7$, tanto familiares como esporádicas, se han relacionado con la eritemalgia primaria, una enfermedad caracterizada por dolor ardiente e inflamación de las extremidades (Yang y col., J. Med. Genet., 41(3): 171-4 (2004)), y el trastorno de dolor paroxístico extremo (Waxman, SG Neurology. 7;69(6): 505-7 (2007)). En congruencia con esta observación está el informe de que los bloqueantes no selectivos de los canales de sodio
35 lidocaína y mexiletina pueden proporcionar alivio sintomático en casos de eritemalgia familiar (Legroux-Crepel y col., Ann. Dermatol Venereol., 130: 429-433) y la carbamazepina es efectiva en la reducción del número y gravedad de ataques en la EDPE (Fertleman y col, Neuron.;52(5):767-74 (2006)). Se encuentran evidencias adicionales del papel de $Na_v1.7$ en las mutaciones de fenotipo de pérdida de función del gen SCN9A. Cox y colaboradores (Nature, 444(7121):894-8 (2006)) fueron los primeros en notificar una asociación entre las mutaciones de pérdida de función de SNC9A y la indiferencia congénita al dolor (ICD), un trastorno raro autosómico recesivo caracterizado por una completa indiferencia o insensibilidad a estímulos dolorosos. Estudios posteriores han revelado una serie de distintas mutaciones que dan como resultado una pérdida de función del gen SCN9A y el fenotipo CIP (Goldberg y col, Clin Genet.;71(4): 311-9 (2007), Ahmad y col, Hum Mol Genet. 1;16(17): 2114-21 (2007)).

45 Los inhibidores de $Na_v1.7$ son por lo tanto potencialmente útiles en el tratamiento de una amplia gama de trastornos, particularmente dolor, incluyendo: dolor agudo; dolor crónico; dolor neuropático, dolor inflamatorio; dolor visceral; dolor nociceptivo incluyendo dolor postquirúrgico; y tipos de dolor mixtos que implican a las vísceras, tracto gastrointestinal, estructuras craneales, sistema musculoesquelético, columna, sistema urogenital, sistema cardiovascular y SNC, incluyendo dolor del cáncer, dolor de espalda y orofacial.

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

Existe, sin embargo, una necesidad continua de proporcionar nuevos inhibidores de $Na_v1.7$ que sean buenos candidatos a fármacos.

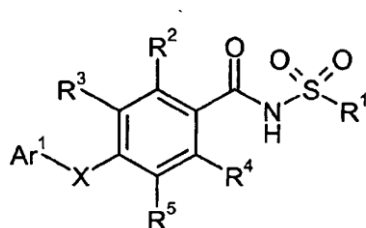
55 Preferentemente, los compuestos son inhibidores selectivos del canal $Na_v1.7$. Es decir, los compuestos preferidos muestran una afinidad por el canal $Na_v1.7$ sobre otros canales Na_v . En particular, deben mostrar una afinidad por el canal $Na_v1.7$ que es mayor que su afinidad por los canales $Na_v1.5$. De manera ventajosa, los compuestos deben mostrar poca o ninguna afinidad por el canal $Na_v1.5$.

La selectividad por el canal Nav1.7 sobre el Nav1.5 puede conducir potencialmente a una o más mejoras en el perfil de efectos secundarios. Sin desear quedar ligados a ninguna teoría, se cree que dicha selectividad reduce cualquier efecto secundario cardiovascular que pueda asociarse con la afinidad por el canal Nav1.5. Preferentemente, los compuestos demuestran una selectividad de 10 veces, lo más preferentemente 30 veces, lo más preferentemente 100 veces, por el canal Nav1.7 cuando se compara con su selectividad por el canal Nav1.5 a la vez que mantienen una buena potencia por el canal Nav1.7.

Además, los compuestos preferidos deben tener una o más de las siguientes propiedades: absorberse bien a través del tracto gastrointestinal; ser metabólicamente estables; tener un buen perfil metabólico, en particular con respecto a la toxicidad o alergenicidad de cualquier metabolito formado; o poseer propiedades farmacocinéticas favorables a la vez que aún retienen su perfil de actividad como inhibidores del canal Nav1.7. Estos deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos secundarios. Los fármacos candidatos ideales deben existir en una forma física que sea estable, no higroscópica y fácilmente formulada.

Actualmente se han descubierto nuevos inhibidores de Nav1.7 de sulfonamida.

En el presente documento se desvela un grupo del compuesto de fórmula (Divulgación I)



(Divulgación I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

X es O, S, NH o CH₂;

Ar¹ es (i) naftilo; o (ii) naftilo o fenilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido con uno a tres Y;

Y es F; Cl; CN; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈) y/o, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; NR⁷R⁸; alquiloxi (C₁-C₈), opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R⁹, o, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; cicloalquilo (C₃-C₈); fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰; Het¹ y Het²; en la que cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado a un anillo fenilo o puede estar independientemente sustituido con uno a tres R¹⁰;

R¹ es alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F;

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

R⁵ es H, CN, F, Cl o R⁶;

R⁶ es un grupo seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₆), en la que cada grupo está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F;

R⁷ y R⁸ son independientemente H; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹; cicloalquilo (C₃-C₈); o Het¹ "unido a C"; en la que cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado a un anillo fenilo o puede estar independientemente sustituido con uno a tres R¹⁰; o

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

R⁹ es alquilo (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; Het¹; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R⁶;

R¹⁰ es F, Cl o R⁶;

R¹¹ es F; alquilo (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; Het¹ "unido a C"; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R⁶;

Het¹ es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 9 miembros que comprende uno o dos miembros en el anillo seleccionados entre -NR¹²- y -O-, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre 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 de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CN y R⁶; y

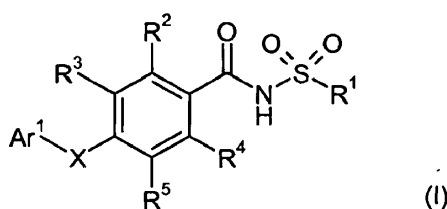
R¹² es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), en la que alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₈) están opcionalmente sustituidos, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; o, cuando Het¹ está "unido a N", está ausente.

También se desvela en el presente documento subconjuntos (E) de este grupo, en los que por comodidad, E1 es idéntico al mismo.

E1 Un compuesto de fórmula (Divulgación I) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- E2 Un compuesto de acuerdo con E1, en el que Ar¹ es fenilo independientemente sustituido con uno a tres Y.
- E3 Un compuesto de acuerdo con E1 o E2, en el que Ar¹ es fenilo independientemente sustituido con uno o dos Y.
- 5 E4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E3, en el que Ar¹ es fenilo meta-sustituido con Y, para-sustituido con Y, o meta y para-sustituido con Y independiente.
- E5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E4, en el que Y es F; Cl; CN; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₈) y/o, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; alquiloxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; o cicloalquiloxi (C₃-C₈).
- 10 E6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E5, en el que Y es F; Cl; CN; alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con cicloalquilo (C₃-C₆) y/o, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; cicloalquilo (C₃-C₆), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; alquiloxi (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con uno a tres F; o cicloalquiloxi (C₃-C₆).
- E7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E6, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆).
- 15 E8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E7, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₄).
- E9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E8, en el que R¹ es metilo o ciclopropilo.
- E10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E9, en el que R², R³ y R⁴ son independientemente H, F o Cl.
- E11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E10, en el que R², R³ y R⁴ son independientemente H o F.
- 20 E12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E11, en el que R² es F; y R³ y R⁴ son independientemente H o F.
- E13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E12, en el que R⁵ es H; CN; F; Cl; alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F; o alquiloxi (C₁-C₄), opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F.
- 25 E14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E13, en el que R⁵ es H, CN, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, -OCH₃, -OC₂H₅ o -OCF₃.
- E15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de E1 a E14, en el que R⁵ es F o Cl.

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



- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es O;
- Ar¹ es (i) naftilo; o (ii) naftilo o fenilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido 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),
- 35 opcionalmente sustituido con uno a tres F; NR⁷R⁸; alquiloxi (C₁-C₈), opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R⁹; cicloalquiloxi (C₃-C₈); fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰; Het¹ o Het²; en la que cicloalquiloxi (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado a un anillo fenilo o puede estar independientemente sustituido 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;
- 40 R², R³, R⁴ son independientemente H, F, Cl o -OCH₃;
- R⁵ es H, CN, F, Cl o R⁶;
- R⁶ es un grupo seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) y alquiloxi (C₁-C₆), en la que cada grupo está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a cinco F;
- R⁷ y R⁸ son independientemente H; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹; cicloalquilo (C₃-C₈); o Het¹ "unido a C"; en la que cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado a un
- 45 anillo fenilo o puede estar independientemente sustituido con uno a tres R¹⁰; o R⁷ y R⁸, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo puenteado, saturado de 7 a 9

miembros;

R⁹ es F; alquiloxi (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres F; Het¹; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R⁶;

R¹⁰ es F, Cl o R⁶;

5 R¹¹ es F; alquiloxi (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres F; Het¹ "unido a C"; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R⁶;

Het¹ es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 9 miembros que comprende uno o dos miembros en el anillo seleccionados entre -NR¹²- y -O-, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo (C₁-C₆), alquiloxi (C₁-C₄)-alquileno (C₀-C₄) y cicloalquilo (C₃-C₈);

10 Het² es un heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende de uno a tres átomos de nitrógeno, estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CN y R⁶; y

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

15 A continuación, se describen varias realizaciones adicionales (EM) de este primer aspecto de la invención, en las que por comodidad, EM1 es igual al mismo.

EM1 Un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 EM2 Un compuesto de acuerdo con EM1, en el que Ar¹ es fenilo independientemente sustituido con uno a tres Y.

EM3 Un compuesto de acuerdo con EM1 o EM2, en el que Ar¹ es fenilo independientemente sustituido con uno o dos Y.

EM4 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM3, en el que Ar¹ es fenilo meta-sustituido con Y, para-sustituido con Y, o meta y para-sustituido con Y independiente.

25 EM5 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM4, 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).

30 EM6 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM5, 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).

EM7 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM6, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆).

35 EM8 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM7, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₃) o cicloalquilo (C₃-C₄).

EM9 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM8, en el que R¹ es metilo o ciclopropilo.

EM10 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM9, en el que R², R³ y R⁴ son independientemente H, F o Cl.

40 EM11 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM10, en el que R², R³ y R⁴ son independientemente H o F.

EM12 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM11, en el que R² es F; y R³ y R⁴ son independientemente H o F.

45 EM13 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM12, 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.

EM14 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM13, en el que R⁵ es H, CN, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, -OCH₃, -OC₂H₅ o -OCF₃,

EM15 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de EM1 a EM14, en el que R⁵ es F o Cl.

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

2,2-propileno.

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

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

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

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

Los ejemplos específicos de Het¹ incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidínulo, tetrahidrofuranóilo, pirrolidinilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, azepanilo, oxepanilo, oxazepanilo y diazepinilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Las tres reacciones se realizan típicamente en solución. La sal resultante puede eliminarse por precipitación 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.

45 Los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, pueden existir tanto en forma no solvatada como solvatada. El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende un compuesto de fórmula (I) o una 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 sustituirse de forma isotópica, por ejemplo D₂O, d₆-acetona y d₆-DMSO.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para los hidratos orgánicos es el que define hidratos de sitio aislado, de canal o coordinados con un ión metálico - véase Polymorphism in Pharmaceutical Solids de K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan a partir 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 estructura reticular donde están próximos a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con un ión metálico, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

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

Los compuestos de la invención pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de completamente amorfo a completamente cristalino. El término "amorfo" se refiere a un estado en el que el material carece de un orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente dichos materiales no proporcionan patrones de difracción de rayos X característicos y, aún mostrando las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras el calentamiento, se produce un cambio de propiedades de sólido a líquido que está caracterizado por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ("transición vítrea"). El término "cristalino" se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna de orden regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Dichos materiales, cuando se calientan lo suficiente, también mostrarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido está caracterizado por un cambio de fase, típicamente de primer orden ("punto de fusión").

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

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

También se desvelan profármacos de los compuestos de la invención. Por lo tanto, determinados derivados de los compuestos de fórmula (I) que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos pueden, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de fórmula (I) que tengan la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Dichos derivados se mencionan como "profármacos". Se puede encontrar información adicional del uso de profármacos en "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi y W Stella) y "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press; 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

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

Los ejemplos de profármacos incluyen profármacos de fosfato, tales como profármacos de fosfato de dihidrógeno o dialquilo (por ejemplo, de di-*tert*-butilo). Pueden encontrarse ejemplos adicionales de grupos de reemplazamiento de acuerdo con los ejemplos anteriores y ejemplos de otros tipos de profármacos en las referencias anteriormente mencionadas.

También se desvelan metabolitos de compuestos de fórmula (I), es decir, compuestos formados *in vivo* después de la administración del fármaco. Algunos ejemplos de metabolitos, en los que 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. Se incluyen dentro del ámbito de la invención todos los estereoisómeros de los compuestos de la invención y mezclas de uno o más de los mismos.

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

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

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

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

20 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 separarse mediante las técnicas convencionales que se acaban de describir anteriormente en el presente documento.

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

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

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

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

45 También se desvelan en el presente documento compuestos intermedios como se define en lo sucesivo en el presente documento, todas las sales, solvatos y complejos de los mismos y todos los solvatos y complejos de sales de los mismos como se define en lo sucesivo en el presente documento para los compuestos de fórmula (I).

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

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

55

El experto apreciará que las condiciones experimentales expuestas en los esquemas que se muestran a continuación son ilustrativas de las condiciones adecuadas para realizar las transformaciones mostradas, y que puede ser necesario o deseado variar las condiciones precisas empleadas para la preparación de compuestos de fórmula (I). Se apreciará adicionalmente que puede ser necesario o deseable realizar las transformaciones en un orden diferente al descrito en los esquemas, o modificar una o más de las transformaciones, para proporcionar el compuesto deseado de la invención. Es libre elección de un experto en la técnica seleccionar de forma rutinaria la forma de los compuestos intermedios que proporcione la mejora combinación de características para este fin. Dichas características incluyen el punto de fusión, la solubilidad, la procesabilidad y el rendimiento de la forma intermedia y la facilidad resultante con la que el producto puede purificarse en aislamiento.

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

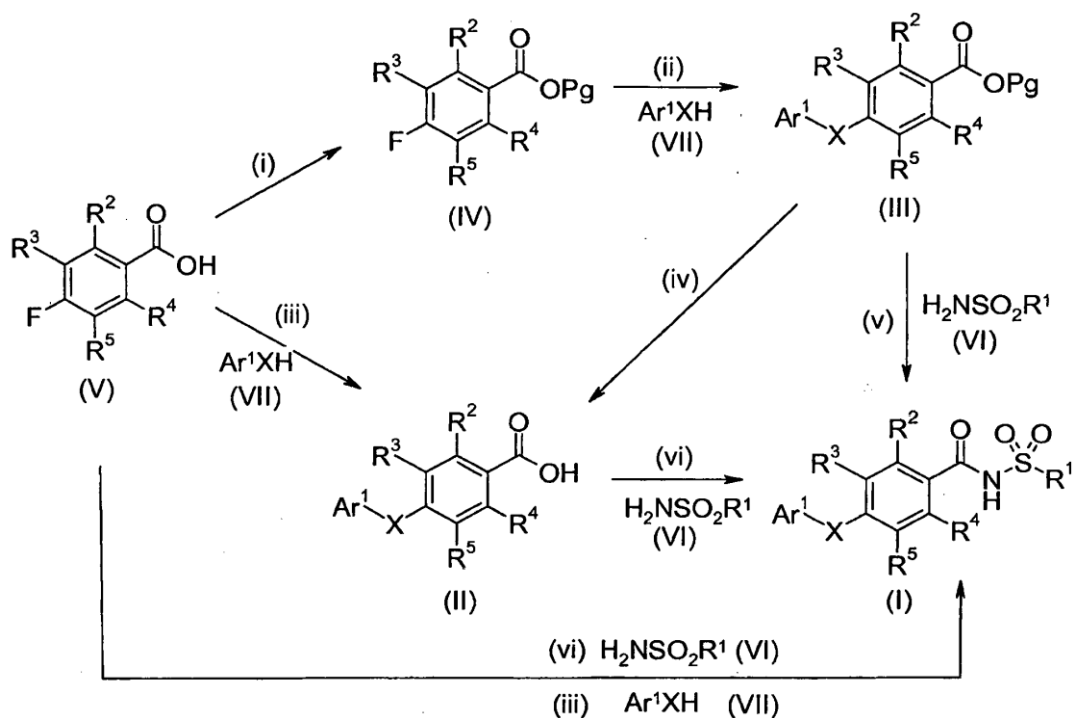
En los siguientes procedimientos generales, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y Ar¹ son como se han definido anteriormente para un compuesto de la fórmula (I) a menos que se indique otra cosa. Pg es un grupo protector ácido carboxílico adecuado, tal como *tert*-butilo, metilo, etilo o toliilo. Lg es un grupo saliente adecuado, tal como halo (por ejemplo, Br) o sulfonato (por ejemplo, mesilato, triflato o tosilato). M es un grupo de metal o boro opcionalmente sustituido/ligado adecuado para reacciones de acoplamiento cruzado, tales como trialquilestannano, dihidroxiborano, dialcoxiborano o halocinc. E es un aldehído o nitrilo o Lg.

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

El experto puede experimentar las etapas sintéticas que se describen a continuación en cualquier orden adecuado para llegar a los compuestos de fórmula (I).

De acuerdo con un primer procedimiento, los compuestos de fórmula (I), en la que X es O, S o NH, pueden prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 1.

Esquema 1



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la etapa de procedimiento (v) por desplazamiento del éster con compuestos de fórmula (VI) y una base. Las condiciones adecuadas incluyen *tert*-butóxido potásico en THF a 60 °C o NaH en THF a 70 °C. Las condiciones preferidas comprenden DBU en acetonitrilo a 50 °C.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse a partir de compuestos de fórmula (II) de acuerdo con la etapa de reacción (vi) mediante la activación del grupo de ácido con reactivos tales como cloruro de oxalilo, carbonil di-imidazol (CDI), un agente de acoplamiento peptídico basado en uronio o un reactivo de carbodiimida seguido de desplazamiento con una sulfonamida de fórmula (VI) en presencia de una base nucleófila, tal como 4-dimetilaminopiridina. Las condiciones preferidas comprenden N,N-dimetilaminopropil-N'-etilcarbodiimida y 4-dimetilaminopiridina en DCM o hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio y N,N-diisopropiletilamina.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden fabricarse a partir de compuestos de fórmula (V) invirtiendo las etapas de procedimiento (iii) y (vi). Las condiciones preferidas para la etapa de procedimiento (iii) son como se han descrito previamente, para la etapa de procedimiento (vi) las condiciones preferidas comprenden carbonato potásico en DMSO a 90 °C o NaH en THF a 60 °C.

Los compuestos de fórmula (III) pueden fabricarse a partir de compuestos de fórmula (IV) de acuerdo con la etapa de procedimiento (ii) mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática (SNAr) usando compuestos de fórmula (VII) y una base. Las condiciones adecuadas incluyen carbonato potásico en DMF o DMSO, hidruro sódico en NMP o DMF, e hidróxido sódico o hidróxido potásico en 1,4-dioxano y agua o DMSO. Las condiciones preferidas comprenden 2 equivalentes de carbonato potásico en DMSO de la temperatura ambiente a 120 °C o *tert*-butóxido potásico en THF.

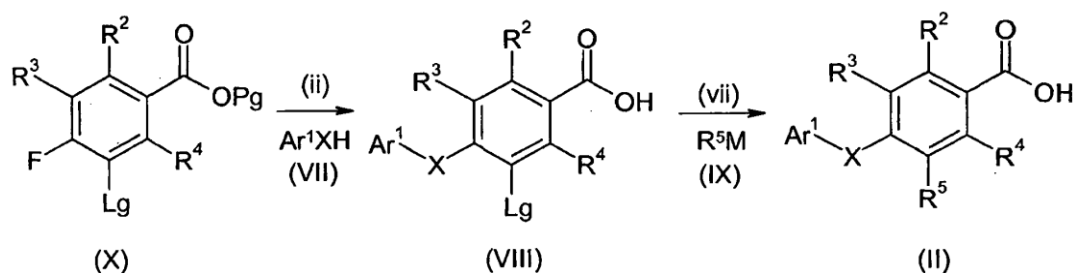
Los compuestos de fórmula (IV) pueden fabricarse a partir de compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la etapa de procedimiento (i) usando la metodología de grupo protector a la que se ha hecho referencia anteriormente en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis". Cuando Pg es toliilo, las condiciones preferentes comprenden cloruro de tionilo y para-cresol o carbonildiimidazol en acetato de etilo con para-cresol a 40 °C. Cuando Pg es *tert*-butilo, las condiciones preferentes comprenden dicarbonato de di-*tert*-butilo y 4-dimetilaminopiridina en *tert*-butanol.

Los compuestos de fórmula (II) pueden fabricarse a partir de compuestos de fórmula (III) de acuerdo con la etapa de procedimiento (iv) por hidrólisis del éster en condiciones básicas o ácidas. Las condiciones preferentes comprenden hidróxido sódico en una mezcla de MeOH y THF o hidróxido de litio en una mezcla de THF y agua o TFA en DCM a temperatura ambiente.

Como alternativa, los compuestos de fórmula (II) pueden fabricarse a partir de compuestos de fórmula (V) de acuerdo con la etapa de procedimiento (iii) mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática (SNAr) usando compuestos de fórmula (VII) y una base como se ha descrito para la etapa de procedimiento (ii) a elevadas temperaturas. Las condiciones preferentes comprenden carbonato potásico en DMSO a 90 °C.

De acuerdo con un segundo procedimiento, los compuestos de fórmula (II), en la que X es O, S o NH, también pueden prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 2

Esquema 2

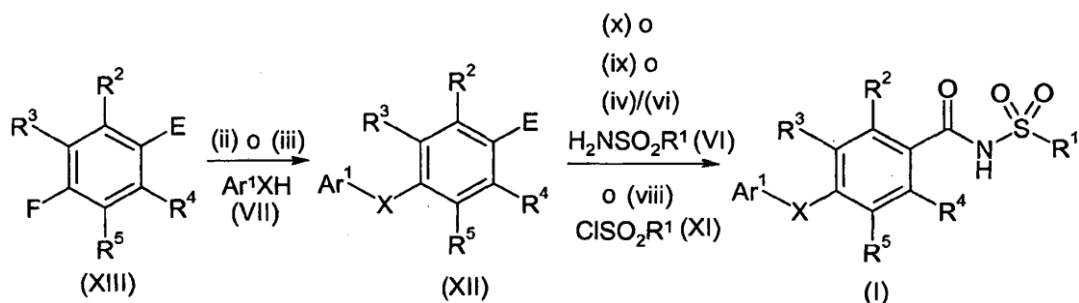


Los compuestos de fórmula (II), en la que R5 es un grupo seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) y alquiloxi (C₁-C₆) y en la que cada grupo está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a ocho F, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (VIII) de acuerdo con la etapa de procedimiento (vii) usando compuestos de fórmula (IX) en condiciones de acoplamiento cruzado de Negishi. Las condiciones típicas comprenden un cincato de dialquilo (C₁-C₆) en THF con bis(tributilfosfina)paladio (0) en THF a 0 °C.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden fabricarse a partir de compuestos de fórmulas (X) y (VII) de acuerdo con la etapa de procedimiento (ii) en las condiciones que se han descrito en la etapa (ii) del Esquema 1. Durante este procedimiento puede producirse la hidrólisis.

De acuerdo con un tercer procedimiento, los compuestos de fórmula (I), en la que X es O, S o NH, pueden prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 3.

Esquema 3



5 Cuando E es nitrilo, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII) de acuerdo con la etapa de reacción (viii) por hidrólisis del nitrilo por procedimientos ácidos o básicos para dar la carboxamida primaria seguida de reacción con un cloruro de sulfonilo apropiado de fórmula (XI). Las condiciones preferentes comprenden peróxido ácido y carbonato potásico en DMSO seguido de hexametildisilazida de litio en THF a 60 °C.

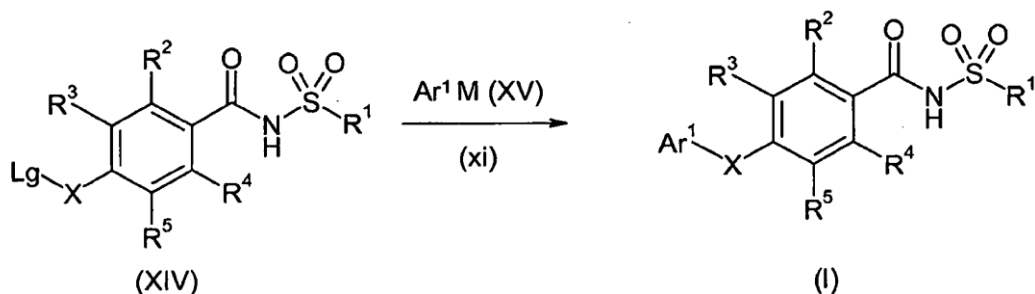
10 Como alternativa, cuando E es nitrilo, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de un compuesto de fórmula (XII) de acuerdo con la etapa de reacción (iv) por hidrólisis del nitrilo mediante procedimientos ácidos o básicos para dar el ácido carboxílico seguida de desplazamiento con una sulfonamida de fórmula (VI) de acuerdo con la etapa de procedimiento (vi) en las condiciones descritas para la etapa (vi) del Esquema 1.

15 Cuando E es aldehído, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula (XII) de acuerdo con la etapa de procedimiento (ix), una reacción de inserción de rodio oxidativa con compuestos de fórmula (VI). Las condiciones preferentes comprenden metano sulfonamida, bis(*terc*-butilcarbonyloxi)iodobenceno y bis[rodio(ácido alfa, alfa', alfa'-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)] en acetato de isopropilo a 55 °C.

20 Cuando E es Lg, tal como Br, I o triflato, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse a partir de compuestos de fórmulas (XII) y (VI) de acuerdo con la etapa de procedimiento (x), una reacción de carbonilación seguida de carboamidación. De manera conveniente, la reacción se realiza usando una fuente carbonilo, tal como molibdenohexacarbonilo o monóxido de carbono, un catalizador de paladio, tal como acetato de trans-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)encil]diacetato de paladio (II), un ligando de fosfina, tal como tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio, una base tal como trietilamina y a 50-150 °C a presión o con irradiación de microondas durante 10 minutos a 24 horas en un disolvente tal como THF, NMP o 1,4-dioxano. Las condiciones preferentes comprenden molibdenohexacarbonilo, trans-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)encil]dipaladio (II), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno en 1,4-dioxano con irradiación de microondas a 140 °C durante 15 minutos.

De acuerdo con un cuarto procedimiento, los compuestos de fórmula (I), en la que X es CH₂, pueden prepararse mediante el procedimiento ilustrado en el Esquema 4.

Esquema 4



30 Los compuestos de fórmula (I) pueden fabricarse a partir de compuestos de fórmula (XIV) de acuerdo con la etapa de procedimiento (xi) en reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki con compuestos de fórmula (XV) y un catalizador adecuado. Las condiciones típicas comprenden *tetraquis* trifenil fosfina paladio y carbonato potásico en agua y THF a 65 °C.

35 Los compuestos de fórmulas (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XI), (XIII), (XIV) y (XV) están disponibles en el mercado, se conocen a partir de la bibliografía, se preparan fácilmente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, o pueden fabricarse de acuerdo con las preparadas descritas en el presente documento.

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

5 Los compuestos de la invención previstos para uso farmacéutico pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos o pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían desde completamente amorfos a completamente cristalinos. Estos pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos, o películas mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, criodesecado, secado por pulverización, o secado por evaporación. Puede usarse secado por microondas o radiofrecuencia para este fin.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

55 Los comprimidos también pueden comprender de manera opcional agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y emolientes, tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los

tensioactivos pueden comprender de un 0,2 % en peso a un 5 % en peso del comprimido, y los emolientes pueden comprender de un 0,2 % en peso a un 1 % en peso del comprimido.

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

10 Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente un 80 % de fármaco, de aproximadamente un 10 % en peso a aproximadamente un 90 % en peso de aglutinante, de aproximadamente un 0 % en peso a aproximadamente un 85 % en peso de diluyente, de aproximadamente un 2 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de disgregante, y de aproximadamente un 0,25 % en peso a aproximadamente un 10 % en peso de lubricante. Las mezclas para comprimidos pueden comprimirse directamente o mediante un rodillo para formar comprimidos. Las mezclas para comprimidos o porciones de mezclas pueden, como alternativa, granularse en mojado, seco o fundido, fundirse-congelarse o extruirse antes de formar los comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; puede incluso encapsularse. La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

20 Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los fines de la invención se describen en la Patente de los Estados Unidos N° 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encontrarán en "Pharmaceutical Technology On-line", 25(2), 1-14, por Verma y col (2001). El uso de chicles para lograr la liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298.

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

30 Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes, tales como sales, hidratos de carbono y agentes tamponadores (preferentemente, a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o en forma desecada para usarse en conjunción con un vehículo adecuado, tal como agua estéril libre de pirógenos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente usando técnicas farmacéuticas convencionales conocidas para los expertos en la materia.

35 La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de la solubilidad. Las formulaciones para administración parenteral pueden formularse para que sean de liberación inmediata y/o modificada. Las formulaciones de liberación modificada incluyen liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden formularse como un sólido, semisólido o líquido tixotrópico para su administración como un depósito implantado proporcionando la liberación modificada del compuesto activo. Los ejemplos de dichas formulaciones incluyen endoprótesis recubiertas de fármacos y microesferas de ácido poli(di-láctico-coglicólico) (PGLA).

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

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

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

- 5 El contenedor a presión, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del compuesto (o compuestos) de la invención que comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso, o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del principio activo, un propulsor (o propulsores) como disolvente y opcionalmente un tensioactivo, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico, o un ácido oligoláctico.
- 10 Antes del uso en una formulación de polvo seco o en suspensión, el fármaco se microniza a un tamaño adecuado para la dispensación por inhalación (típicamente menos de 5 micrometros). Esto puede lograrse mediante cualquier procedimiento de triturado, tal como molienda de chorro en espiral, molienda de chorro en lecho fluido, procesamiento en fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenización a alta presión, o secado por pulverización.
- 15 Las cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o un insuflador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento, tal como l-leucina, manitol, o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferentemente la última. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa.
- 20 Una formulación en solución para su uso en un atomizador usando electrodinámica para producir una fina niebla puede contener de 1 µg a 20 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar de 1 µl a 100 µl. Una formulación típica puede comprender un compuesto de fórmula (I), propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro de sodio. Los disolventes alternativos que pueden usarse en lugar de propilenglicol incluyen glicerol y polietilenglicol.
- 25 Los aromas adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica, pueden añadirse a aquellas formulaciones de la invención destinadas para la administración inhalada/intranasal.
- En el caso de inhaladores de polvo seco y aerosoles, la dosificación unitaria se determina mediante una válvula que administra una cantidad medida. Las unidades de acuerdo con la invención se disponen típicamente para administrar una dosis medida o "bocanada" que contiene de 1 µg a 100 mg del compuesto de fórmula (I). La dosis diaria general estará típicamente en el intervalo de 1 µg a 200 mg que pueden administrarse en una sola dosis o, más habitualmente, como dosis divididas a lo largo del día.
- 30 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal, por ejemplo, en forma de un supositorio, pesario, microbicida, anillo vaginal o enema. La manteca de cacao es una base para supositorios tradicional, pero pueden usarse varias alternativas, según sea necesario.
- 35 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en suero salino estéril isotónico con pH ajustado. Otras formulaciones para administración ocular o aural incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas absorbentes de gel, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como un ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero de celulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa o metilcelulosa, o un polímero de heteropolisacáridos, por ejemplo, goma de gelano, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse mediante iontoforesis.
- 40 Los compuestos de la invención pueden combinarse con entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y derivados adecuados de los mismos o polímeros que contienen polietilenglicol, a fin de mejorar su solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad para su uso en cualquiera de los modos de administración anteriormente mencionados.
- 45 Se ha descubierto que los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, son generalmente útiles para la mayor parte 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 de complejos con el fármaco, la ciclodextrina puede usarse como aditivo auxiliar, es decir, como un vehículo, diluyente, o solubilizante. Para estos fines se usan de manera más común alfa, beta y gamma ciclodextrinas, ejemplos de las cuales pueden encontrarse en las Solicitudes Internacionales de Patente N° WO 91/11172, WO 94/02518 y WO 98/55148.
- 50 Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está típicamente en el intervalo de 1 mg a 10 g, tal como de 10 mg a 1 g, por ejemplo, de 25 mg a 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración y de la eficacia. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de desde 50 mg a 100 mg. La dosis diaria total puede administrarse en una sola o en dosis divididas y puede, a discreción del médico, encontrarse fuera del intervalo típico proporcionado en el presente documento. Estas dosificaciones están basadas en un sujeto humano medio que tiene un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico será fácilmente capaz de determinar las dosis para sujetos cuyo peso se encuentre fuera de este intervalo, tales como niños y ancianos.
- 55

Como se indica anteriormente, los compuestos de la invención son útiles ya que muestran actividad farmacológica en animales, es decir, inhibición del canal Nav1.7. Más particularmente, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos para los que está indicado un inhibidor de Nav1.7. Preferentemente, el animal es un mamífero, más preferentemente, un ser humano.

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

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un compuesto de la invención para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Nav1.7.

10 En un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno para el que está indicado un inhibidor de Nav1.7.

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

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

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

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

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

50 El dolor nociceptivo se induce por la lesión de tejidos o mediante estímulos intensos con el potencial de causar lesiones. Los aferentes de dolor se activan mediante la transducción de estímulos mediante nociceptores en el sitio de la lesión y activan neuronas en la médula espinal al nivel de su terminación. Este se transmite después de los tractos espinales hasta el cerebro donde se percibe el dolor (Meyer y col., 1994, Textbook of Pain, 13-44). La activación de nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinizadas transmiten
55 rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C no mielinizadas transmiten a una velocidad menor y transmiten un dolor sordo o continuo. El dolor nociceptivo agudo de moderado a grave es una característica destacada de dolor de un traumatismo del sistema nervioso central, esguinces/torceduras, quemaduras, infarto de miocardio y pancreatitis aguda, dolor postoperatorio (dolor posterior a

- cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, cólico renal, dolor del cáncer y dolor de espalda. El dolor del cáncer puede ser dolor crónico, tal como dolor asociado a tumores (por ejemplo, dolor de huesos, cefalea, dolor facial o dolor visceral) o dolor asociado con la terapia contra el cáncer (por ejemplo, síndrome de después de la quimioterapia, síndrome del dolor crónico postquirúrgico o síndrome de después de la radiación). El dolor del cáncer también puede suceder en respuesta a la quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal o radioterapia. El dolor de espalda puede deberse a discos intervertebrales herniados o rotos o a anomalías de las articulaciones de las carillas articulares lumbares, articulaciones sacroiliacas, músculos paraespinales o del ligamento longitudinal posterior. El dolor de espalda puede resolverse de manera natural, pero en algunos pacientes, donde dura más de 12 semanas, se convierte en una afección crónica que puede ser particularmente debilitante.
- El dolor neuropático se define actualmente como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso. El daño nervioso puede estar causado por traumatismo y por enfermedad y por lo tanto, la expresión "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con diferentes etiologías. Estos incluyen, pero sin limitación, neuropatía periférica, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor de espalda, neuropatía del cáncer, neuropatía por VIH, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, dolor central después del ictus y dolor asociado con el alcoholismo crónico, hipotiroidismo, uremia, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson, epilepsia y deficiencia de vitaminas. El dolor neuropático es patológico, ya que no tiene un papel protector. Está normalmente presente bastante después de que la causa original se haya disipado, con una duración comúnmente de años, disminuyendo la calidad de vida del paciente de manera significativa (Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que son a menudo heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf y Decosterd, 1999, *Pain Sup.*, 6, S141-S147; Woolf y Mannion, 1999, *Lancet*, 353, 1959-1964). Estos incluyen dolor espontáneo, que puede ser continuo, y dolor paroxístico o evocado anormal, tal como hiperalgesia (sensibilidad aumentada a estímulos nocivos) y alodinia (sensibilidad a estímulos normalmente inocuos).
- El procedimiento inflamatorio es una serie compleja de sucesos bioquímicos y celulares, activados en respuesta a lesiones de tejidos o en presencia de sustancias extrañas, que dan como resultado inflamación y dolor (Levine y Taiwo, 1994, *Textbook of Pain*, 45-56). El dolor artrítico es el dolor inflamatorio más común. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de discapacidad. La etiología exacta de la artritis reumatoide es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que pueden ser importantes factores tanto genéticos como microbiológicos (Grennan y Jayson, 1994, *Textbook of Pain*, 397-407). Se ha estimado que prácticamente 16 millones de americanos tienen artrosis (OA) sintomática o enfermedad degenerativa de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años de edad, y se espera que aumente hasta 40 millones a medida que aumenta la edad de la población, haciendo que sea un problema de salud pública de enorme magnitud (Houge y Mersfelder, 2002, *Ann Pharmacother.*, 36, 679-686; McCarthy y col., 1994, *Textbook of Pain*, 387-395). La mayoría de pacientes con artrosis buscan atención médica debido al dolor asociado. La artritis tiene un impacto significativo en las funciones psicosociales y físicas y se sabe que es la causa principal de discapacidad en la edad adulta. La espondilitis anquilosante es también una enfermedad reumática que causa artritis de la columna y articulaciones sacroiliacas. Varía desde episodios intermitentes de dolor de espalda que suceden a lo largo de la vida hasta una enfermedad crónica grave que ataca a la columna, articulaciones periféricas y otros órganos del cuerpo.
- Otro tipo de dolor inflamatorio es el dolor visceral que incluye el dolor asociado con enfermedad inflamatoria del intestino (EII). El dolor visceral es dolor asociado con las vísceras, que incluye a los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen a los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado a las vísceras puede dividirse en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) encontrados de manera común que causan dolor incluyen trastorno funcional del intestino (TFI) y enfermedad inflamatoria del intestino (EII). Estos trastornos GI incluyen una amplia variedad de estados de enfermedad que actualmente se controlan solo de manera moderada, incluyendo, respecto al TFI, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable (SII) y síndrome de dolor abdominal funcional (SDAF), y, respecto al EII, enfermedad de Chron, ileítis y colitis ulcerosa, todos los cuales producen de manera regular dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado con dismenorrea, cistitis y pancreatitis y dolor pélvico.
- Cabe destacar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y por lo tanto, pueden clasificarse en más de un área, por ejemplo, el dolor de espalda y del cáncer tienen componentes tanto nociceptivos como neuropáticos.
- Otros tipos de dolor incluyen:
- dolor resultante de trastornos musculoesqueléticos, incluyendo mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no reumáticas), reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis y piomiositis;
 - dolor cardíaco y vascular, incluyendo dolor causado por angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia de músculos esqueléticos;
 - dolor de cabeza, tal como migraña (incluyendo migraña con aura y migraña sin aura), cefaleas en racimo, cefalea de tipo tensional, cefalea mixta y cefalea asociada a trastornos vasculares;
 - eritemalgia; y
 - dolor orofacial, incluyendo dolor dental, dolor ótico, síndrome de ardor bucal y dolor miofascial temporomandibular.

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

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

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

- 10 • un modulador del canal Nav1.7 alternativo, tal como otro compuesto de la presente invención o un compuesto desvelado en el documento WO 2009/012242;
- un modulador del canal Nav1.7 alternativo, tal como un modulador de Nav1.3 (por ejemplo, como el desvelado en el documento WO2008/118758); o un modulador de Nav1.8 (por ejemplo, como el desvelado en el documento WO 2008/135826; más en particular N-[6-amino-5-(2-cloro-5-metoxifenil)piridin-2-il]-1-metil-1H-pirazol-5-carboxamida);
- 15 • un inhibidor de la señalización del factor de crecimiento nervioso, tal como: un agente que se une a NGF e inhibe la actividad biológica de NGF y/o ruta o rutas aguas abajo mediadas por la señalización de NGF (por ejemplo, tanezumab), un antagonista de TrkA o un antagonista de p75;
- un compuesto que aumenta los niveles de endocannabinoides, dicho compuesto con actividad inhibitoria de la hidrolasa de amidas de ácidos grasos (FAAH), en particular los desvelados en el documento WO 2008/047229 (por ejemplo, N-piridazin-3-il-4-(3-{[5-(trifluorometil)piridina-2-il]oxi}bencilideno)piperideno-1-carboxamida);
- 20 • un analgésico opioide, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxycodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naxolona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina o pentazocina;
- un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINES), por ejemplo, aspirina, diclofenaco, diflusal, etodolac, fembufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometracina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, nabumetona, naproxeno, nimesulida, nitroflurbiprofeno, olsalazina, oxaprocina, fenilbutazona, piroxicam, sulfasalacina, sulindac, tolmentina o zomepirac;
- 25 • un sedante barbitúrico, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butobarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal o tiopental;
- 30 • una benzodiacepina que tenga una acción sedante, por ejemplo, clordiazepina, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam;
- un antagonista de H₁ que tenga una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirlamina, prometacina, clorfeniramina o clorciclizina;
- un sedante tal como glutetimida, meprobamato, metaqualona o dicloralfenazona;
- 35 • un relajante del músculo esquelético, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol u orfenadina;
- un antagonista del receptor de NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) o su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), ketamina, memantina, pirroloquinolina quinina, ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidincarboxílico, budipina, EN-3231 (MorphiDex®, una formulación combinada de morfina y dextrometorfano), topiramato, neramexano o perzinfotel incluyendo un antagonista de NR2B, por ejemplo, ifenprodilo, traxoprodilo o (-)-(R)-6-{2-[4-(3-fluorofenil)-4-hidroxi-1-piperidinil]-1-hidroxietyl-3,4-dihidro-2(1H)-quinolinona};
- 40 • un alfa-adrenérgico, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina, guanfacina, dexmetatomidina, modafinilo, o 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metano-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil) quinazolina;
- 45 • un antidepresivo tricíclico, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina o nortriptilina;
- un anticonvulsivo, por ejemplo carbamazepina, lamotrigina, topiramato o valproato;
- un antagonista de taquiquinina (NK), particularmente un antagonista de NK-3, NK-2 o NK3, por ejemplo, (αR,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1 R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]-metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant o 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]-metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);
- 50 • un antagonista muscarínico, por ejemplo, oxibutinina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio, darifenacina, solifenacina, temiverina e ipratropio;
- un inhibidor selectivo de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, o lumiracoxib;
- 55 • un analgésico de alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- un neuroléptico, tal como, droperidol, clorpromazina, haloperidol, perfenazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, flufenazina, clozapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona, quetiapina, sertindol, aripiprazol, sonopirazol, blonanserina, iloperidona, perospirona, raclopride, zotepina, bifeprunox, asenapina, lurasidona, amisulprida, balaperidona, palindora, eplivanserina, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion® o sarizotán;
- 60 • un agonista (por ejemplo, resinferatoxina) o antagonista (por ejemplo, capsazepina) del receptor vainilloide;
- un beta-adrenérgico como propranolol;
- un anestésico local, tal como, mexiletina;

- un corticoesteroide, tal como, dexametasona;
- un agonista o antagonista del receptor 5-HT, particularmente un agonista de 5-HT_{1B/1D}, tal como, eletriptán, sumatriptán, naratriptán, zolmitriptán o rizatriptán;
- 5 • un antagonista del receptor 5-HT_{2A}, tal como, R(+)-alfa-(2,3-dimetoxi-fenil)-1-[2-(4-fluorofeniletíl)]-4-piperidin-metanol (MDL-100907);
- un antagonista de 5-HT₃, tal como, ondansetrón
- un analgésico colinérgico (nicotínico), tal como, isopniclina (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®;
- 10 • un inhibidor de PDEV, tal como, 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinil-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilenodi-oxifenil)-pirazino[2',1':6,1]-pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (IC-351 o tadalafil), 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo), 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidilino)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidilino)-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)pirimidina-5-carboxamida, 3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-N-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)etil]-4-propoxibencenosulfonamida;
- 15 • un ligando alfa-2-delta, tal como, la gabapentina, pregabalina, 3-metilgabapentina, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, (2S,4S)-4-(3-clorofenoxi)prolina, (2S,4S)-4-(3-fluorobencil)-prolina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-non-anóico, 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 • antagonista de receptor metabotrópico de glutamato de subtipo 1 (mGluR1);
- un inhibidor de la recaptación de serotonina, tal como, la sertralina, el metabolito de sertralina demetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (metabolito de desmetil fluoxetina), fluvoxamina, paroxetina, citalopram, el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona;
- 30 • un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina (norepinefrina), tal como maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina, bupropion, el metabolito de bupropion hidroxibupropion, nomifensina y viloxazina (Vivalan®), especialmente un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina, tal como, reboxetina, en particular la (S,S)-reboxetina;
- 35 • un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-noradrenalina, tal como, venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetil venlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetil clomipramina, duloxetina, milnaciprán e imipramina;
- un inhibidor de la sintetasa de óxido nítrico 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-heptenoico, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-cloro-3-piridinacarbonitrilo]; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-4-clorobenzonitrilo, (2S,4R)-2-amino-4-[[[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]tio]-5-tiazolbutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-6-(trifluorometil)-3-piridinacarbonitrilo, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-(5-tiazolil)butil]tio]-5-clorobenzonitrilo, N-[4-[2-(3-clorobencilamino)etil]fenil]tio]feno-2-carboxamidina, o guanidinoetildisulfuro;
- 45 • un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como, donepezilo;
- un antagonista de la prostaglandina E₂ subtipo 4 (EP4) tal como N-[(2-[4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)fenil]etil)amino]-carbonil)-4-metilbencenosulfonamida o ácido 4-[(1S)-1-[[5-cloro-2-(3-fluoropfenoxi)piridin-3-il]carbonil]amino]etil]benzóico;
- 50 • un inhibidor de la sintetasa microsomal de prostaglandina E de tipo 1 (mPGES-1);
- un antagonista de leucotrieno B₄; tal como, ácido 1-(3-bifenil-4-ilmetil-4-hidroxi-croman-7-il)-ciclopentanocarboxílico (CP-105696), ácido 5-[2-(2-Carboxietil)-3-[6-(4-metoxifenil)-5E-hexenil]oxifenoxi]-valérico (ONO-4057) o DPC-11870,
- 55 • un inhibidor de la lipooxigenasa 5, tal como, zileutón, 6-[(3-fluoro-5-[4-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-il])fenoxi-metil]-1-metil-2-quinolona (ZD-2138), o 2,3,5-trimetil-6-(3-piridilmetil),1,4-benzoquinona (CV-6504).

También se incluyen dentro del ámbito de la presente invención, combinaciones de un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales que ralentizan la velocidad del metabolismo del compuesto de la invención, conduciendo de este modo a la exposición aumentada en pacientes. Aumentar la exposición de dicha manera se conoce como reforzar. Esto tiene el beneficio de aumentar la eficacia del compuesto de la invención o 60 reducir la dosis requerida para alcanzar la misma eficacia que una dosis no reforzada. El metabolismo de los compuestos de la invención incluye procedimientos oxidativos que se llevan a cabo mediante enzimas P450 (CYP450), particularmente CYP 3A4 y conjugación mediante UDP glucuronosil transferasas y enzimas sulfatantes. Por lo tanto, entre aquellos agentes que pueden usarse para aumentar la exposición de un paciente a un compuesto de la presente invención están los que pueden actuar como inhibidores de al menos una isoforma de las enzimas del 65 citocromo P450 (CYP450). Las isoformas de CYP450 que pueden inhibirse de manera beneficiosa incluyen, pero sin

limitación, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Los agentes adecuados que pueden usarse para inhibir CYP 3A4 incluyen ritonavir, saquinavir, ketoconazol, N-(3,4-difluorobencil)-N-metil-2-[[4-metoxipiridin-3-yl)amino]sulfonil]benzamida y N-(1-(2-(5-(4-fluorobencil)-3-(piridin-4-yl)-1H-pirazol-1-yl)acetil)piperidin-4-yl)metanosulfonamida.

- 5 Está dentro del ámbito de la invención que dos o más composiciones farmacéuticas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, pueda combinarse de manera conveniente en la forma de un kit adecuado para la co-administración de las composiciones. Por lo tanto, el kit de la invención comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de la invención, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un contenedor, botella dividida, o paquete de aluminio dividido. Un ejemplo de dicho kit es el envase blíster familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. El kit de la invención es particularmente adecuado para administrar distintas formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas en distintos intervalos de dosificación, o para titular las composiciones separadas entre sí. Para facilitar el cumplimiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y pueden proporcionarse con un así llamado recordatorio.
- 10
- 15 En otro aspecto la invención proporciona un producto farmacéutico (tal como en la forma de un kit) que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un trastorno para el cual está indicado un inhibidor Nav1.7.

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

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

- 25 AcOH es ácido acético,
Cs₂CO₃ es carbonato de cesio;
Cu(acac)₂ es acetilacetato de cobre (II);
CuI es yoduro de cobre (I);
Cu(OAc)₂ es acetato de cobre (II);
DAD es detector de haz de diodos;
30 DCM es diclorometano; cloruro de metileno;
DIPEA es N-etildisopropilamina, N,N-diisopropiletilamina;
DMAP es 4-dimetilaminopiridina;
DMF es N,N-dimetilformamida;
DMSO es dimetilsulfóxido;
35 EDCI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
EDTA es ácido etilendiaminatetraacético;
ELSD es detección evaporativa de dispersión de luz;
Et₂O es éter dietílico;
EtOAc es acetato de etilo;
40 EtOH es etanol;
HCl es ácido clorhídrico;
IPA es isopropanol;
Ir₂(OMe)₂ClOD₂ es bis(1,5-ciclooctadien)di-μ-metoxidiiridio (I);
K₂CO₃ es carbonato potásico;
45 KHSO₄ es sulfato ácido potásico;
KOAc es acetato potásico;
KOH es hidróxido potásico;
K₃PO₄ es fosfato potásico tribásico;
CLEM es cromatografía líquida-espectrometría de masas (T_r = tiempo de retención);
50 LiHMDS es hexametildisilazida de litio;
LiOH es hidróxido de litio;
MeOH es metanol;
MgSO₄ es sulfato de magnesio;
NaH es hidruro sódico;
55 NaHCO₃ es carbonato ácido sódico;
Na₂CO₃ es carbonato sódico;
NaHSO₃ es bisulfato sódico;
NaHSO₄ es sulfato ácido sódico;
NaOH es hidróxido sódico;
60 Na₂SO₄ es sulfato sódico;
NH₄Cl es cloruro de amonio;
NMP es N-Metil-2-pirrolidona;

Pd/C es paladio sobre carbono;
 Pd(PPh₃)₄ es paladio *tetraquis*;
 Pd(dppf)₂Cl₂ es [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano;
 THF es tetrahidrofurano;
 5 THP es tetrahidropirano;
 TLC es cromatografía de capa fina;
 TMSCl es cloruro de trimetilsililo; y
 WSCDI es clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

10 Los espectros de resonancia magnética nuclear ¹H (RMN) fueron en todos los casos coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón cambio debajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; a, ancho. Las siguientes abreviaturas se han usado para disolventes comunes: CDCl₃, deuterocloroformo; d₆-DMSO, deuterodimetilsulfóxido; y CD₃OD, deuterometanol.

15 Los espectros de masas, EM (m/z), se registran usando ionización por electronebulización (IEN) o ionización química a presión atmosférica (IQPA). Cuando es relevante, los datos m/z proporcionados pueden incluir isótopos ³⁵Cl, ³⁷Cl, ⁷⁹Br, ⁸¹Br y combinaciones de los mismos.

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

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

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

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

| | |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Tensión de cono EN+: 30 v | Capilaridad: 3,20 kv |
| Tensión de cono EN-: -30 v | Capilaridad: -3,00 kv |
| Gas de desolvatación: 600 l/h | |
| Temp. fuente: 120 °C | |
| Intervalo de detección 150-900 Da | |

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

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

| | |
|-----------------------------------|-----------------------|
| Tensión de cono EN+: 25 v | Capilaridad: 3,30 kv |
| Tensión de cono EN-: -30 v | Capilaridad: -2,50 kv |
| Gas de desolvatación: 800 l/h | |
| Temp. fuente: 150 °C. | |
| Intervalo de detección 160-900 Da | |

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

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

Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas

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

CLEM Ácida de 2 minutos

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

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

CLEM Ácida de 4,5 minutos

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

CLEM Ácida de 8 minutos

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

CLEM Ácida de 6 minutos

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

CLEM Básica de 6 minutos

- Fase móvil A: hidróxido de amonio al 0,1% en agua
 Fase móvil B: hidróxido de amonio al 0,1% en acetonitrilo
 Columna: C18 phase Fortis 50 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas
 55 Gradiente: 95-5% de A durante 3 min, 1 min de mantenimiento, 2 min de re-equilibrio, 1 ml/min de caudal

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

CLEM Ácida de 30 minutos

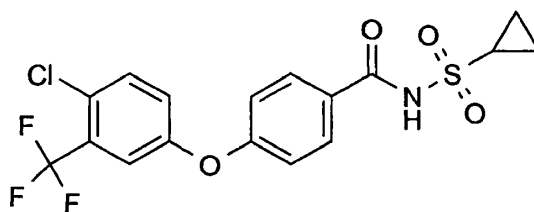
- 5 Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua
Fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo
Columna: Phenomenex C18 phase Gemini 150 x 4,6 mm con 5 micrómetros de tamaño de partículas
Gradiente: 98-2% de A durante 18 min, 2 min de mantenimiento, 1 ml/min de caudal
UV: 210 nm-450 nm DAD
Temperatura: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

10 CLEM Básica de 30 minutos

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

Ejemplo 1

4-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-N-(ciclopropilsulfonyl)benzamida



20 Procedimiento A

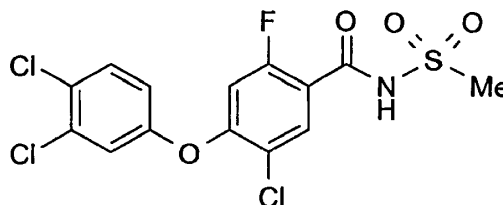
- A una solución de ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzoico (Preparación 2, 509 mg, 1,6 mmol) en diclorometano se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (589 mg, 4,8 mmol) y 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (921 mg, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió N,N-diisopropiletil amina (1,2 g, 9,3 mmol) seguido de ciclopropanosulfonamida (584 mg, 4,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada acuosa de sulfato ácido potásico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20-100% en elución de heptano), para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (248 mg, 37%).

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,15 (m, 2H), 1,41 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,40 (d, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 7,90 (m, 2H), 8,90 (s, 1 H).

T_r de CLEM = 3,41 minutos EM m/z 420 [MH]⁺

Ejemplo 2

35 5-Cloro-4-(3,4-diclorofenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



Procedimiento B

- 40 En un matraz secado en estufa se añadió hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 22 mg, 0,53 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió lentamente metanosulfonamida (50 mg, 0,53 mmol) durante 1 minuto, y después la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 5-cloro-4-(3,4-diclorofenoxi)-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo (Preparación

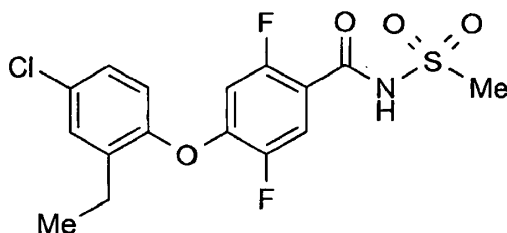
3, 150 mg, 0,35 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua enfriada con hielo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando un residuo de color amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 10% en elución de acetato de etilo), para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (163 mg, 100%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,03 (s, 3H), 6,42 (d, 1 H), 6,80 (d, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,92 (s, 1 H).

T_r de CLEM = 4,21 minutos EM m/z 412 [MH]⁺

Ejemplo 3

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



Procedimiento C

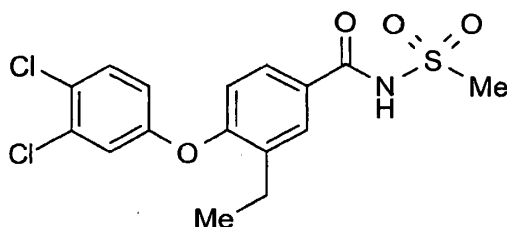
Se agitaron 4-cloro-2-etilfenol (Preparación 6, 104 mg, 0,66 mmol), 2,4,5-trifluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 7, 140 mg, 0,55 mmol) y carbonato potásico (228 mg, 1,66 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) a 90 °C durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (Procedimiento Trilution), para dar el compuesto del título (35 mg, 16%).

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 1,10 (m, 3H), 2,60 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 6,90 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H).

T_r de CLEM = 4,03 minutos EM m/z 388 [M-H]⁻

Ejemplo 4

4-(3,4-Diclorofenoxi)3-etil-N-(metilsulfonyl)benzamida

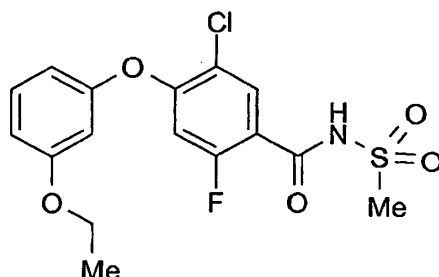


Procedimiento D

Se disolvieron ácido 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-etilbenzoico (Preparación 9, 75 mg, 0,24 mmol), metanosulfonamida (91,7 mmol, 0,96 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio (110 mg, 0,29 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de cloruro ácido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó inicialmente por cromatografía en columna de fase inversa (Procedimiento Trilution) seguido de cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40%-100% en heptano), para dar el compuesto del título (15 mg, 16%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 1,23 (m, 3H), 2,70 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 6,92 (m, 2H), 7,09 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,65 (m, 1 H), 7,80 (m, 1H).

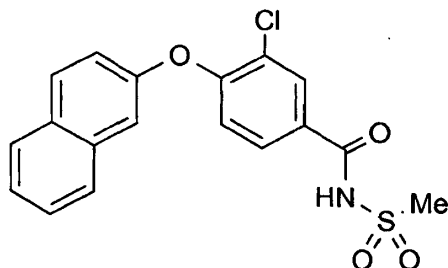
T_r de CLEM = 3,63 minutos EM m/z 388 [MH]⁺, 386 [M-H]⁻

Ejemplo 55-cloro-4-(3-etoxifenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

- 5 A una solución de 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de metilo (25,9 mg, 0,125 mmol) y 3-etoxifenol (17,3 mg, 0,125 mmol) en dimetil formamida (0,5 ml) se le añadió carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol), la mezcla se agitó a 120 °C durante 16 horas, se filtró y se evaporó al vacío. Se añadió agua (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en THF (0,7 ml) y a esta solución se le añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,7 ml) y la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (0,7 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. A este residuo se le añadieron metanosulfonamida (28,6 mg, 0,300 mmol) y una solución de 4-dimetilaminopiridina (24,4 mg, 0,200 mmol) y EDCI (38,3 mg, 0,200 mmol) en diclorometano (1 ml), la solución se agitó a 30 °C durante 16 horas y se evaporó al vacío.
- 10 El producto en bruto se purificó en una columna HPLC (Sepax BR-C18 100 x 21,2 mm x 5 µm, gradiente de acetonitrilo-agua (ácido trifluoroacético al 0,1%), produciendo 6,2 mg (16 µmol) 5-cloro-4-(3-etoxifenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida.
- 15

EM m/z = 388 [MH]⁺ T_r de CLEM = 3,220 minutos

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

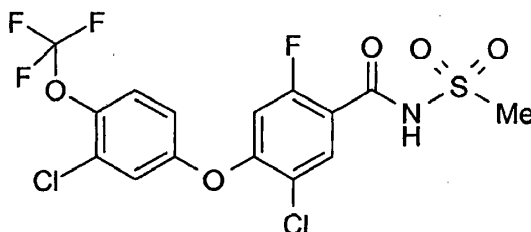
Ejemplo 63-cloro-N-(metilsulfonyl)-4-(2-naftiloxi)benzamida

- 5 Este compuesto se sintetizó de acuerdo con el Ejemplo 5 usando 3-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (23,6 mg, 0,125 mmol) y 18,0 mg (0,125 mmol) de 2-naftol (18,0 mg, 0,125 mmol), se purificó en una columna HPLC (Grace Vydac C18 200 x 20 mm x 5 μ m, gradiente de acetonitrilo-agua (ácido trifluoroacético al 0,1%)), produciendo 6,01 mg (16,0 μ mol) del compuesto del título.

EM m/z = 376 [MH]⁺ T_r de CLEM = 2,794 minutos

| | |
|--|---------------------------------|
| Columna Welch XB-C18 | 2,1 x 50 mm 5 μ m |
| Temperatura | 50 °C |
| Fase Móvil A | TFA al 0,0375% en agua |
| Fase Móvil B | TFA al 0,01875% en acetonitrilo |
| Gradiente - Inicial | 25% de B |
| Tiempo 0,00 min | 25% de B |
| Tiempo 0,50 min | 25% de B |
| Tiempo 3,50 min | 100% de B |
| Tiempo 4,00 min | 25% de B |
| Tiempo 4,70 min | 25% de B |
| Caudal 0,8 | ml/min |
| Volumen de inyección | 2 μ l |
| Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD | |
| Modo de Ionización | API-ES |
| Polaridad | Positivo |

10

Ejemplo 75-cloro-4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

Procedimiento E

A una solución de metanosulfonamida (27 mg, 0,283 mmol) en tetrahidrofurano (1,7 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 20 minutos. Después, se añadió 5-cloro-4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo (Preparación 167, 106 mg, 0,223 mmol) y la reacción se calentó a 55 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de ácido cítrico al 10% (ac.) (2 ml) y acetato de etilo (4 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera (2 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color blanco que se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 80:20 de acetato de etilo:heptano seguido de HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,43 (s, 3H), 6,70 (m, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 8,25 (m, 1 H).

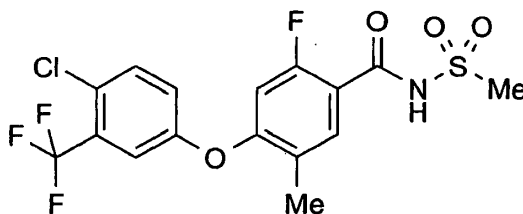
T_r de CLEM = 3,68 minutos EM m/z 462 [MH]⁺

El compuesto del Ejemplo 7 también puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

Se disolvieron ácido 5-cloro-4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoico (Preparación 162, 29,6 g, 0,0769 mol) y metanosulfonamida (13,5 g, 0,142 mol) en tetrahidrofurano (150 ml). Después, se añadieron *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (41 ml, 0,230 mol) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrisfosfina en acetato de etilo (120 ml, 0,230 mol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 18 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la solución se concentró al vacío y el residuo se suspendió en agua (150 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con agua (2 x 150 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido de color beige. El sólido se recogió en *isopropanol* (100 ml), se calentó a 50 °C y se agitó hasta que todo el compuesto estuvo en la solución. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el sólido obtenido se recogió por filtración. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color amarillo pálido (22,30 g, 63%).

T_r de CL = 6,674 minutos

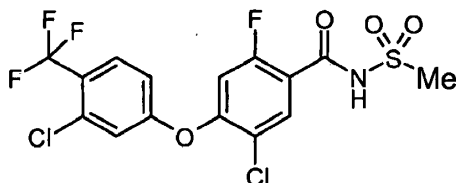
RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 3,46 (s, 3H), 6,72 (d, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,69 (s a, 1 H)

Ejemplo 84-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-fluoro-5-metil-N-(metilsulfonil)benzamidaProcedimiento F

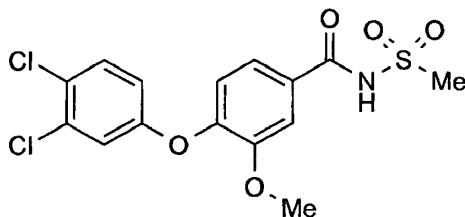
A una solución de 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-fluoro-5-metilbenzaldehído (Preparación 14, 98 mg, 0,304 mmol) en acetato de iso-propilo (2,5 ml) se le añadieron metanosulfonamida (29 mg, 0,304 mmol) y bis(*tert*-butilcarboniloxi)iodobenceno (124 mg, 0,304 mmol). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de bis[rodio(ácido alfa, alfa, alfa', alfa'-tetrametil-1,3-bencenodipropiónico)] (12 mg, 0,015 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con agua (2 x 40 ml) y salmuera (40 ml) antes de secarse sobre sulfato de magnesio y concentrarse al vacío, proporcionando un aceite en bruto. Este se purificó usando cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5:95 a 100:0 de acetonitrilo:agua (más ácido fórmico acuoso al 0,1%) seguido de la recristalización del residuo en una mezcla 1:3 de *tert*-butilmetiléter:Heptano, para dar 33 mg del compuesto del título (26%).

RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,35 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 6,50 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 8,70 (s a, 1H).

T_r de CLEM = 3,45 minutos EM m/z 426 [MH]⁺

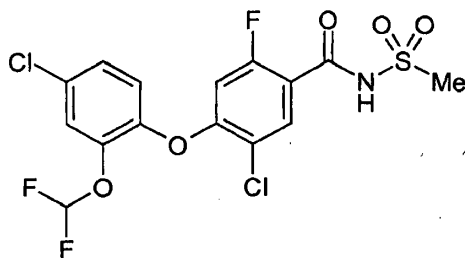
Ejemplo 95-cloro-4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

- 5 A 3-cloro-4-(trifluorometil)fenol (Preparación 16, 110 mg, 0,56 mmol) y 5-cloro-2,4-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 13, 150 mg, 0,56 mmol) disueltos en dimetilsulfóxido (5 ml) se les añadió carbonato potásico (232 mg, 1,68 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en cloruro de amonio (ac.), se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml), se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó (MgSO₄). La purificación del producto en bruto por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 80% en heptano proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (12,2 mg, 4,9%).
- 10 T_r de CLEM = 2,87 minutos EM m/z 446 [MH]⁺
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,30 (s, 3H), 6,58 (m, 1 H), 6,79 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 7,58 (m, 1H), 7,93 (m, 1 H).

Ejemplo 104-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida15 Procedimiento G

- A una solución de 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxibenzamida (Preparación 17, 140 mg, 0,448 mmol) en THF (10 ml) se le añadió LiHMDS (solución 1 M en THF, 0,898 ml, 0,898 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió cloruro de metanosulfonyl (103 mg, 0,896 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se repartió entre HCl 1 N (ac.) y acetato de etilo, la fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío antes de la purificación usando cromatografía en columna de fase inversa usando el sistema Trilution, para dar el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco 94 mg, 54%.
- 20 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,39 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,92 (m, 1 H), 7,10 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,75 (m, 1 H), 12,15 (s a, 1 H).

- 25 T_r de CLEM = 3,33 minutos EM m/z 390 [MH]⁺

Ejemplo 115-cloro-4-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

- 30 A una solución de l 5-cloro-4-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoato de etilo (Preparación 131, 0,070 g, 0,000177 mol) en tetrahidrofurano (2,50 ml) y agua (2,50 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,050 g, 0,00209 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10,0 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de salmuera (10,0 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se recogió en diclorometano (5,0 ml) y se añadieron clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (0,051 g, 0,000266 mol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,049 g, 0,000401) y metanosulfonamida (0,026 g, 0,000273 mol) y la mezcla se
- 35

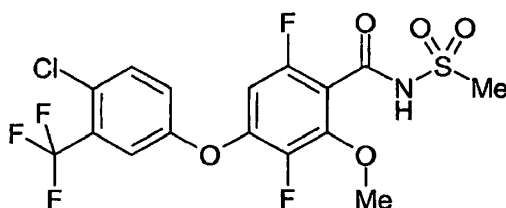
agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó en diclorometano (10,0 ml) y se lavó dos veces con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 15,0 ml). El sistema bifásico se pasó a través de un cartucho de separación para recoger la fase orgánica, que después se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al

5 0-100% en heptano, 4 g. Después, el compuesto obtenido se trituró en *tert*-butil metil éter, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (0,020 g, rendimiento del 25%).
 RMN ¹H (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,20 (s, 3H), 6,90 (m, 1 H), 7,15-7,40 (t, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 12,20-12,40 (s a, 1 H).

T_r de CLEM = 1,92 minutos EM m/z 444 [MH]⁺

10 Ejemplo 12

4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3,6-difluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida



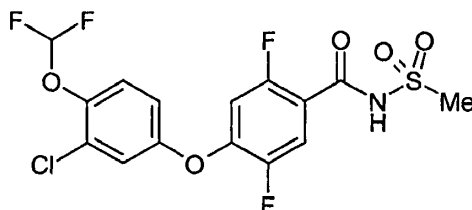
A una solución de 3,4,6-trifluoro-2-metoxibenzaldehído (Preparación 29, 0,118 g, 0,000280 mol) y carbonato potásico (0,097 g, 0,000702 mol) en dimetilsulfóxido (3,5 ml) se le añadió en porciones 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (0,0565 g, 0,000287 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15,0 ml) y se lavó dos veces con agua (10,0 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de iso-propilo (3,0 ml) y se añadieron metanosulfonamida (0,0226 g, 0,000238 mol) y bis(*tert*-butilcarboniloxi)iodobenceno (0,145 g, 0,000375 mol). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de la adición de bis[rodio(ácido alfa, alfa, alfa', alfa'-tetrametil-1,3-benzenodipropiónico)] (0,005 g, 0,00007 mol). La reacción se agitó a 55 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El disolvente se concentró al vacío, proporcionando un aceite en bruto, que se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-50% en heptanos para formar un sólido. Éste se trituró adicionalmente en heptano:acetona (mezcla 9:1, 10,0 ml), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja pálido (0,025 g, 19%).

25 RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 3,42 (s, 3H), 4,14 (d, 3H), 6,48-6,52 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,40-7,41 (m, 1H), 7,54-7,56 (m, 1H), 8,89 (s, 1H)

T_r de CLEM = 1,60 minutos EM m/z 460 [MH]⁺

Ejemplo 13

4-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenoxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

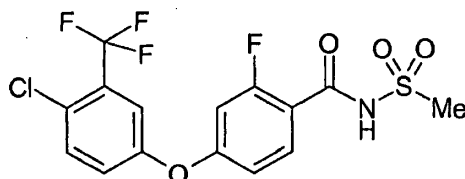


30

Procedimiento H

A una solución de metanosulfonamida (47 mg, 0,501 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirrimido[1,2-a]azepina (75 µl, 0,501 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. Después, se añadió 4-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenoxi]-2,5-difluorobenzoato de 4-metilfenilo (Preparación 72, 148 mg, 0,336 mmol) y la reacción se calentó a 45 °C durante 4 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se diluyó en diclorometano y se lavó dos veces con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color blanco, que se trituró con una mezcla 9:1 de heptano:acetona, proporcionando 122 mg, 72% del compuesto del título.

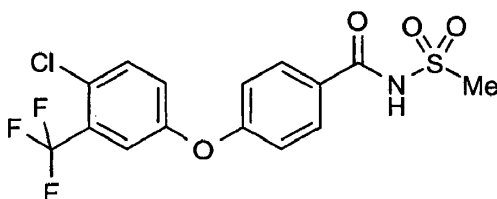
40 RMN ¹H (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,37 (s, 3H), 7,06 - 7,51 (t, 1H), 7,15-7,25 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 2H), 7,80 (d, 1 H).
 T_r de CLEM = 1,41 minutos EM m/z 428 [MH]⁺, 426 [MH]⁻.

Ejemplo 144-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

Una solución de ácido 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobenzoico (Preparación 44, 400 mg, 1,19 mmol), DMAP (365 mg, 2,97 mmol, 2,5 equiv.), diisopropiletilamina (0,7 ml, 2,97 mmol) y EDCI (700 mg, 2,97 mmol) en diclorometano (10 ml) se dejó en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en una porción metano sulfonamida (400 mg, 3,57 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 16 horas. La reacción se interrumpió con HCl 6 N (20 ml) y la fase orgánica se eliminó. La fase de DCM se extrajo en NaOH 1 N (30 ml) y la fase orgánica se descartó. La fase acuosa se ajustó a pH 5 usando ácido acético y se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (168 mg, 34%).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,35 (3H, s), 6,70 (1 H, m), 6,83 (1 H, m), 7,16 (1 H, m), 7,38 (1 H, m), 7,50 (1 H, m), 8,05 (1 H, m)

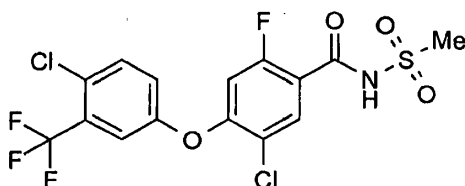
T_r de CLEM = 3,36 minutos EM m/z 410 [M-H]⁻

Ejemplo 154-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida

A una solución de 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzamida (Preparación 46, 38 g, 120 mmol) en THF anhidro (200 ml) se le añadió una solución 1,0 M de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan-2-ida de litio en THF (301 ml, 301 mmol) a temperatura ambiente mediante una jeringa. Después de 30 minutos en agitación, a la mezcla de reacción se le añadió cloruro de metanosulfonylo (34,5 g, 301 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl. El disolvente se redujo al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se acidificó con una solución acuosa 2 N de HCl y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido de color naranja. El sólido se purificó por cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5:95 a 100:0 de acetonitrilo:agua (más ácido fórmico acuoso al 0,1%). El material purificado se repartió entre EtOAc (100 ml) y una solución acuosa de HCl a pH 2. La fase orgánica combinada se lavó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando 32 g de producto en forma de un sólido de color blanco. El sólido se recrystalizó en IPA, dando 24,9 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,37 (s, 3H), 7,16 - 7,22 (m, 2H), 7,44 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 2H).

T_r de CLEM = 3,26 minutos EM m/z 392 [M-H]⁻

Ejemplo 165-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

A una solución agitada de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobenzoico (Preparación 32, 219 mg, 0,58 mmol) en DCM (3 ml) se añadieron EDCI (167 mg, 0,87 mmol) y DMAP (106 mg, 0,87 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió metanosulfonamida (83 mg, 0,87 mmol) y la agitación

continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron DCM (25 ml) y HCl ac. 2 M (5 ml) y las dos fases se separaron. El extracto orgánico se lavó con HCl ac. 2 M (5 ml) y salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:heptano:AcOH (50:50:0,5) seguido de recristalización en IPA caliente, para dar el compuesto del título (89 mg, 34%) en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,44 (s, 3H), 6,66 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,58 (m, 1 H), 8,24 (m, 1 H) y 8,72 (s a, 1H).

T_r de CLEM = 3,23 minutos EM m/z 444 [M-H]⁻

El compuesto del Ejemplo 16 también puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

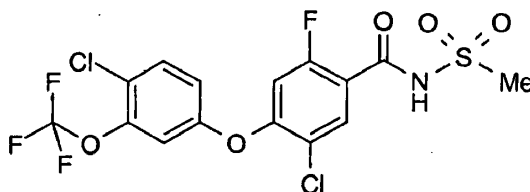
10 A una suspensión de hidruro sódico (7,39 g, 184,66 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (400 ml) a 0-5 °C se le añadió metanosulfonamida (16,47 g, 173,12 mmol), la mezcla se agitó durante 1 hora y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Se añadió 5-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo (Preparación 163, 53 g, 115,41 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (100 ml), la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 6 horas y se enfrió. En la mezcla de reacción agitada se cargó agua (250 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó adicionalmente con una solución 1 M de ácido cítrico (200 ml) y se concentró a presión reducida a 45 °C. El sólido resultante se agitó en *tert* butil metil éter (250 ml) a 50 °C durante 1 hora, se enfrió a 0-5 °C, se filtró y se secó, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (27,5 g, 53%).

T_r de HPLC = 6,574 minutos

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,46 (s, 3H), 6,68 (d, 7H), 7,22 (dd, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,62 (d, 1H), 8,28 (d, 1 H), 8,70 (d, 1 H).

Ejemplo 17

5-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida



25 Preparado de acuerdo con el Procedimiento E para el Ejemplo 7 usando 5-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo (Preparación 147). Purificado por la trituración en heptano, para dar el compuesto del título.

T_r de CLEM = 1,74 minutos EM m/z 461 [MH]⁺

RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,35 (s, 3H), 7,0 (m, 1 H), 7,05 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,95 (m, 1 H).

30 Los siguientes ejemplos se prepararon mediante el Procedimiento D como se ha descrito para el Ejemplo 4 anterior, usando las Preparaciones y condiciones apropiadas. A menos que se indique otra cosa, los detalles de preparación son como se describe para el procedimiento al que se hace referencia.

| Ej. | Nombre | Datos |
|-----|---|---|
| 18 | 5-cloro-4-(2-etil-4-fluorofenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 1,10 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 6,63 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 12,20 (s a, 1H). |
| 19 | 4-(2-etil-4-fluorofenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 1,10 (m, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 6,70 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 13,00 (s a, 1H) |
| 20 | 4-(2-etil-4-fluorofenoxi)-3-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 1,10 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 6,83 (m, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,98 (m, 1H) |
| 21 | 4-(3,4-diclorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,38 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 12,20 (s a, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Nombre | Datos |
|-----|---|--|
| 22 | 3-ciano-4-(2-etil-4-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CD ₃ OD): δ 1,15-1,21 (m, 3H), 2,50-2,60 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 6,70-6,77 (m, 1H), 6,99-7,18 (m, 3H), 8,09-8,16 (m, 1H), 8,37 (s, 1H). |
| 23 | 4-(4-clorofenoxi)-N-(etilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 2,11 minutos EM m/z 340 [MH] ⁺ |
| 24 | 4-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 2,06 minutos EM m/z 326 [MH] ⁺ |
| 25 | 4-(3,4-dicianofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 2,45 minutos EM m/z 342 [MH] ⁺ |
| 26 | 4-(4-clorofenoxi)-N-(ciclopropilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 2,83 minutos EM m/z 352 [MH] ⁺ |
| 27 | 4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)-3-(trifluorometil)benzamida | T _r de CLEM = 1,88 minutos EM m/z 426 [M-H] ⁻ |
| 28 | 4-(3,4-diclorofenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CD ₃ OD): δ 3,00 (s, 3H), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,74-7,82 (m, 1H). |
| 29 | 3-ciano-4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,34 (s, 3H) 7,13 (m, 1H) 7,33 (m, 1H) 7,72 (m, 1H) 7,78 (m, 1H) 8,17 (m, 1H) 8,48 (m, 1H). |
| 30 | N-(metilsulfonyl)-4-[3-(trifluorometoxi)fenoxi] benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,44 (s, 3H), 6,94 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,03 - 7,10 (m, 3H), 7,42 (m, 1 H), 7,92 (m, 2H), 9,34 (s, 1H). |
| 31 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,6-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,15 (s, 3H), 6,38 (m, 2H), 7,11 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,48 (m, 1H). |
| 32 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,3,6-trifluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,02 (s, 3H), 6,32 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,37 (d, 1H). |
| 33 | 4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,35 (s, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 12,35 (s a, 1H). |
| 34 | 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 2,25 minutos EM m/z 376 [M-H] ⁻ |
| 35 | 4-(2-etil-4-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 3,55 minutos EM m/z 336 [MH] ⁻ |
| 36 | 4-(4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)fenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 3,61 minutos EM m/z 438 [MH] ⁻ |

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante el Procedimiento A como se ha descrito para el Ejemplo 1 anterior, usando las Preparaciones y condiciones apropiadas.

| Ej. | Nombre | Datos |
|-----|--|---|
| 37 | 4-(4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 1,88 minutos EM m/z 356 [M-H]- |
| 38 | 4-(2,4-diclorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 3,31 minutos EM m/z 360 [MH]+ |
| 39 | 4-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,40 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,54 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 10,02 (s, 1H). |
| 40 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,40 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,46 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 3H), 8,09 (m, 1H), 10,04 (s a, 1H). |
| 41 | 3-cloro-4-(4-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ 3,40 (s, 3H), 6,8 (m, 1H), 7,12 (m, 4H), 7,62 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 8,60 (s a, 1H). |
| 42 | 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 3,56 minutos EM m/z 412 [MH]+, 410 [MH]- |
| 43 | 2-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 3,42 minutos EM m/z 428 [MH]+, 426 [M H]-. |
| 44 | 3-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,46 (s, 3 H) 7,02 (m, 1H) 7,13 (m, 1H) 7,37 (m, 1H) 7,54 (m, 1H) 7,74 (m, 1H) 8,04 (m, 1H). |
| 45 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-3,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,39 (s, 3H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,43 (m, 1 H), 7,61 (m, 1H), 7,72-7,81 (m, 2H). |
| 46 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,43 (s, 3H), 6,90 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,90 (m, 1H). |
| 47 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,42 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,41 - 6,47 (m, 1 H), 6,99 - 7,09 (m, 3H), 7,87 - 7,93 (m, 1H) |

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante el Procedimiento E, como se ha descrito para el Ejemplo 7 anterior, usando metanosulfonamida, y las Preparaciones y condiciones apropiadas.

| Ej. | Nombre | Datos |
|-----|--|---|
| 48 | 5-cloro-4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,34 (s, 3 H), 7,01 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,16 - 7,53 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,97 (m, 1H). |
| 49 | 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenoxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,32 (s, 3H), 7,04 (m, 1H), 7,13 - 7,53 (t, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,79 (m, 1H). |
| 50 | N-(metilsulfonyl)-4-(2-(piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)benzamida | T _r de CLEM = 3,22 minutos EM m/z 438 [MH]+ |

5 El siguiente ejemplo se preparó mediante el Procedimiento H, como se ha descrito para el Ejemplo 13 anterior, usando metanosulfonamida, y las Preparaciones y condiciones apropiadas.

| Ej. | Nombre | Datos |
|-----|--|---|
| 51 | 5-cloro-4-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,37 (s, 3H), 7,06 - 7,28 (m, 3H), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,97 (m, 1H). |

Los siguientes ejemplos se prepararon mediante el Procedimiento C, como se ha descrito para el Ejemplo 3 anterior, usando las Preparaciones y condiciones apropiadas.

| Ej. | Nombre | Datos |
|-------------|---|---|
| 52 | 5-cloro-4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 2,31 minutos EM m/z 408 [MH] ⁺ |
| 53 | 5-cloro-4-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 2,32 minutos EM m/z 462 [MH] ⁺ |
| 54 | 5-cloro-4-(5-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 2,14 minutos EM m/z 406 [M-H] ⁻ |
| 55 | 4-(3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CD ₃ OD): δ 3,34 (s, 3H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H). |
| 56 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,43 (s, 3H), 6,77 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,96 (m, 1H). |
| Ej. Ref. 57 | 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-difluoro-N-(fenilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (d ₆ -DMSO): δ 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (dd, 3H), 7,75 (m, 3H), 7,41 (m, 2H). |
| 58 | N-(sec-butilsulfonyl)-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-difluorobenzamida | T _r de CLEM = 3,94 minutos. EM m/z 470 [M-H] ⁻ , |

5 Los siguientes se prepararon mediante el Procedimiento F, como se ha descrito para el Ejemplo 8 anterior, usando las Preparaciones y condiciones apropiadas.

| Ej. | Nombre | Datos |
|-----|---|---|
| 59 | 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,25 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,58 - 7,68 (m, 2H), 7,75 (s, 1H). |
| 60 | 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-5-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,15 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,37-7,38 (m, 1H), 7,61-7,64 (m, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H), 12,03 (s a, 1H). |
| 61 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-5-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,23 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,58-6,60 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 11,54 (s, 1H) |
| 62 | 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-ciano-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 2,49 minutos EM m/z 419 [MH] ⁺ 417 [M-H] ⁻ |
| 63 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-ciano-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,36 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,81-6,83 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,36-7,38 (m, 2H), 8,09-8,11 (m, 1H), 8,45 (d, 1H), 12,20 (s a, 1H). |
| 64 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,43 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,60-6,64 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 1H), 6,99-7,07 (m, 3H), 8,06 (m, 1H), 8,70-8,74 (m, 1H). |
| 65 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,44 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,77 (m, 1H), 6,97-7,05 (m, 3H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 8,69 (s, 1H). |

Los siguientes se prepararon mediante el Procedimiento G, como se ha descrito para el Ejemplo 10 anterior, usando las Preparaciones y condiciones apropiadas.

| Ej. | Nombre | Datos |
|-----|---|--|
| 66 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,40 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 7,00 - 7,10 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 8,60 - 8,80 (a, NH). |
| 67 | 4-(5-cloro-2-metoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,42 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,91 (dd, 1H), 8,68 (s a, 1H). |
| 68 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,42 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,46 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,66 (s a, 1H). |
| 69 | 2,5-difluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,42 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,41 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,66 (s a, 1H). |
| 70 | 4-(4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,55 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,44 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,55 - 8,65 (d a, 1H). |
| 71 | 2,5-difluoro-4-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,41 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,48 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,69 (d a, 1H). |
| 72 | 2,5-difluoro-4-[2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,41 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,44 (m, 1H), 6,89-6,91 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,67 (d a, 1H). |
| 73 | 4-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 3,89 minutos EM m/z 446 [MH] ⁺ |
| 74 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,42 (s, 3H), 3,86(s, 3H), 6,49 (m, 1H), 7,22 - 7,32 (m, 3H), 7,92 (m, 1H). |
| 75 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,30 (s, 3H), 7,38 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,80 (m, 2H). |
| 76 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-N-(isopropilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 1,22 (m, 6H), 3,72 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 11,85 (s a, 1H). |
| 77 | 2-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,45 (s, 3H), 7,05 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,80 (m, 1H) |
| 78 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-3-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,42 (s, 3H), 4,23 (m, 3H), 6,81 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 10,06 (s, 1H). |
| 79 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,34 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,69 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 11,31 (s, 1H). |
| 80 | 5-cloro-4-[4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,20 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,35 (m, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 1H). |
| 81 | 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 2,23 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 7,00 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 12,00 (s a, 1H) |

(continuación)

| Ej. | Nombre | Datos |
|-----|--|--|
| 82 | 3-cloro-4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,30 (s, 3H), 6,98 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,05 (m, 1H) |
| 83 | 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | T _r de CLEM = 3,19 minutos EM m/z 406 [MH] ⁺ |

Los compuestos de fórmula (I) que siguen se prepararon mediante los procedimientos que se han descrito en los Esquemas que se han mencionado anteriormente, los Ejemplos anteriores y las preparaciones correspondientes, usando los reactivos y condiciones apropiadas, o por variación rutinaria de estos procedimientos.

| Ej. | Nombre | EM m/z |
|-----|--|--------|
| 84 | 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 430 |
| 85 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 372 |
| 86 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-5-metilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 372 |
| 87 | 4-(2,3-diclorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 396 |
| 88 | 4-(5-ciano-2-metoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 383 |
| 89 | 4-(2,5-difluorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 364 |
| 90 | 2,5-difluoro-4-(2-isopropoxifenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 386 |
| 91 | 4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 380 |
| 92 | 2,5-difluoro-4-(3-fluoro-5-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 376 |
| 93 | 2,5-difluoro-4-(2-isopropilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 370 |
| 94 | 2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-(2,4,6-trifluorofenoxi)benzamida | 382 |
| 95 | 4-(3-cloro-4-cianofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 387 |
| 96 | 4-(2,6-difluorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 364 |
| 97 | 2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-(2,3,5-trifluorofenoxi)benzamida | 382 |
| 98 | 4-(2-etoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 372 |
| 99 | 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 376 |
| 100 | 2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida | 412 |
| 101 | 4-(3,5-diclorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 396 |
| 102 | 4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 376 |
| 103 | 2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[2-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida | 412 |
| 104 | 4-(2,6-dimetilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 356 |
| 105 | 4-(2,5-diclorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 396 |
| 106 | 2,5-difluoro-4-(4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 342 |

ES 2 532 357 T3

(continuación)

| Ej. | Nombre | EM m/z |
|-----|--|--------|
| 107 | 2,5-difluoro-4-(2-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 346 |
| 108 | 2,5-difluoro-4-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 376 |
| 109 | 4-(2-cloro-5-metoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 392 |
| 110 | 4-(2-cloro-5-metilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 376 |
| 111 | 2,5-difluoro-4-(2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 342 |
| 112 | 4-(4-ciano-3,5-dimetilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 381 |
| 113 | 2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]benzamida | 396 |
| 114 | 4-(2-etilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 356 |
| 115 | 2,5-difluoro-4-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 360 |
| 116 | 4-(2-ciano-4-metoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 383 |
| 117 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 358 |
| 118 | 4-(4-etoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 372 |
| 119 | 2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-(3,4,5-trifluorofenoxi)benzamida | 380 |
| 120 | 4-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 380 |
| 121 | 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 430 |
| 122 | 2,5-difluoro-4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 360 |
| 123 | 4-(2,4-diclorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 396 |
| 124 | 2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida | 412 |
| 125 | 4-(3-cianofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 353 |
| 126 | 4-(2-ciclopropil-4-fluorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 386 |
| 127 | 4-(2,5-dimetilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 356 |
| 128 | 4-(3,5-difluorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 364 |
| 129 | 4-(4-clorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 362 |
| 130 | 4-(2-ciano-4-fluorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 371 |
| 131 | 2,5-difluoro-4-(4-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 346 |
| 132 | 4-(4-ciano-2,6-dimetilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 381 |
| 133 | 4-(5-cloro-2-metilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 376 |
| 134 | 2,5-difluoro-4-(3-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 358 |
| 135 | 4-(4-ciano-2-metoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 383 |
| 136 | 4-(3,4-difluorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida | 364 |
| 137 | 2,5-difluoro-4-(4-fluoro-2-metoxi-3-metilfenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 390 |
| 138 | 2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]benzamida | 396 |
| 139 | 2,5-difluoro-4-(3-metoxi-5-metil fenoxi)-N-(metilsulfonyl)benzamida | 372 |

ES 2 532 357 T3

(continuación)

| Ej. | Nombre | EM m/z |
|-----|--|--------|
| 140 | 4-(3,5-dimetilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 141 | 4-(3,4-dimetilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 142 | 2,5-difluoro-4-(3-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 346 |
| 143 | 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 380 |
| 144 | 4-(3-cloro-5-metoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 392 |
| 145 | 2,5-difluoro-4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 360 |
| 146 | 4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 392 |
| 147 | 4-(3-etilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 148 | 4-(2-etoxi-4-metilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 386 |
| 149 | 4-(3-cloro-2-fluorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 380 |
| 150 | 2,5-difluoro-4-(4-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 358 |
| 151 | 4-(3-cloro-4-metilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 376 |
| 152 | 4-(4-cianofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 351 |
| 153 | 4-(3-etoxifenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 372 |
| 154 | 2,5-difluoro-4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 360 |
| 155 | 4-(3-cloro-5-metilfenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 376 |
| 156 | 4-(3-clorofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 362 |
| 157 | 2,5-difluoro-4-(3-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 342 |
| 158 | 2,5-difluoro-4-(3-isopropilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 370 |
| 159 | 2,5-difluoro-4-(4-isopropilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 370 |
| 160 | 4-(3-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 310 |
| 161 | 4-(3-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 322 |
| 162 | 4-(2,5-dimetilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 320 |
| 163 | N-(metilsulfonil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]benzamida | 360 |
| 164 | 4-(2-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 326 |
| 165 | 4-(3,4-difluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 328 |
| 166 | 4-(2,5-difluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 328 |
| 167 | 4-(3,4-dimetilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 320 |
| 168 | N-(metilsulfonil)-4-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida | 376 |
| 169 | 4-(2-isopropilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 334 |
| 170 | 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |
| 171 | 4-(2-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 310 |
| 172 | 4-(2,4-dimetilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 320 |

ES 2 532 357 T3

(continuación)

| Ej. | Nombre | EM m/z |
|-----|--|--------|
| 173 | 4-(4-isopropilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 334 |
| 174 | 4-(3,5-dimetilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 320 |
| 175 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 176 | 4-[2-(benciloxi)fenoxi]-N-(metilsulfonil)benzamida (Ej. Ref.) | 398 |
| 177 | 4-(5-cloro-2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |
| 178 | 4-[4-(benciloxi)fenoxi]-N-(metilsulfonil)benzamida (Ej. Ref.) | 398 |
| 179 | 4-(5-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 324 |
| 180 | 4-(2-cloro-5-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |
| 181 | 4-(3-isopropilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 334 |
| 182 | 4-(3,4-diclorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 360 |
| 183 | 4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 184 | 4-(2,3-dimetilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 320 |
| 185 | 4-(2-metoxi-5-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 336 |
| 186 | 4-(4-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 322 |
| 187 | 4-(3-cloro-5-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |
| 188 | 4-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |
| 189 | 4-(2-metoxi-4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 336 |
| 190 | 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-N-(metilsulfonil)benzamida | 394 |
| 191 | 4-(2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 306 |
| 192 | 4-(3,5-difluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 328 |
| 193 | 4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 320 |
| 194 | 4-(2-cloro-5-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 195 | 4-(2,3-difluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 328 |
| 196 | 4-(2,3-difluoro-4-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 358 |
| 197 | 4-[2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenoxi]-N-(metilsulfonil)benzamida | 372 |
| 198 | 4-(3-cloro-4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |
| 199 | 4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 324 |
| 200 | 4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 344 |
| 201 | 4-(4-fluoro-2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 324 |
| 202 | 4-(3-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 326 |
| 203 | 4-(2-cloro-4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |
| 204 | 4-(3-metoxi-5-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 336 |
| 205 | 4-(2-fluoro-5-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 324 |

ES 2 532 357 T3

(continuación)

| Ej. | Nombre | EM m/z |
|-----|---|--------|
| 206 | 4-(4-cloro-2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |
| 207 | 4-[2-cloro-5-(trifluorometil)fenoxi]-N-(metilsulfonil)benzamida | 394 |
| 208 | 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-N-(metilsulfonil)benzamida | 378 |
| 209 | N-(metilsulfonil)-4-[2-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida | 376 |
| 210 | 4-[2-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-N-(metilsulfonil)benzamida | 394 |
| 211 | 4-(2-cianofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 317 |
| 212 | 4-(3-cloro-4-cianofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 351 |
| 213 | 4-(3-clorofenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 214 | 3-cloro-4-(4-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 360 |
| 215 | 3-cloro-4-(4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |
| 216 | 4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 354 |
| 217 | 3-fluoro-4-(4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 324 |
| 218 | 3-fluoro-4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 342 |
| 219 | 3-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 358 |
| 220 | 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 344 |
| 221 | 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-3-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 392 |
| 222 | 4-(4-clorofenoxi)-3-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 374 |
| 223 | 4-(3-clorofenoxi)-3-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 344 |
| 224 | 4-(3-cloro-4-metilfenoxi)-3-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 388 |
| 225 | 4-(3-clorofenoxi)-3-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 374 |
| 226 | 3-fluoro-2-metoxi-4-(4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 354 |
| 227 | 3-fluoro-4-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 372 |
| 228 | 4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 374 |
| 229 | 4-(4-clorofenoxi)-3-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 344 |
| 230 | 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)-3-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 388 |
| 231 | 4-(4-cloro-3-metilfenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 370 |
| 232 | 4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-3-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 392 |
| 233 | 4-(3-cloro-4-fluorofenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 374 |
| 234 | 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 408 |
| 235 | 4-(4-clorofenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 236 | 3-ciano-N-(metilsulfonil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]benzamida | 385 |
| 237 | 4-(4-fluorofenoxi)-3-metil-N-(metilsulfonil)benzamida | 324 |
| 238 | 4-(3-clorofenoxi)-3-metil-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |

(continuación)

| Ej. | Nombre | EM m/z |
|------------|---|---------------|
| 239 | 3-metoxi-N-(metilsulfonil)-4-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]benzamida | 406 |
| 240 | 4-(4-clorofenoxi)-3-metil-N-(metilsulfonil)benzamida | 340 |
| 241 | 4-[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 408 |
| 242 | 4-(3,5-diclorofenoxi)-3-fluoro-2-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida | 408 |
| 243 | 2-ciano-N-(metilsulfonil)-4-[4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida | 385 |
| 244 | N-(metilsulfonil)-4-(2-naftiloxi)benzamida | 342 |
| 245 | 4-(bifenil-4-iloxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 366 |
| 246 | 3-cloro-N-(metilsulfonil)-4-(2-naftiloxi)benzamida | 376 |
| 247 | N-(metilsulfonil)-4-(1-naftiloxi)benzamida | 342 |
| 248 | 3-cloro-4-(2-clorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 360 |
| 249 | 3-cloro-4-(2-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 250 | 3-cloro-4-(3-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 338 |
| 251 | 4-(2-etoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 334 |
| 252 | 3-cloro-N-(metilsulfonil)-4-fenoxibenzamida | 324 |
| 253 | 4-(4-etoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 336 |
| 254 | 4-(3-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 304 |
| 255 | 3-cloro-4-(3-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 256 | 3-cloro-4-(2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 338 |
| 257 | 3-cloro-4-(4-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 258 | 3-cloro-N-(metilsulfonil)-4-(1-naftiloxi)benzamida | 376 |
| 259 | 4-(3-etoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 336 |
| 260 | 4-(2-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 322 |
| 261 | 4-(bifenil-3-iloxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 368 |
| 262 | 3-cloro-4-(3-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 342 |
| 263 | 3-cloro-4-(3-etoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 370 |
| 264 | 3-cloro-4-(3-cianofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 349 |
| 265 | 3-ciano-4-(4-etoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 359 |
| 266 | 3-cloro-N-(metilsulfonil)-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]benzamida | 392 |
| 267 | 3-ciano-4-(2-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 345 |
| 268 | 4-(bifenil-2-iloxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 366 |
| 269 | 3-ciano-N-(metilsulfonil)-4-(2-naftiloxi)benzamida | 365 |
| 270 | 3-cloro-4-(4-cianofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 349 |
| 271 | 3-ciano-N-(metilsulfonil)-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]benzamida | 383 |

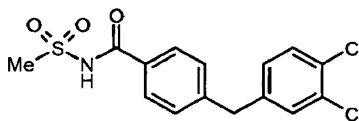
ES 2 532 357 T3

(continuación)

| Ej. | Nombre | EM m/z |
|------------|--|---------------|
| 272 | 4-(bifenil-3-iloxi)-3-ciano-N-(metilsulfonil)benzamida | 391 |
| 273 | 3-ciano-4-(2-etoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 359 |
| 274 | 3-ciano-4-(4-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 345 |
| 275 | 3-ciano-4-(2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 329 |
| 276 | 4-(2-clorofenoxi)-3-ciano-N-(metilsulfonil)benzamida | 349 |
| 277 | 3-ciano-4-(3-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 345 |
| 278 | 3-cloro-N-(metilsulfonil)-4-[2-(trifluorometil)fenoxi]benzamida | 394 |
| 279 | 3-cloro-4-(2-cianofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 349 |
| 280 | 4-(bifenil-4-iloxi)-3-ciano-N-(metilsulfonil)benzamida | 391 |
| 281 | 3-ciano-4-(3-etoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 359 |
| 282 | 3-cloro-4-(2-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 344 |
| 283 | 3-ciano-N-(metilsulfonil)-4-(1-naftiloxi)benzamida | 365 |
| 284 | 3-ciano-4-(3-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 333 |
| 285 | 5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonil)-4-(2-naftiloxi)benzamida | 392 |
| 286 | 5-cloro-4-(4-cianofenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 367 |
| 287 | 5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonil)-4-(1-naftiloxi)benzamida | 392 |
| 288 | 5-cloro-4-(2-etoxifenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 386 |
| 289 | 5-cloro-2-fluoro-4-(3-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 372 |
| 290 | 5-cloro-4-(3-cianofenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 367 |
| 291 | 5-cloro-2-fluoro-4-(4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 292 | 5-cloro-4-(3-clorofenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 376 |
| 293 | 5-cloro-4-(2-cianofenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 367 |
| 294 | 5-cloro-4-(4-etoxifenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 386 |
| 295 | 5-cloro-4-(4-clorofenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 376 |
| 296 | 5-cloro-2-fluoro-4-(4-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 360 |
| 297 | 5-cloro-2-fluoro-4-(2-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 356 |
| 298 | 5-cloro-4-(3-etoxifenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 388 |
| 299 | 5-cloro-2-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 360 |
| 300 | 5-cloro-4-(2-clorofenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida | 376 |
| 301 | 5-cloro-2-fluoro-4-(4-metoxifenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 372 |
| 302 | 3-ciano-4-(3-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 329 |
| 303 | 4-[4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]-3-ciano-N-(metilsulfonil)benzamida | 431 |
| 304 | 4-(4-metilfenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 306 |

(continuación)

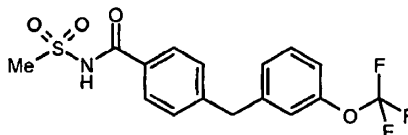
| Ej. | Nombre | EM m/z |
|-----|---|--------------------------------------|
| 305 | N-(etilsulfonil)-4-(4-fluorofenoxi)benzamida | 324 |
| 306 | N-(etilsulfonil)-4-(3-fluorofenoxi)benzamida | 324 |
| 307 | N-(etilsulfonil)-4-fenoxibenzamida | 306 |
| 308 | N-(etilsulfonil)-4-(4-metilfenoxi)benzamida | 320 |
| 309 | 4-(4-fluorofenoxi)-N-(metilsulfonil)benzamida | 310 |
| 310 | 4-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenoxi]-N-(metilsulfonil)benzamida | 383 [M-H]- |
| 311 | 4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]-N-(metilsulfonil)benzamida | 358 |
| 312 | N-(metilsulfonil)-4-{4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi}benzamida | 457 [MNH ₄] ⁺ |
| 313 | 5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonil)-4-[2-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenoxi]benzamida | 490 |
| 314 | 2,5-difluoro-4-[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenoxi]-N-(metilsulfonil)benzamida | 440 [M-H]- |

Ejemplo 315 (Ejemplo de Referencia)4-(3,4-Diclorobencil)-N-(metilsulfonil)benzamida

5 A una solución de ácido 4-(3,4-diclorobencil)benzoico (Preparación 148,150 mg, 0,54 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadieron metanosulfonamida (153 mg, 1,61 mmol), 4-dimetilaminopiridina (196 mg, 1,61 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (307 mg, 1,61 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y una solución 1 M de ácido clorhídrico, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por
10 cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 95:5 de diclorometano:metanol, para dar el compuesto del título (102 mg, 53%).

T_r de CLEM = 7,26 minutos, EM m/z 356 [M-H]-

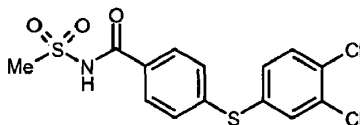
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,34 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 12,03 (s a, 1 H)

Ejemplo 316 (Ejemplo de Referencia)N-(Metilsulfonil)-4-[3-(trifluorometoxi)bencil]benzamida

A una solución de ácido 4-[3-(trifluorometoxi)bencil]benzoico (Preparación 150, 300 mg, 1,02 mmol) en diclorometano (50 ml) se le añadieron metanosulfonamida (290 mg, 3,05 mmol), 4-dimetilaminopiridina (373 mg, 3,05 mmol) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (583 mg, 3,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución 1 M de ácido clorhídrico y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título (95 mg, 25%).

T_r de CLEM = 3,52 minutos, EM m/z 374 [MH]⁺

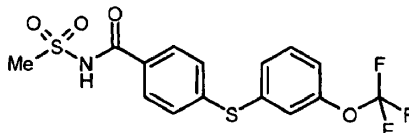
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,35 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,39-7,45 (m, 3H), 7,88 (d, 2H), 12,02 (s a, 1 H)

Ejemplo 317 (Ejemplo de Referencia)4-[(3,4-Diclorofenil)sulfanil]-N-(metilsulfonyl)benzamida

A una solución agitada de ácido 4-[(3,4-diclorofenil)sulfanil]benzoico (Preparación 151, 200 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron metanosulfonamida (192 mg, 2,01 mmol), 4-dimetilaminopiridina (245 mg, 2,01 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (384 mg, 2,01 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución 1 M de ácido clorhídrico y agua, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg, 12%).

T_r de CLEM = 3,12 minutos, EM m/z 376 [MH]⁺

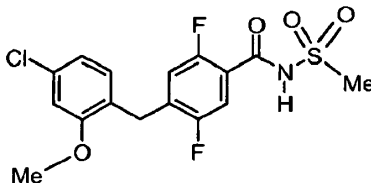
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 3,19 (s, 3H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,93 (d, 2H) [no se observó acilsulfonamida NH]

Ejemplo 318 (Ejemplo de Referencia)N-(Metilsulfonyl)-4-{3-(trifluorometoxi)fenil}sulfanil}benzamida

A una solución agitada de ácido 4-[(3-(trifluorometil)fenil)sulfanil]benzoico (Preparación 152, 400 mg, 1,26 mmol) en benceno (4 ml) se le añadieron cloruro de tionilo (2,0 ml, 6,34 mmol) y 2 gotas de dimetilformamida. La mezcla se agitó durante 2 horas y después se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano y el disolvente se evaporó y este procedimiento se repitió dos veces. El cloruro de ácido en bruto se suspendió en diclorometano (10 ml), se añadió metanosulfonamida (359 mg, 3,78 mmol) seguido de N-etildiisopropilamina (1,0 ml, 6,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Los extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (7:3) dio el producto deseado (60 mg, 20%) con una pureza del 87%. La purificación adicional por HPLC preparativa dio el compuesto del título (30 mg, 10%).

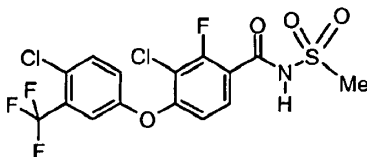
T_r de CLEM = 3,08 minutos, EM m/z 390 [M-H]⁻

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 2,97 (s, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,37-7,40 (d, 2H), 7,49-7,53 (m, 1 H), 7,94-7,96 (d, 2H) [no se observó acilsulfonamida NH]

Ejemplo 319 (Ejemplo de Referencia)4-(4-Cloro-2-metoxibencil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

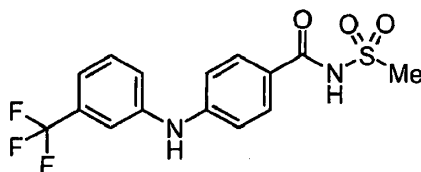
Se combinaron 4-(bromometil)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 164, 100 mg, 0,27 mmol), ácido (4-cloro-2-metoxifenil)borónico (55 mg, 0,295 mmol), *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (31 mg, 0,027 mmol), una solución acuosa de carbonato potásico (1,8 M, 0,45 ml, 0,804 mmol) y tetrahidrofurano (15 ml) y se agitaron en una atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 6 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se filtró a través de celite™ y el filtrado se evaporó. El residuo se disolvió en agua (20 ml) y se acidificó con una solución acuosa de sulfato ácido potásico (0,5 M) a pH 2 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (1 x 30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó de nuevo con salmuera (2 x 20 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, dando un aceite de color naranja. El aceite se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con heptano con respecto a 1:1 de acetato de etilo:heptano, dando un sólido. El sólido se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa, para dar el compuesto del título (38 mg, 36%) en forma de un sólido de color blanco.

T_r de CLEM = 2,32 minutos EM m/z 390 [MH]⁺

Ejemplos 3203-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluoro-N-(metilsulfonil)benzamida

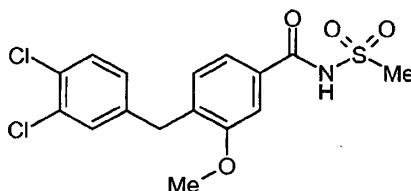
5 Se suspendió ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobenzoico (Preparación 153, 0,133 g, 0,360 mmol) en diclorometano (0,6 ml). A la suspensión se le añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (100 mg, 0,54 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (49 mg, 0,36 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (75 μ l, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, después se añadió metanosulfonamida (100 mg, 1,1 mmol) y la agitación continuó durante 18 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío, dejando un residuo. El residuo se purificó por HPLC semi-preparativa de fase inversa (columna Phenomenex 100 x 21,2 mm 10 micrómetros C18. 20 ml/minutos. Gradiente del 85% de A al 100% de B durante 25 minutos. Disolvente A: 7800 de agua/200 de acetonitrilo/8 de ácido trifluoroacético. Disolvente B: 7200 de acetonitrilo/800 de agua/8 de ácido trifluoroacético, detección UV en 254 nM), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (132 mg).

15 RMN 1 H (d_6 -DMSO): δ 3,37 (s, 3H), 7,06 (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,63-7,69 (m, 2H), 7,82 (d, 1 H), 12,38 (s a, 1 H).
T_r de CLEM = 1,30 minutos EM m/z 444 [M-H]⁻

Ejemplo 321 (Ejemplo de Referencia)N-(metilsulfonil)-4(3-(trifluorometil)fenilamino)benzamida

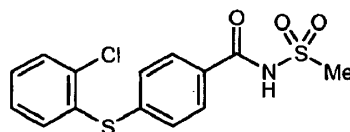
20 A una solución de ácido 4-(3-(trifluorometil)fenilamino)benzoico (150 mg, 0,533 mmol) en DMF (4 ml) se le añadieron HATU (243 mg, 0,640 mmol), metanosulfonamida (152 mg, 1,60 mmol) y DIPEA (0,296 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió metanosulfonamida (152 mg, 1,60 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió mediante la adición de sulfato ácido potásico (20 ml) y la fracción acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (40 ml), se filtraron a través de un cartucho de separación de fases y después el disolvente se retiró a presión reducida, dando un aceite (325 mg). El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título.

25 T_r de CLEM = 3,36 minutos EM m/z 359 [MH]⁺

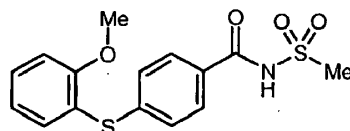
Ejemplo 322 (Ejemplo de Referencia)4-(3,4-diclorobencil)-3-metoxi-N-(metilsulfonil)benzamida

30 A una solución de 4-(3,4-diclorobencil)-3-metoxibenzamida (Preparación 155, 155 mg, 0,50 mmol) en THF anhidro (5 ml) se le añadió LiHMDS 1 M (1,25 ml, 1,25 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agitó durante 20 minutos antes de añadir cloruro de mesilo (0,116 ml, 1,50 mmol) y después se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con la adición de HCl 2 M (20 ml), y la fracción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de EtOAc al 25% en heptano a EtOAc al 100%. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (40 mg, 21%).

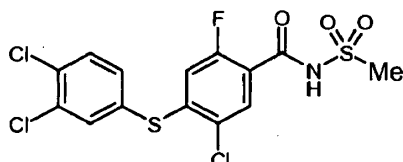
35 T_r de CLEM = 3,29 minutos, EM m/z 388 [MH]⁺

Ejemplo 323 (Ejemplo de Referencia)4-(2-clorofeniltio)-N-(metilsulfonyl)benzamida

5 Se disolvieron ácido 4-(2-clorofeniltio)benzoico (132 mg, 0,50 mmol), 4-dimetilaminopiridina (12,2 mg, 0,10 mmol) y 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (192 mg, 1,00 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (4 ml) y se agitó durante 60 minutos. A esta solución se le añadió metanosulfonamida (71 mg, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 6 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando 50 mg de un aceite en bruto que se purificó por HPLC preparativa, para dar el compuesto del título.
10 T_r de CLEM = 2,31 minutos, EM m/z 342 [MH]⁺

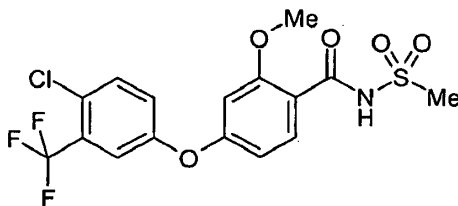
Ejemplo 324 (Ejemplo de Referencia)4-(2-metoxifeniltio)-N-(metilsulfonyl)benzamida

15 Se disolvieron ácido 4-(2-metoxifeniltio)benzoico (126 mg, 0,48 mmol), 4-dimetilaminopiridina (12,2 mg, 0,10 mmol) y 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (195 mg, 0,97 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml) y se agitó durante 60 minutos. A esta solución se le añadió metanosulfonamida (70 mg, 0,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío, dando 50 mg de un aceite en bruto que se purificó por HPLC preparativa compuesto del título.
20 T_r de CLEM = 1,93 minutos EM m/z 338 [MH]⁺

Ejemplo 325 (Ejemplo de Referencia)5-cloro-4-(3,4-diclorofeniltio)-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

25 Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,248 ml, 1,422 mmol) y metansulfonamida (135 mg, 1,42 mmol) a una mezcla de ácido 5-cloro-4-(3,4-diclorofeniltio)-2-fluorobenzoico (Preparación 159, 250 mg, 0,71 mmol), 4-dimetilaminopiridina (130 mg, 1,07 mmol), 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (204 mg, 1,07 mmol) en DCM (4,4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en EtOAc (30 ml), se lavó con HCl ac. 1 N (2 x 5 ml) y salmuera (4 x 5 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, dando un sólido de color amarillo. El sólido se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 19:1 de DCM:heptanos, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (221 mg, 73%).
30 T_r de CLEM = 4,12 minutos, 427 [MH]⁻
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,41 (s, 3H), 6,47 (d, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,61 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 8,06 (d, 1H), 8,66 (s a, 1 H)

35

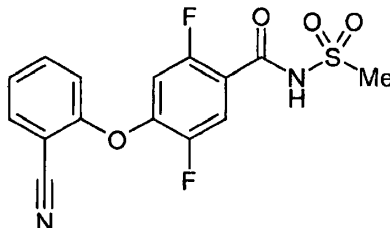
Ejemplo 3264-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-metoxi-N-(metilsulfonyl)benzamida

5 Una solución de 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-metoxibenzaldehído (Preparación 166, 0,470 g, 1,42 mmol) en acetato de *tert*-butilo (8 ml) se preparó y después se añadieron metanosulfonamida (0,135 g, 1,42 mmol) y bis(*t*-butilcarboniloxi)iodobenceno (0,577 g, 1,42 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió bis[rodio(ácido tetrametil-1,3-benzenodipropiónico)] (0,054 g, 0,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, el filtrado se evaporó y el residuo se purificó por fase inversa, dando un producto

10 sólido. Este producto se disolvió en 3:1 de heptano/acetato de etilo, parte del acetato de etilo se retiró al vacío hasta que empezó a precipitar un sólido y después se dejó en reposo durante 18 horas. El sólido cristalino resultante se recogió por filtración, para dar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color pardo claro (0,386 g, 64%).

T_r de CLEM = 2,56 minutos, m/z 424 [MH]⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,40 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,60 (d, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 7,20 (dd, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 8,20 (d, 1 H), 10,00 (s, 1H).

Ejemplo 3274-(2-cianofenoxi)-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

20 A 2-fluorobenzonitrilo (12,1 mg, 0,100 mmol) se le añadió carbonato potásico (27,6 mg, 0,200 mmol) y una solución de 2,5-difluoro-4-hidroxi-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 34, 32,7 mg 0,130 mmol) en dimetilsulfóxido (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se purificó en una columna HPLC (DIKMA Diamonsil(2) C18 200 x 20 mm x 5 μm, gradiente de acetonitrilo-agua (ácido fórmico al 0,225%)), para dar el compuesto del título (3,50 mg, 9,93 μmol).

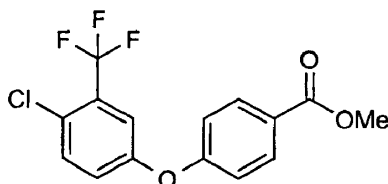
25 T_r de CLEM = 2,877 minutos EM m/z 353 [MH]⁺

Condiciones CLEM

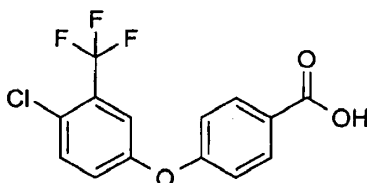
| | |
|----------------------|--|
| Columna Welch XB-C18 | 2,1 x 50 mm 5μm |
| Temperatura | 50 °C |
| Fase Móvil A | ácido trifluoroacético al 0,0375% en agua |
| Fase Móvil B | ácido trifluoroacético al 0,01875% en acetonitrilo |
| Gradiente - Inicial | 1% de B |
| Tiempo 0,00 min | 1% de B |
| Tiempo 0,50 min | 5% de B |
| Tiempo 4,00 min | 100% de B |
| Tiempo 4,30 min | 1% de B |
| Tiempo 4,70 min | 1% de B |
| Caudal 0,8 | ml/min |

(continuación)

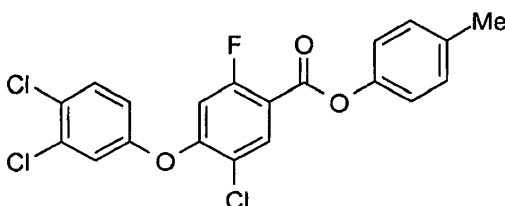
| | |
|--|-----------|
| Volumen de inyección | 2 μ l |
| Agilent 1200 HPLC/1956 MSD/SEDEX 75 ELSD | |
| Modo de Ionización | API-ES |
| Polaridad | Positivo |

Preparación 14-[4-Cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzoato de metilo

5 Se agitaron 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (1,19 g, 6,06 mmol), 4-fluorobenzoato de metilo (0,934 g, 6,06 mmol) y carbonato potásico (2,51 g, 18,2 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) a 120 °C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después, la temperatura se elevó a 130 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 17 horas más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó secuencialmente con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,92 g, 96%, contiene dimetilsulfóxido residual). Este material se llevó en bruto a etapas posteriores. RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 3,82 (s, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,00 (m, 2H).

T_r de CLEM = 3,71 minutos EM m/z 331 [MH]⁺15 Preparación 2Ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzoico

20 Se disolvió 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzoato de metilo (Preparación 1, 2,7 g, 8,34 mmol) en metanol (50 ml) seguido de la adición de una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (50 ml, 50 mmol) después de lo cual se observó un precipitado. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C para facilitar la disolución y después la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en una solución acuosa 1 M de carbonato sódico (~100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se concentró al vacío, dando un sólido de color amarillo. El sólido se repartió entre *tert*-butilmetil éter y una solución acuosa 1 M de carbonato sódico. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución acuosa 2 M de cloruro ácido y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,44 g, 55%). RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 7,15 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,99 (m, 2H), 12,90 (s a, 1H).

T_r de CLEM = 3,43 minutos EM m/z 315 [MH]⁻Preparación 330 5-Cloro-4-(3,4-diclorofenoxi)-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo

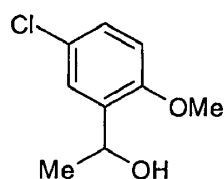
Se agitaron 3,4-diclorofenol (110 mg, 0,67 mmol) y carbonato potásico (20 mg, 1,42 mmol) en dimetilsulfóxido (20 ml). Después de 5 minutos, se añadió 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de 4-metilfenilo (Preparación 10, 200 mg, 0,71 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, dando un sólido de color blanco. El sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50% en elución de heptano), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (286 mg, 95%).

RMN ^1H (CDCl_3): δ 2,38 (s, 3H), 6,68 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,08 (d, 2H), 7,17-7,24 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 8,21 (d, 1 H).

T_r de CLEM = 7,03 minutos EM m/z 425 [MH] $^+$

Preparación 4

1-(5-cloro-2-metoxifenil)etanol



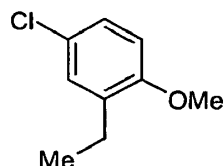
A una solución de 1-(5-cloro-2-metoxifenil)etanol (7,97 g, 43,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a 0 °C se le añadió una solución 1 M de hidruro de litio y aluminio In THF (14,2 ml, 14,2 mmol). Después de 3 horas, se añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se lavó con una solución acuosa 1 M de hidrógeno cloruro (50 ml). La fase orgánica se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (6,97 g, 86%)

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 1,20 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,90 (m, 1 H), 5,15 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 7,20 (m, 1 H), 7,40 (m, 1H).

T_r de CLEM = 2,21 minutos

Preparación 5

4-Cloro-2-etil-1-metoxibenceno



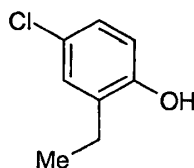
Se disolvió 1-(5-cloro-2-metoxifenil)etanol (Preparación 4, 6,97 g, 37,3 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml). Se añadió trietilsilano (29,8 ml, 187 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se separó y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (9 g, 141%, contiene trietilsilano residual). Este material se usó en bruto en etapas posteriores.

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 1,10 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 7,90 (m, 1 H), 8,10 (m, 2H).

T_r de CLEM = 3,87 minutos

Preparación 6

4-Cloro-2-etilfenol



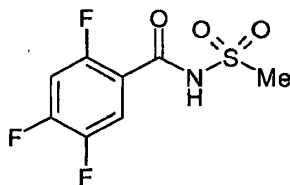
A una solución de 4-cloro-2-etil-1-metoxibenceno (Preparación 5, 7,0 g, 41,0 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se le añadió una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (20,5 ml, 20,5 mmol). Después de 2 horas, se añadió más cantidad de una solución de tribromuro de boro (20 ml, 20,0 mmol). Después de 2 horas más, se añadió metanol y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 5%-40% en heptano), para dar el compuesto del título (3,7 g, 58%).

RMN ^1H (d_6 -DMSO): δ 1,10 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 6,75 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 7,05 (s, 1H), 9,50 (s, 1 H).

T_r de CLEM = 2,50 minutos EM m/z 155 [MH]-

Preparación 7

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

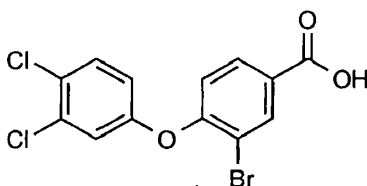


- 5 Se agitaron ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (15 g, 85,2 mmol), 1-etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida (24,45 g, 128 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (15,6 g, 128 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente durante 15 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron metanosulfonamida (12,15 g, 128 mmol) y trietilamina (23,8 g, 254 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución acuosa 1 M de cloruro ácido y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó secuencialmente con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se recrystalizó en una mezcla de acetato de etilo y heptano, para dar el compuesto del título (7,8 g, 36%).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,40 (s, 3H), 7,05 (m, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 8,70 (s, 1H).

T_r de CLEM = 1,70 minutos EM m/z 252 [MH]-

Preparación 8

- 15 Ácido 3-bromo-4-(3,4-diclorofenoxi)benzoico

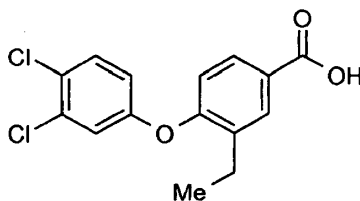


- 20 Se agitaron 3-bromo-4-fluorobenzoato de metilo (Preparación 122, 500 mg, 2,15 mmol), 3,4-diclorofenol (350 mg, 2,15 mmol) y carbonato de cesio (1,4 g, 4,29 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica de la segunda extracción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30%-100% en heptano), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (244 mg, 31%).

T_r de CLEM = 3,58 minutos EM m/z 359 [MH]-

- 25 Preparación 9

Ácido 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-etilbenzoico

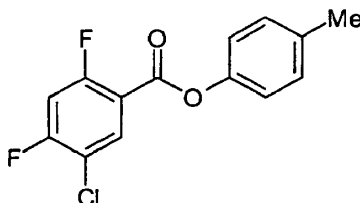


- 30 Se disolvió ácido 3-bromo-4-(3,4-diclorofenoxi)benzoico (Preparación 8, 240 mg, 0,663 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió bis(tributilfosfina)paladio (0) (33,7 mg, 0,07 mmol) seguido de la adición lenta de una solución 1 M de dietil cinc en hexano (3,32 ml, 3,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa 1 M de cloruro ácido y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se concentró al vacío y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de fase inversa (Procedimiento Trilution), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 36%).
- 35 RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 1,19 (m, 3H), 2,62 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,33 (m, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 12,90 (s a, 1H).

T_r de CLEM = 3,67 minutos EM m/z 309 [MH]⁻

Preparación 10

5-Cloro-2,4-difluorobenzoato de 4-metilfenilo



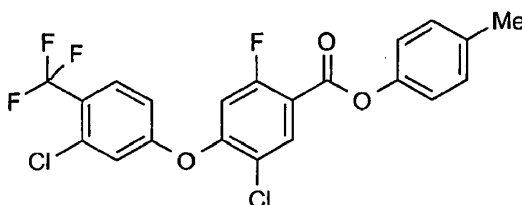
- 5 Se disolvió ácido 5-cloro-2,4-difluorobenzoico (1,17 g, 0,00608 mol) en dicloruro de tionilo (5,0 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente dos veces con diclorometano (10,0 ml) y once con tolueno (10,0 ml). El producto en bruto se recogió en diclorometano (15,0 ml) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadieron N,N-dietiletanamina (1,05 ml, 0,00753 mol) y p-cresol (0,665 g, 0,00615 mol)
- 10 disueltos en diclorometano (10,0 ml) usando un embudo de adición por goteo durante 10 minutos. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró al vacío y el producto en bruto se diluyó en acetato de etilo (15,0 ml), se lavó dos veces con una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico (10,0 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se recogió en heptano (10,0 ml), se puso en un baño de sonicación durante 5
- 15 minutos y el sólido resultante se aisló por filtración. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,20 g, 0,00425 mol, 70%).

T_r de CLEM = 1,89 minutos EM m/z 283 [MH]⁺

RMN ¹H (400 MHz, D₆-DMSO): δ 2,31 (s, 3H), 7,15-7,20 (d, 2H), 7,25-7,30 (d, 2H), 7,80 (t, 1 H), 8,28 (t, 1 H)

Preparación 11

5-Cloro-4-[3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo



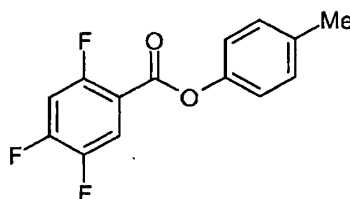
- A una solución de 3-cloro-4-(trifluorometil)fenol (Preparación 16, 100 mg, 0,470 mmol) en DMSO (1 ml) se le añadió carbonato potásico (0,84 mg, 0,611 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de 4-metilfenilo (Preparación 10, 0,133 mg, 0,470 mmol) y la reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (2 ml) y acetato de etilo (3 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, proporcionando un sólido de color blanco que se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 3:97 de acetato de etilo:heptano, para dar el compuesto del título (100 mg, 47%).

30 RMN ¹H (CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H), 6,75 (m, 1 H), 7,00 (m, 2H), 7,01 (m, 1 H), 7,22 (m, 3H), 7,38 (m, 1 H), 8,24 (m, 1 H).

T_r de CLEM = 5,86 minutos sin masa de ión detectada.

Preparación 12

2,4,5-Trifluorobenzoato de 4-metilfenilo



Se añadió cloruro de tionilo (50 ml, 680 mmol) a ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (10 g, 57 mmol) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, el exceso de cloruro de tionilo se retiró al vacío. El aceite en bruto resultante se destiló azeotrópicamente dos veces con DCM (30 ml) y tolueno (20 ml) y el residuo se disolvió de nuevo en DCM (50 ml) y después se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió una mezcla de 4-metilfenol (6,4 g, 59 mmol) y trietilamina (10 ml, 71 mmol) en DCM (20 ml) durante 30 minutos. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc (200 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (70 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se combinaron, se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (70 ml) y agua (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío, proporcionando un sólido en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% en heptano, para dar el compuesto del título (10,08 g, 66%) en forma de un sólido de color blanco.

El compuesto del título también puede prepararse de acuerdo con el siguiente procedimiento:

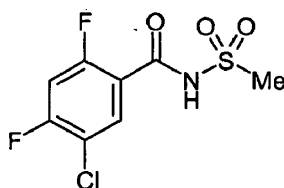
Se añadió 4-metilfenol (80,0 g, 739,8 mmol) a una suspensión de ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (136,8 g, 776,8 mmol) y 1,1-carbonildiimidazol (83-85% en peso, 163,6 g, 849,7 mmol) en EtOAc (1,20 l) a 40 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas, después se enfrió a 20 °C y se lavó con agua (480 ml) y una solución acuosa 0,5 M de hidróxido sódico (2 x 400 ml) y agua (400 ml). Los extractos orgánicos se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con heptano, dando un aceite de color amarillo. Se añadió heptano (640 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se usó una semilla para facilitar la formación de un precipitado. La suspensión resultante se enfrió a 10 °C y se filtró. El residuo se lavó con heptano frío (80 ml) y se secó, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (147,5 g, 75%):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H), 7,10 (m, 3H), 7,24 (m, 2H), 7,95 (m, 1H).

T_r de CLEM = 3,53 minutos

Preparación 13

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



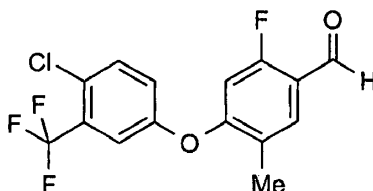
Se suspendieron ácido 5-cloro-2,4-difluorobenzoico (0,291 g, 1,511 mmol), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,438 g, 2,285 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,420 g, 3,438 mmol) en DCM (5 ml). Se añadió metanosulfonamida (0,222 g, 2,334 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (10 ml) y se lavó con una solución acuosa de HCl (2 M, 2 x 15 ml). La fase orgánica se secó con un cartucho de separación de fases y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,388 g):

T_r de CLEM = 1,43 minutos. EM m/z 268 [M-H]⁻

RMN ¹H (400 MHz; d⁶-DMSO): δ 3,38 (s, 3H), 7,65 (t, 1 H), 7,95 (t, 1 H)

Preparación 14

4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-fluoro-5-metilbenzaldehído



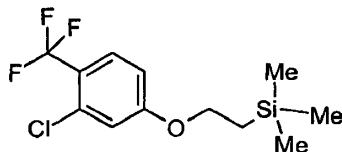
A una solución de 2,4-difluoro-5-metilbenzaldehído (100 mg, 0,64 mmol) y 4-cloro-3-trifluorometilfenol (126 mg, 0,64 mmol) en DMSO se le añadió carbonato potásico. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna de fase inversa eluyendo con 5:95 a 100:0 de acetonitrilo:agua (más ácido fórmico acuoso al 0,1%), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco 104 mg, 49%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 2,30 (s, 3H), 6,45 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m, 1 H), 7,80 (m, 1 H), 10,20 (s, 1 H).

T_r de CLEM = 3,74 minutos EM m/z 333 [MH]⁺

Preparación 15

(2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)etil)trimetilsilano

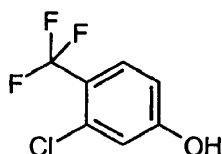


5 A 2-cloro-4-fluoro-(trifluorometil)bencono (2,39 g, 1,2 mmol) y 2-(trimetilsilil)etanol (2,13 g, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) se le añadió hidruro sódico (0,72 g, 1,8 mmol, 60% en aceite mineral). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó con sulfato ácido potásico acuoso, se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío, para dar 3,1 g (87%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10 T_r de CLEM = 2,63 minutos EM m/z no observado
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,0 (s, 9H), 0,96 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 6,77 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,46 (m, 1 H).

Preparación 16

3-cloro-4-(trifluorometil)fenol



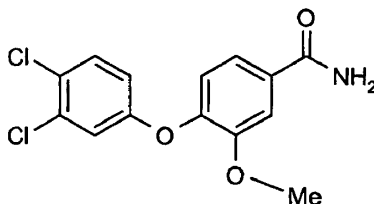
15 A una solución de (2-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)etil)trimetilsilano (Preparación 15, 3,1 g, 10 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (10 ml, 1 M en THF) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua, se neutralizó con cloruro de amonio ac. y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con hidróxido sódico 1 M (3 x 30 ml). Las capas acuosas se separaron, se combinaron, se acidificaron con HCl acuoso 2 M, se extrajeron de nuevo con acetato de etilo (3 x 30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 2,46 g de un aceite de color amarillo pálido. El aceite en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50% en heptano, para dar 619 mg (31%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

25 T_r de CLEM = 2,97 minutos EM m/z 195 [M-H]⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,64 (s a, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H).

Preparación 17

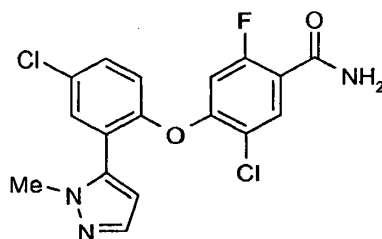
4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metoxibenzamida



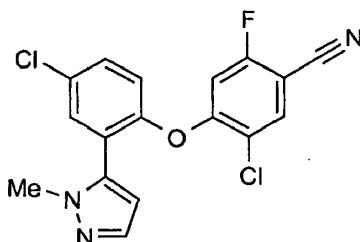
30 Una mezcla de 3,4-diclorofenol (539 mg, 3,31 mmol), 4-fluoro-3-metoxibenzonitrilo (500 mg, 3,31 mmol) y carbonato de cesio (2,16 g, 6,62 mmol) en DMSO (5 ml) se calentó a 120 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió antes de la adición de NaOH 1 N. La reacción se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se separó y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20% en heptano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco, 142 mg, 14%.

35 RMN ¹H (400 MHz; d₆-DMSO): δ 3,78 (s, 3H), 6,82 (m, 1 H), 7,17 (m, 2H), 7,40 (s a, 1 H), 7,55 (m, 2H), 7,65 (m, 1 H), 8,00 (s a, 1 H).

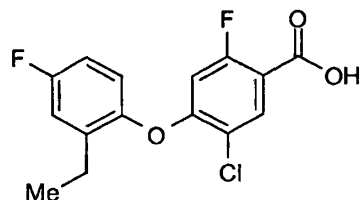
T_r de CLEM = 3,03 minutos EM m/z 312 [MH]⁺

Preparación 185-cloro-4-[4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]-2-fluorobenzamida

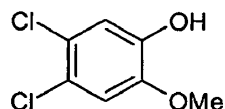
- 5 A una solución de 5-cloro-4-[4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]-2-fluorobenzonitrilo (Preparación 19, 290 mg, 0,801 mmol) en DMSO (0,8 ml) se le añadió peróxido ácido (545 μ l, 16 mmol) seguido de carbonato potásico (221 mg, 1,60 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después, la reacción se purificó directamente usando cromatografía de fase inversa Trilution, para dar el compuesto del título (320 mg, 105%).
 RMN 1 H (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 3,75 (s, 3H), 6,35 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H).
 10 T_r de CLEM = 2,92 minutos EM m/z 380 [MH] $^+$

Preparación 195-cloro-4-[4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi]-2-fluorobenzonitrilo

- 15 A una solución de (4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol (Preparación 48, 264 mg, 1,27 mmol) en DMSO (5 ml) se le añadieron 2,4-difluoro-5-clorobenzonitrilo (200 mg, 1,15 mmol) y carbonato potásico (637 mg, 4,61 mmol). La reacción se calentó a 90 $^{\circ}$ C durante 18 horas antes de la refrigeración y el reparto entre acetato de etilo (50 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y se concentró al vacío, proporcionando un residuo que se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 0:1 a 6:4 de acetato de etilo:heptano, para dar el compuesto del título (417 mg, 69%).
 20 RMN 1 H (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 3,75 (s, 3H), 6,30 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 8,20 (m, 1H).
 T_r de CLEM = 1,85 minutos EM m/z 362 [MH] $^+$

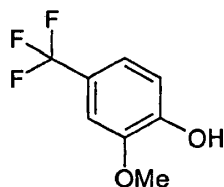
Preparación 20Ácido 2-fluoro-4-(2-etil-4-fluorofenoxi)-5-clorobenzoico

- 25 A una solución de 2-etil-4-fluorofenol (364 mg, 2,60 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió carbonato de cesio (1690 mg, 5,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió ácido 5-cloro-2,4-difluorobenzoico (500 mg, 2,6 mmol) y la reacción se calentó a 110 $^{\circ}$ C durante 18 horas. La reacción se enfrió, se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N (30 ml) y se extrajo en acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml) y se concentraron al vacío antes de la purificación usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 12:88 a 100:0 de acetato de etilo:heptano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (465 mg, 57%).
 30 RMN 1 H (400 MHz; d_6 -DMSO): δ 1,10 (m, 3H), 2,50 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 13,40 (s a, 1H).
 T_r de CLEM = 3,47 minutos EM m/z 311 [MH] $^-$

Preparación 214,5-dicloro-2-metoxifenol

5 Una suspensión de 4,5-diclorocatecol (1 g, 5,62 mmol), carbonato potásico (780 mg, 5,62 mmol) y yoduro de metilo (0,34 ml, 5,62 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) se agitaron rápidamente a 130 °C durante 20 horas, en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de diluirse con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con agua (50 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y solución de salmuera saturada (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida, dando un sólido de color pardo intenso. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con 1:1 de heptano/diclorometano), para dar 4,5-dicloro-2-metoxifenol en forma de un sólido de color blanco (490 mg, 45%).

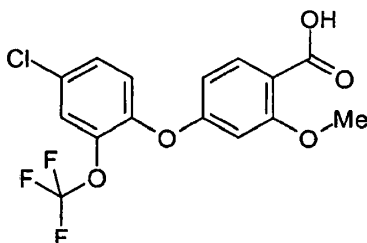
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,88 (s, 3H), 6,90 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H).
T_r de CLEM = 2,28 minutos EM m/z 191 [M-H]⁻

Preparación 2215 2-metoxi-4-(trifluorometil)fenol

A una solución de 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,0 g, 4,90 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido *m*-cloroperoxisbenzoico (1,48 g, 6,61 mmol). La solución transparente resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Durante una noche, se había formado un precipitado de color blanco que se retiró por filtración. El filtrado se evaporó, dando un sólido de color blanco, que se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, dando un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió de nuevo en metanol (15 ml) y se trató con trietilamina (2 ml, 10 mmol). Después de agitar durante dos horas, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con una solución 1 N de ácido cítrico (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, dando un aceite. Después, este material en bruto se purificó eluyendo a través de un lecho corto de sílice con diclorometano, para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (536 mg, 57%).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,95(s, 3H), 6,95 (dd, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,15 (d, 1H).

T_r de CLEM: 2,16 minutos EM m/z 191 [M-H]⁻

30 Preparación 23Ácido 4-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-metoxibenzoico

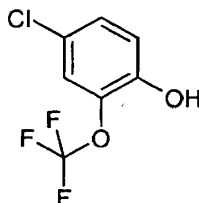
A una solución de 4-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-metoxibenzonitrilo (Preparación 103, 230 mg, 0,66 mmol) en 10 ml de etilenglicol/agua (8:2) se le añadieron copos de KOH (380 mg, 6,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 64 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el residuo se repartió entre EtOAc (80 ml) y agua (75 ml), la fase acuosa se separó, se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío, para dar 167 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,04 (s, 3H), 6,55 (dd, 1 H), 6,69 (d, 1 H), 7,11 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,41 (s, 1 H), 8,14 (d, 1 H).

CLEM: $T_r = 1,72$ EM m/z 363 [MH]⁺ y 361 [M-H]⁻.

Preparación 24

4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenol

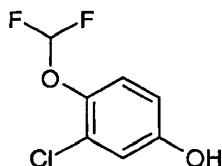


- 5 Una solución de cloruro de cobre (II) dihidrato (37,2 mmol, 6,34 g) y cloruro de litio (18,6 mmol, 788 mg) en DMF (60 ml) se calentó a 80 °C antes de la adición gota a gota de 2-(trifluorometoxi)fenol (18,6 mmol, 4 g). La reacción se agitó a 100 °C durante 72 horas. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (60 ml) y agua (120 ml), se extrajo con EtOAc (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (60 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo el producto con un gradiente de DCM al 0-100% en heptano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido ceroso (637 mg, 10%). Éste se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 5,34 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,15 - 7,19 (m, 1 H)

T_r de CLEM = 3,05 minutos EM m/z 211 [M-H]⁻

Preparación 25

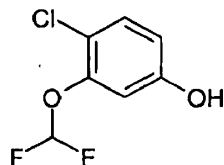
15 3-cloro-4-(difluorometoxi)fenol



- A una solución de 4-bromo-2-cloro-1-(difluorometoxi)benzene (Preparación 27, 0,83 g, 3,2 mmol) en THF (16 ml) se le añadieron 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 potásico (0,98 g, 9,7 mmol) en una atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se filtró a través de una torta de gel de sílice con arbolcel en lavado superior con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío, dando un producto en bruto de 2-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano. Se añadió gota a gota una solución del producto en bruto 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) con agitación a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 ml) y EtOAc (20 ml), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando un producto en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-40% en Heptano, para dar el compuesto del título (0,53 g, rendimiento del 82%) en forma de un aceite de color pardo pálido.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,45 (m, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 7,13 (t, 1 H).
- 25 T_r de CLEM = 1,33 minutos EM m/z 195 [MH]⁺, 193 [M-H]⁻
- 30

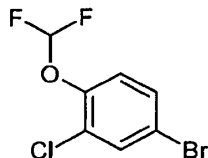
Preparación 26

4-cloro-3-(difluorometoxi)fenol

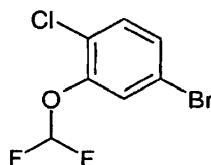


- Preparado de acuerdo con Preparación 25 usando 4-bromo-2-(difluorometoxi)clorobenceno (Preparación 28, 1,5 g, 5,9 mmol).
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,52 (t, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 6,78 (t, 1 H), 7,29 (d, 1 H).
- T_r de CLEM = 1,27 minutos EM m/z 193 [M-H]⁻

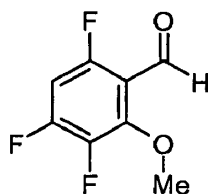
Preparación 27

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

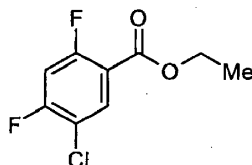
- 5 Se disolvió 4-bromo-2-clorofenol (1,0 g, 4,8 mmol) en DMF (35 ml) y se añadió agua (5 ml) seguido de cloro(difluoro)acetato sódico (2,0 g, 12 mmol) y carbonato de cesio (3,1 g, 9,6 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a 100 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se repartió entre agua (50 ml) y tBuOMe (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, dando un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-30% en heptanos, para dar un compuesto del título (0,83 g, rendimiento del 67%) en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,52 (t, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,40 (d, 1 H), 7,62 (d, 1 H). T_r de CLEM = 1,66 minutos. No se detectó la masa del ión.

Preparación 284-bromo-2-(difluorometoxi)clorobenceno

- 15 Preparado de acuerdo con Preparación 27 usando 5-bromo-2-clorofenol (1,5 g, 7,2 mmol). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,54 (t, 1 H), 7,32 (d, 2 H), 7,41 (m, 1 H). T_r de CLEM = 1,70 minutos. No se detectó la masa del ión.

Preparación 293,4,6-trifluoro-2-metoxibenzaldehído

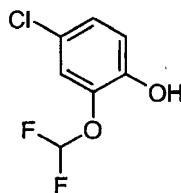
- 20 Se suspendieron paraformaldehído (0,960 g, 0,01066 mol) y cloruro de magnesio (0,505 g, 0,005304 mol) en tetrahidrofurano (10,0 ml). Se añadió trietilamina (0,75 ml, 0,0054 mol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 10 minutos. Después, se añadió 2,3,5-trifluorofenol (0,524 g, 0,00027 mol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2,0 M, 15,0 ml). El producto se extrajo con *tert*-butil metil éter (20,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dimetilformamida (5,0 ml). A la mezcla se le añadieron carbonato potásico (0,55 g, 0,003979 mol) seguido de yoduro de metilo (0,175 ml, 0,00072 mol), que se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 horas y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se diluyó con una solución acuosa de saturada de salmuera (15,0 ml) y el producto se extrajo con *tert*-butil metil éter (20,0 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de acetato de etilo al 0-10% en heptano, 40 g de SiO₂), para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,080 g, 0,000432 mol, 16%).
- 30 T_r de CLEM = 1,07 minutos
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,14-4,15 (d, 3H), 6,68-6,74 (m, 1H), 10,27 (m, 1H)

Preparación 305-Cloro-2,4-difluorobenzoato de etilo

5 Se disolvió ácido 5-cloro-2,4-difluorobenzoico (0,176 g, 0,000914 mol) en cloruro de tionilo (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50° C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente dos veces con diclorometano (10,0 ml). El residuo se recogió en diclorometano (5,0 ml) y a la mezcla de reacción se le añadió gota a gota etanol absoluto (1,0 ml), que se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se disolvió en acetato de etilo (10,0 ml) y se lavó con una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,171 g, 0,000777 mol, 85%).

10 T_r de CLEM = 1,74 minutos

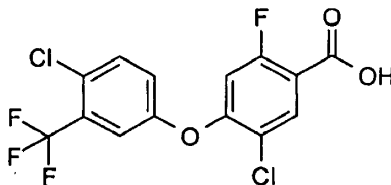
RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 1,30 (t, 3H), 4,30 (s, 2H), 7,70 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H)

Preparación 3115 4-cloro-2-(difluorometoxi)fenol

20 A una suspensión enfriada con hielo de 2-(difluorometoxi)fenol (6,54 g, 0,00408 mol), tricloruro de aluminio (0,0544 g, 0,00408 mol) y se añadió gota a gota 1,1'-tiodibenceno (0,068 ml, 0,000408 mol) dicloruro de sulfurilo (3,61 ml, 0,0449 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó en diclorometano (10,0 ml) y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-20% en heptano. El compuesto del título se aisló en forma de un aceite incoloro (2,33 g, 0,01195 mol, 29%).

T_r de CLEM = 1,44 minutos EM m/z 193 [M-H]-

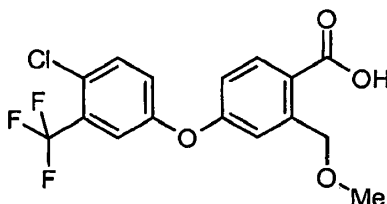
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 5,50 (s, 1H), 6,36-6,73 (t, 1H), 6,96-6,98 (d, 1H), 7,11-7,13 (dd, 1H), 7,14-7,15 (m, 1H).

25 Preparación 32Ácido 5-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-fluorobenzoico

30 Se disolvió 5-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-fluorobenzoato de t-butilo (Preparación 50, 245 mg, 0,58 mmol) en TFA (4 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El TFA se retiró a presión reducida, para dar el compuesto del título (219 mg, cuant.) en forma de un sólido de color blanquecino.

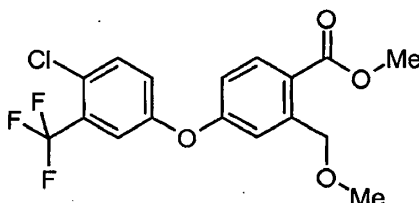
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,66 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,44 (1H, s), 7,56 (1H, d) y 8,20 (1H, d).

T_r de CLEM = 3,36 minutos EM m/z 368 [M-H]-

Preparación 33Ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-(metoximetil)benzoico

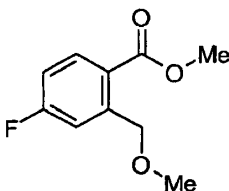
5 A una solución de 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-(metoximetil)benzoato de metilo (Preparación 34, 0,140 g, 0,000374 mol) en tetrahidrofurano (3,00 ml) y agua (3,00 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,050 g, 0,00209 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Después, se añadió más cantidad de hidróxido de litio (0,500 g, 0,0209 mol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (10,0 ml) y se lavó con agua (10,0 ml). La fase orgánica se separó, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar el

10 compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálida (0,134 g, 0,000374 mol, rendimiento del 99%).
 T_r de CLEM = 1,60 minutos EM m/z 359 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,30 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 6,88-6,91 (m, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,44 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,77 (d, 1 H).

Preparación 3415 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-(metoximetil)benzoato de metilo

Preparado de acuerdo con Preparación 1 usando 4-fluoro-2-(metoximetil)benzoato de metilo (Preparación 35) y 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol a 120 °C durante 48 horas. El compuesto del título se aisló después de la purificación usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-10% en heptano en forma de un

20 aceite incoloro (0,140 g, 0,000374, rendimiento del 33%). T_r de CLEM = 1,63 minutos EM m/z 375 [MH]⁺
 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,32 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 7,04-7,07 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,40-7,43 (m, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H).

Preparación 354-fluoro-2-(metoximetil)benzoato de metilo

25 A una solución de ácido 4-fluoro-2-(hidroximetil)benzoico (Preparación 36, 0,185 g, 0,001087 mol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se le añadió en porciones hidruro sódico (0,110 g, 0,0028 mmol, 60% en aceite mineral). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadieron 0,17 ml de yodometano (0,17 ml, 0,00272 mol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

30 en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La reacción se interrumpió con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2,0 M, 10,0 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (15,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (3,0 ml), después se añadieron carbonato potásico (0,170 g, 0,00123 mol) y yodometano (0,17 ml, 0,00272 mol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (15,0 ml)

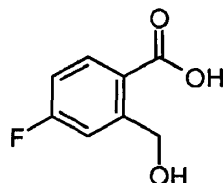
35 y se lavó tres veces con agua (15,0 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto del título se aisló después de la purificación usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-10% en heptano en forma de un aceite incoloro (0,135 g, 0,000681, rendimiento al 67%).

T_r de CLEM = 1,49 minutos

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 3,36 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,72 (s, 2H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,34-7,37 (d-d, 1H), 7,92-7,96 (m, 1H).

Preparación 36

5 Ácido 4-fluoro-2-(hidroximetil)benzoico



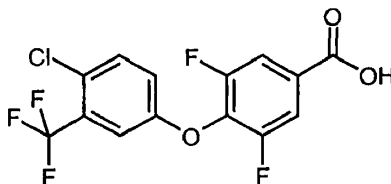
A una solución de 5-fluoro-2-benzofuran-1(3H)-ona (0,235 g, 0,00154 mol) en metanol (2,50 ml) y agua (2,50 ml) se le añadió hidróxido potásico (0,500 g, 0,00891 mol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La reacción se diluyó con una solución acuosa de ácido clorhídrico (2,0 M, 10,0 ml). Después, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, después se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto del título se obtuvo después de la trituration en diclorometano (8,0 ml) en forma de un sólido de color blanco (0,218 g, 0,00128 mol, rendimiento del 83%).

T_r de CLEM = 0,79 minutos EM m/z 169 [M-H]-

15 RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 4,82 (s, 2H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,91-7,95 (c, 1 H)

Preparación 37

Ácido 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-3,5-difluorobenzoico



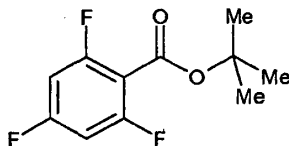
Se añadió ácido clorhídrico (6 M, 20 ml) a una solución de 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-3,5-difluorobenzamida (Preparación 86, 440 mg, 1,25 mmol) en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 5 h. Después de la refrigeración, el disolvente se retiró al vacío y el residuo acuoso se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano:metanol (de 98:2 a 85:15) después trituró con heptano, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (259 mg, 59%)

25 RMN ^1H (400 MHz; d_6 -dmso): δ 7,35 (dd, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,77 (d, 2H), 13,70 (s a, 1H).

T_r de CLEM = 3,56 minutos EM m/z 351 [M H]+

Preparación 38

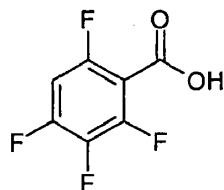
2,4,6-Trifluorobenzoato de *terc*-butilo



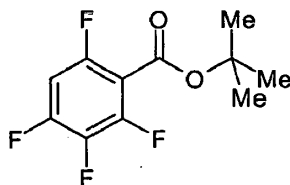
A una solución de ácido 2,4,6-trifluorobenzoico (2,0 g, 11,3 mmol) y dimetilaminopiridina (139 mg, 1,14 mmol) en *terc*-butanol (30 ml) se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (4,95 g, 22,7 mmol), y la reacción se calentó a 40 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 M y se extrajo en acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 1 M seguido de salmuera y después se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,63 g, 100%).

T_r de CLEM = 3,16 minutos

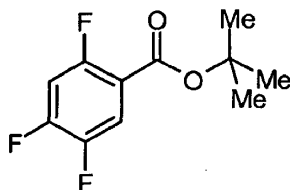
35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,58 (s, 9H), 6,67 (t, 2H).

Preparación 39Ácido 2,3,4,6-tetrafluorobenzoico

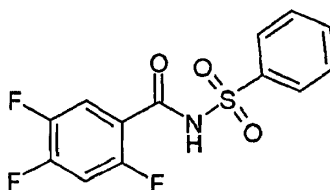
- 5 A una mezcla de MeCN (20 ml), agua (10 ml), tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió (2,3,4,6-tetrafluorofenil)metanol (1,50 g, 8,33 mmol), peryodato sódico (8,91 g, 41,6 mmol) y finalmente cloruro de rutenio (III) (345 mg, 1,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas antes de filtrar la mezcla a través de Arbocel lavando el lecho vigorosamente con acetato de etilo y se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,60 g, 100%).
- 10 T_r de CLEM = 1,74 minutos
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,06 (m, 1H).

Preparación 402,3,4,6-Tetrafluorobenzoato de *tert*-butilo

- 15 A una solución de ácido 2,3,4,6-tetrafluorobenzoico (Preparación 39, 1,60 g, 8,88 mmol), dimetilaminopiridina (102 mg, 0,83 mmol) en *tert*-butanol (20 ml) se le añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,63 g, 16,7 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 18 horas. La reacción se interrumpió con HCl 1 M y se extrajo en acetato de etilo antes del lavado con NaOH 1 M y después salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 1:1 de acetato de etilo:heptano, para dar un aceite incoloro (1,25 g, 60%).
- 20 T_r de CLEM = 3,84 minutos
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,57 (s, 9H), 6,73-6,85 (m, 1 H).

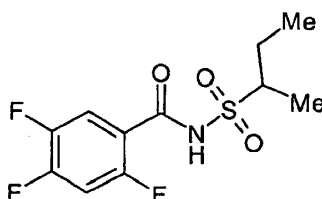
Preparación 412,4,5-trifluorobenzoato de *tert*-butilo

- 25 Se disolvió ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (10,0 g, 56,8 mmol) en *tert*-butanol (280 ml). Se añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (24,8 g, 114 mmol) seguido de DMAP (0,694 g, 5,68 mmol) y la mezcla se agitó a 30 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se añadió EtOAc (400 ml), la mezcla se lavó con una solución acuosa de HCl (1 M, 2 x 50 ml), después con una solución saturada acuosa de carbonato ácido sódico (2 x 50 ml), y finalmente con salmuera (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (12,31 g, 93%):
- 30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,58 (s, 9H), 6,93-6,99 (m, 1 H), 6,68-6,74 (m, 1 H)

Preparación 422,4,5-trifluoro-N-(Fenilsulfonyl)benzamida

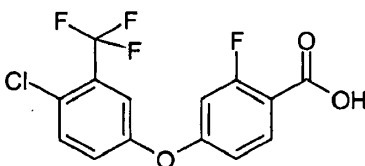
- 5 A una solución de ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (0,50 g, 2,8 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadieron N-diisopropiletilamina (1,8 ml, 1,3 g, 8,5 mmol), WSCDI (0,82 g, 4,2 mmol) y DMAP (0,52 g, 4,2 mmol). Después de 10 minutos, se añadió fenilsulfonamida (0,45 g, 4,2 mmol) y la reacción se dejó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa usando CH₃CN/agua como eluyente (5:95-95/5 durante 30 min), para dar el compuesto del título (0,60 g, 67%) en forma de un sólido de color blanco
- 10 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 7,60-7,80 (m, 5H), 8,00 (m, 2H).

T_r de CLEM = 2,77 minutos EM m/z 314 [M-H]⁺

Preparación 43N-(sec-butilsulfonyl)-2,4,5-trifluorobenzamida

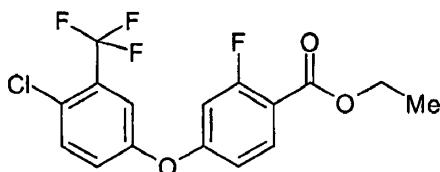
- 15 Preparado de acuerdo con Preparación 42 usando ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (0,25 g, 1,4 mmol) y butano-2-sulfonamida (0,0,29 g, 2,1 mmol), para dar el compuesto del título (0,19 g, 45%) en forma de un sólido de color blanco.
- RMN ¹H (d₆-DMSO 400 MHz) δ 1,0 (m, 3H), 1,3 (s, 3H), 1,6 (m, 1 H), 1,9 (m, 1 H), 3,5 (m, 1 H), 7,7 (m, 1 H), 7,8 (m, 1H).

20 T_r de CLEM = 2,26 minutos EM m/z 294 [M-H]⁺

Preparación 44Ácido -(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobenzoico

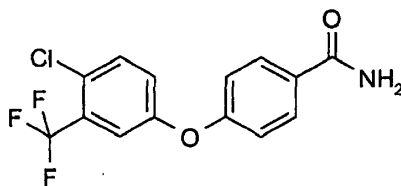
- 25 A una solución de 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobenzoato de etilo (Preparación 45, 1,80 g, 4,96 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución 2 N de LiOH (7,5 ml) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. El THF se retiró al vacío y el residuo de color blanco se acidificó a pH 1 usando HCl 6 N. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml), después se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó. El sólido resultante (mezcla de regioisómeros) se sometió a cromatografía de fase inversa usando un cartucho Biotage (340 g de SiO₂) y MeCN:agua como eluyente. El producto
- 30 transparente deseado se aisló en forma de un sólido de color blanco (24%, 400 mg).
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,75 (1 H, m), 6,85 (1H, m), 7,20 (1 H, m), 7,40 (1 H, m), 7,58 (1H, m), 8,05 (1 H, m).

T_r de CLEM = 3,42 minutos EM m/z 333 [M-H]⁻

Preparación 454-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobenzoato de etilo

5 A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (1,05 g, 5,34 mmol) en DMSO (10 ml) se le añadió carbonato potásico (2,20 g 13,4 mmol, 2,5 equiv.) y la suspensión se dejó en agitación durante 5 minutos después de lo cual, se añadió 2,4-difluorobenzoato de etilo (1,0 g, 5,34 mmol) y la mezcla de reacción se dejó en agitación a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con NaOH 1 N (10 ml) y después se extrajo en acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 1:1 de acetato de etilo:heptano), para dar el producto deseado (mezcla de regioisómeros) en forma de un aceite incoloro (1,8 g, rendimiento del 93%). Éste se llevó directamente a la siguiente etapa.

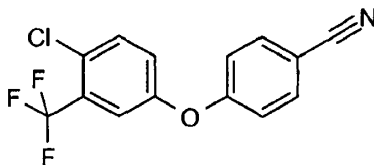
10 T_r de CLEM = 4,42 minutos

Preparación 4615 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzamida

20 A una solución de 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzonitrilo (Preparación 47, 48 g, 161 mmol) en DMSO (500 ml) se le añadió K₂CO₃ (45 g, 323 mmol) seguido de la adición gota a gota de una solución acuosa al 30% en peso de peróxido ácido (27 ml, 806 mmol) a 15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y la mezcla se vertió en agua (500 ml), proporcionando un precipitado. El sólido precipitado se recogió por filtración, se destiló azeotrópicamente con tolueno y se secó al vacío, para dar 51 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz; d₆-DMSO): δ 7,11 - 7,19 (m, 2 H), 7,31 - 7,40 (m, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,92 - 7,97 (m, 2 H).

T_r de CLEM = 3,10 minutos EM m/z 316 [MH]⁺, 314 [M-H]⁻.

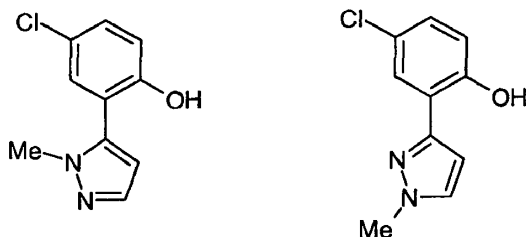
25 Preparación 474-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzonitrilo

30 A una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (31,5 g, 160 mmol) en DMSO (200 ml) se le añadió K₂CO₃ (46,5 g, 337 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 minutos de agitación, a la mezcla se le añadió en una porción 4-fluorobenzonitrilo (19,4 g, 160 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en una solución acuosa enfriada con hielo 1 N de NaOH con agitación vigorosa. El sólido precipitado se recogió por filtración y al vacío, para dar 50 g del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz; d₆-DMSO): δ 7,21 (d, 2 H), 7,36 - 7,48 (m, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 2 H).

35 T_r de CLEM = 3,60 minutos EM m/z 298 [MH]⁺.

Preparación 48

4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenol y 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenol

5 A una suspensión de 6-clorocromona (2,00 g, 11,1 mol) en etanol (35 ml) se le añadió sulfato de metilhidrazina (1,85 g, 12,8 mmol) y trietilamina (2,0 ml, 14,0 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-100%/hexano. Se obtuvieron dos productos regioisoméricos en una relación 1:4 de A:B siendo el principal el menos polar y siendo el secundario el más polar.

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

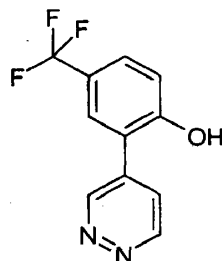
10 T_r de CLEM = 1,43 minutos EM m/z 209 [MH]⁺

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

B = 4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-3-il)fenol

T_r de CLEM = 1,58 minutos EM m/z 209 [MH]⁺

RMN ¹H (CDCl₃) δ 3,98 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,54 (d, 1 H), 10,85 (s, 1 H).

15 Preparación 492-piridazin-4-il-4-(trifluorometil)fenol

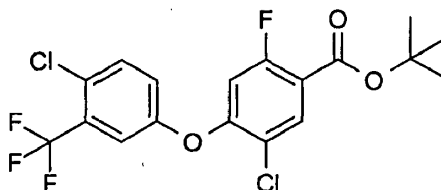
20 En un recipiente con camisa calefactora de 5 l se añadió acetonitrilo (9 l) y el disolvente se roció con nitrógeno durante 2 horas. Al disolvente se le añadieron fluoruro de cesio (335,8 g, 2,21 moles), 4-(tributylestannil)piridazina (408 g, 1,11 moles), 4-trifluorometil-6-yodofenol (318,33 g, 1,11 moles), *tetraquis* trifenilfosfina paladio (61,31 g, 53,05 mmol) y yoduro de cobre (I) (40 g, 210 mmol) a 20 °C. La suspensión de color naranja resultante se calentó a 45-50 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió y se repartió entre *terc*butilmetiléter (2 x 5 l) y HCl (ac.) 2 N (2 x 5 l). La solución bifásica resultante se filtró y las fases se separaron. Las fases acuosas se combinaron y se basificaron con una solución (ac.) 4 M de hidróxido sódico (6 l), obteniendo un pH = 4-5. La suspensión resultante se extrajo en acetato de etilo (10 l) y la fase orgánica se concentró a sequedad, para dar el compuesto del título (204 g, 60%) en forma de un sólido de color naranja.

25

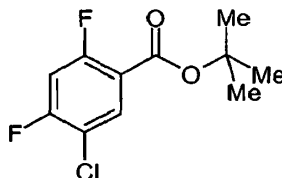
T_r de CLEM = 1,44 minutos EM m/z 241 [MH]⁺

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

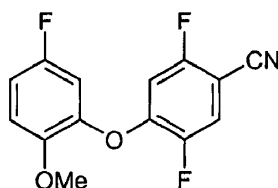
30

Preparación 505-Cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

- 5 A una solución agitada de 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de *terc*-butilo (Preparación 51, 200 mg, 0,80 mmol) en DMSO (4 ml) se le añadió K_2CO_3 (333 mg, 2,41 mmol) seguido de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (190 mg, 0,97 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadieron agua (10 ml) y EtOAc (15 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida, para dar el compuesto del título (245 mg, 72%) en forma de un sólido.
- 10 RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 1,58 (9H, s), 6,66 (1 H, d), 7,14 (1 H, dd), 7,36 (1 H, d), 7,54 (1 H, d) y 8,00 (1H, d).

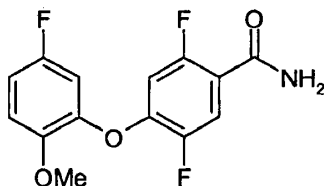
Preparación 515-Cloro-2,4-difluorobenzoato de *terc*-butilo

- 15 Se disolvieron ácido 5-cloro-2,4-difluorobenzoico (190 g, 986,8 mol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (12,05 g, 0,0986 mol) en *terc*-butanol (1 l). Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (445 g, 2,039 mol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. El disolvente se concentró al vacío y el producto en bruto se recogió en acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó posteriormente con una solución de ácido clorhídrico (1 M, 300 ml), salmuera acuosa (2 x 150 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar compuesto del título en forma de un aceite de color naranja oscuro (243 g, 99%).
- 20 RMN 1H (400 MHz; $CDCl_3$): δ 1,61 (s, 9H), 6,97 (dd, 1 H), 7,96 (dd, 1 H)
 T_r de CL = 7,032 minutos.

Preparación 522,5-difluoro-4-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)benzonitrilo

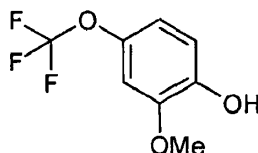
- 25 A una solución de 2-metoxi-5-fluorofenol (226 mg, 1,59 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se le añadieron 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (250 mg, 1,59 mmol) y carbonato potásico (220 mg, 1,59 mmol). Esta suspensión se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (444 mg, 100%). Éste se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 30

T_r de CLEM: 3,32 minutos EM m/z 280 $[MH]^+$

Preparación 532,5-difluoro-4-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)benzamida

5 A una solución de 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-5-fluorofenoxi)benzonitrilo (Preparación 52, 444 mg, 1,59 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se le añadieron carbonato potásico (440 mg, 3,18 mmol) y peróxido ácido (solución al 30% comercial, 0,95 ml, 9,49 mmol). Esta suspensión se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bisulfato potásico (20 ml), y el sólido precipitado se retiró por filtración, para dar el compuesto del título (499 mg, 100%). Éste se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

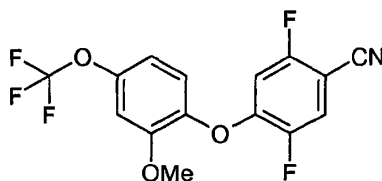
10 T_r de CLEM: 3,32 minutos EM m/z 298 [MH]⁺

Preparación 542-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenol

15 A una solución de 2-metoxi-4-(trifluorometoxi)benzaldehído (1,0 g, 4,542 mmol) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (2,04 g, 9,08 mmol). La solución transparente resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se había formado un precipitado de color blanco y éste se retiró por filtración. El filtrado se evaporó, dando un sólido de color blanco, que se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, dando un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió de nuevo en metanol (15 ml) y se trató con trietilamina (2 ml, 10 mmol). Después de agitar durante dos horas, los disolventes se evaporaron. El residuo se recogió en acetato de etilo (25 ml), y se lavó con una solución 1 N de ácido cítrico (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó, dando un aceite. Después, este material en bruto se purificó eluyendo a través de un lecho corto de sílice con diclorometano, para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (650 mg, 57%)

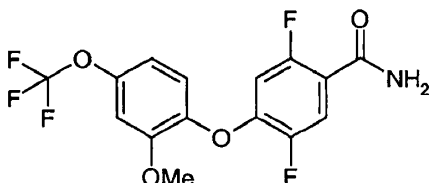
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,90(s, 3H), 6,70 - 6,80 (m, 2H), 6,90 (d, 1H).

25 T_r de CLEM: 2,24 minutos EM m/z 207 [M-H]⁻

Preparación 552,5-difluoro-4-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzonitrilo

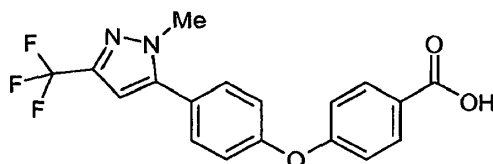
30 A una solución de 2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenol (Preparación 54, 331 mg, 1,59 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) se le añadieron 2,4,5-trifluorobenzonitrilo (250 mg, 1,59 mmol) y carbonato potásico (220 mg, 1,59 mmol). Esta suspensión se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (549 mg, 100%). Éste se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

35 T_r de CLEM: 3,45 minutos EM m/z 346 [MH]⁺

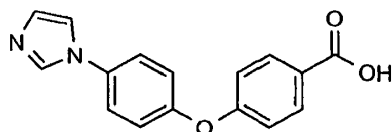
Preparación 562,5-difluoro-4-(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxi)benzamida

5 A una solución de 2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenoxibenzonitrilo (Preparación 55, 549 mg, 1,59 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) se le añadieron carbonato potásico (440 mg, 3,18 mmol) y peróxido ácido (solución al 30% comercial, 1,08 ml, 9,54 mmol). Esta suspensión se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bisulfato potásico (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó, para dar el compuesto del título (552 mg, 100%). Éste se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

T_r de CLEM: 3,11 minutos EM m/z 364 [MH]⁺

Preparación 57Ácido 4-[4-[1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il]fenoxi]benzoico

15 Una suspensión de ácido 4-(4-yodofenoxi)benzoico (Preparación 143, 470 mg, 1,38 mmol), ácido 1-metil-3-trifluorometilpirazol-5-borónico (322 mg, 1,66 mmol), *tetraquis* trifenil fosfina paladio (239 mg, 0,207 mmol) y carbonato de cesio (1,35 g, 4,15 mmol) en dioxano/agua (10 ml/5 ml) se calentó a 80 °C durante 6 horas y después se dejó agitar a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 1 N y se extrajo en acetato de etilo. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título en bruto que se llevó directamente a la siguiente etapa.

Preparación 58Ácido 4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]benzoico

25 Puede prepararse ácido 4-[4-(1H-imidazol-1-il)fenoxi]benzoico de acuerdo con las Preparaciones 1 y 2 usando 4-(imidazol-1-il)fenol y 4-fluorobenzoato de metilo.

Las siguientes Preparaciones se prepararon mediante el procedimiento que se ha descrito para la Preparación 20, usando reactivos y condiciones apropiadas.

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|--|--|
| 59 | Ácido 3-ciano-4-(2-etil-4-fluorofenoxi)benzoico | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 1,14-1,24 (m, 3H), 2,50-2,59 (m, 2H), 6,65-6,73 (m, 1H), 6,92-7,08 (m, 3H), 8,09-8,17 (m, 1H), 8,20 (s, 1H). |
| 60 | Ácido 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-(trifluorometil)benzoico | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 7,19 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,19 (m, 2H), 8,28 (m, 1H). |
| 61 | Ácido 3-ciano-4-(3,4-diclorofenoxi)benzoico | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 7,10 (d, 1 H) 7,32 (d, 1 H) 7,72 (d, 1 H) 7,78 (d, 1 H) 8,12 - 8,18 (m, 1 H) 8,36 (d, 1 H). |

Las siguientes Preparaciones se prepararon mediante el procedimiento que se ha descrito para la Preparación 38, usando reactivos y condiciones apropiadas.

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|--|---|
| 62 | 2,3,4-trifluorobenzoato de <i>terc</i> -butilo | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 1,50 (s, 9H), 7,35 (m, 1H), 7,67 (m, 1H). |

5 Las siguientes Preparaciones se prepararon mediante el procedimiento descrito para la Preparación 50, usando reactivos y condiciones apropiadas.

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|---|---|
| 63 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,3,6-trifluorobenzoato de <i>terc</i> -butilo | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 1,39 (s, 9H), 6,54 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,51 (d, 1H). |
| 64 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,6-difluorobenzoato de <i>terc</i> -butilo | T _r de CLEM = 4,22 minutos. No se observó masa del ión. |
| 65 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-difluorobenzoato de <i>terc</i> -butilo | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 1,60 (s, 9H), 6,80 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (m, 1H). |
| 66 | 4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-2,5-difluorobenzoato de <i>terc</i> -butilo | - |

Las siguientes Preparaciones se prepararon mediante el procedimiento descrito para la Preparación 32, usando reactivos y condiciones apropiadas.

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|--|--|
| 67 | Ácido 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,3,6-trifluorobenzoico | RMN ¹ H (400 MHz; CD ₃ OD): δ 6,82 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,61 (d, 1H). |
| 68 | Ácido 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,6-difluorobenzoico | T _r de CLEM = 3,70 minutos EM m/z 353 [M H] ⁺ |
| 69 | Ácido 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,3-difluorobenzoico | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 6,80 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,43 (m, 1H); 7,57 (d, 1H), 7,80 (m, 1H). |
| 70 | Ácido 4-(3-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-2,5-difluorobenzoico | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 7,25 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 13,55 (s a, 1H). |

10 Las siguientes Preparaciones se prepararon mediante el procedimiento que se ha descrito para la Preparación 3, usando reactivos y condiciones apropiadas.

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|--|--|
| 71 | 5-cloro-4-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 2,34 (s, 3 H), 7,08 - 7,30 (m, 7 H), 7,45 - 7,49 (m, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H). |
| 72 | 4-[3-cloro-4-(difluorometoxi)fenoxi]-2,5-difluorobenzoato de 4-metilfenilo | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 2,34 (s, 3 H), 7,08 - 7,30 (m, 7 H), 7,44 - 7,48 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 8,09 (d, 1 H). |
| 73 | 5-cloro-4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo | T _r de CLEM = 1,77 minutos EM m/z 457 [MH] ⁺ |
| 74 | 4-[4-cloro-3-(difluorometoxi)fenoxi]-2,5-difluorobenzoato de 4-metilfenilo | T _r de CLEM = 1,76 minutos EM m/z 441 [MH] ⁺ |

ES 2 532 357 T3

Las siguientes Preparaciones se prepararon mediante el procedimiento que se ha descrito para la Preparación 46 o la Preparación 53, usando reactivos y condiciones apropiadas.

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|--|--|
| 75 | 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-metilbenzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 2,20 (s, 3H), 6,95 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,30 (s a, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,90 (s a, 1H) |
| 76 | 3-cloro-4-(3,4-diclorofenoxi)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ⁶ -DMSO): δ 7,02 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (s a, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,08 (s a, 1H), 8,10 (m, 1H) |
| 77 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-5-trifluorometoxifenoxi)benzamida | T _r de CLEM = 2,76 minutos EM m/z 364 [MH] ⁺ . |
| 78 | 4-(5-cloro-2-metoxifenoxi)-2,5-difluorobenzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,80 (s, 3H), 5,70 (s a, 1H), 6,50 (dd, 1H), 6,57 (s a, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H). |
| 79 | 4-(4-clorofenoxi)-3-yodo-benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ⁶ -DMSO): δ 7,00 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 7,42 (s a, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,89 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 8,41 (d, 1H). |
| 80 | 2,5-difluoro-4-(5-trifluorometil-2-metoxifenoxi)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,87 (s, 3H), 5,74 (s a, 1H), 6,48 (dd, 1H), 6,58 (s a, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H). |
| 81 | 2,5-difluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,80 (s, 3H), 5,71 (s a, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,56 (s a, 1H), 6,70 (ddd, 1H), 6,77 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H). |
| 82 | 4-(4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)-2,5-difluorobenzamida | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,80 (s, 3H), 6,85 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,60 - 7,75 (m, 3H). |
| 83 | 2,5-difluoro-4-(4-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,29 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 6,69-6,76 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,58-7,65 (m, 3H). |
| 84 | 4-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,5-difluorobenzamida | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 7,21 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,67 - 7,79 (m, 4H). |
| 85 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenoxi)benzamida | T _r de CLEM = 3,73 minutos EM m/z 348 [MH] ⁺ |
| 86 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-3,5-difluorobenzamida | RMN ¹ H (400 MHz; MeOD): δ 7,17 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,72 (d, 2H). |
| 87 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,5-difluorobenzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (m, 2H). |
| 88 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-etilbenzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 1,18 (t, 3H), 2,76 (c, 2H), 6,90 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,30 (s a, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,75 (d, 2H). |
| 89 | 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,75 (s, 3H), 6,30 (m, 1H), 6,95 (m, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,90 (m, 1H). |
| 90 | 4-(2-(piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 7,20 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 7,90-8,00 (m, 5H), 8,05 (m, 1H), 9,30 (m, 1H), 9,50 (m, 1H). |
| 91 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 5,85 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,65 (m, 1H). |
| 92 | 2-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-fluorobenzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 5,92 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,10 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,80 (m, 1H). |

(continuación)

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|---|--|
| 93 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-3-fluoro-2-metoxibenzamida | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 4,10 (m, 3H), 5,81 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,95 (m, 1H) |
| 94 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-metoxibenzamida | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -acetona): δ 4,00 (s, 3H), 6,73 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,38 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,12 (d, 1H). |

Las siguientes Preparaciones se prepararon mediante el procedimiento que se ha descrito para la Preparación 19, usando reactivos y condiciones apropiadas.

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|---|--|
| 95 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenoxi) benzonitrilo | T _r de CLEM = 3,78 minutos EM m/z 346 [MH] ⁺ |
| 96 | 4-(5-cloro-2-metoxifenoxi)-2,5-difluorobenzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,79 (s, 3H), 6,50 (dd, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H). |
| 97 | 4-(4-clorofenoxi)-3-yodobenzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 6,76 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,54 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H). |
| 98 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-5-(trifluorometil)fenoxi) benzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,86 (s, 3H), 6,48 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H). |
| 99 | 2,5-difluoro-4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,79 (s, 3H), 6,43 (dd, 1H), 6,72 (ddd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,38 (dd, 1H). |
| 100 | 4-(4,5-dicloro-2-metoxifenoxi)-2,5-difluorobenzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,85 (s, 3H), 6,51 (dd, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H). |
| 101 | 2,5-difluoro-4-(4-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-7-iloxi)benzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 3,30 (t, 2H), 4,66 (t, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 8,13 (dd, 1H). |
| 102 | 4-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi)-2,5-difluorobenzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 6,66 (dd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H). |
| 103 | 4-[4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-metoxibenzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,89 (s, 3H), 6,44 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,39 - 7,42 (m, 1H), 7,49 (d, 1H). |
| 104 | 2,5-difluoro-4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenoxi) benzonitrilo | T _r de CLEM = 3,73 minutos EM m/z 330 [MH] ⁺ |
| 105 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-metoxibenzonitrilo | T _r de CLEM = 1,76 minutos EM m/z 290 [MH] ⁺ . RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,79 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,36 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 3H), 7,42 (d, 1H). |
| 106 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-3,5-difluorobenzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 7,00-7,08 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,47 (d, 1H). |
| 107 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2,5-difluorobenzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 7,45 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,25 (m, 1H). |
| 108 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-etilbenzonitrilo | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 1,20 (m, 3H), 2,80 (c, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (m, 2H). |

(continuación)

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|--|---|
| 109 | 4-(2-(piridazin-4-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)benzoniitrilo | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 7,20 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 9,20 (m, 1H), 9,50 (m, 1H). |
| 110 | 4-(4-cloro-2-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)benzoniitrilo | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,70 (s, 3H), 6,20 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,75 (m, 2H). |
| 111 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-(trifluorometil)benzoniitrilo | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,17 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,81 (m, 1H) |
| 112 | 2-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-5-fluorobenzoniitrilo. | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 7,08 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m, 2H) |
| 113 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-3-fluoro-2-metoxibenzoniitrilo | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 4,18 (m, 3H), 6,68 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,51 (m, 1H) |
| 114 | 4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-metoxibenzoniitrilo | T _r de CLEM = 3,64 minutos EM m/z 350 [MNa] ⁺ |

Las siguientes Preparaciones se prepararon mediante el procedimiento que se ha descrito para la Preparación 17, usando reactivos y condiciones apropiadas.

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|--|--|
| 115 | 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-metoxibenzaldehído | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,90 (s, 3H), 7,05 - 7,12 (m, 2H), 7,32 (s a, 1H), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 9,97 (s, 1H). |
| 116 | 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-5-fluoro-2-metoxibenzaldehído | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,85 (s, 3H), 7,03-7,05 (d, 1H), 7,31-7,34 (d-d, 1H), 7,56-7,57 (d, 1H), 7,64-7,74 (m, 2H), 10,04 (d, 1H). |
| 117 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-5-fluoro-2-metoxibenzaldehído | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 3,76 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,48-6,50 (d, 1H), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,14-7,7,16 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,53-7,56 (d, 1H), 10,21 (d, 1H). |
| 118 | 2-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-5-formilbenzoniitrilo | RMN ¹ H (400 MHz; (CDCl ₃): δ 6,96-6,99 (d, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,62-7,64 (d, 1H), 8,04-8,06 (m, 1H), 8,24 (m, 1H), 9,97 (d, 1H). |
| 119 | 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-5-formilbenzoniitrilo | RMN ¹ H (400 MHz; (CDCl ₃): δ 3,77 (s, 3H), 6,75-6,77 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,93-7,96 (m, 1H), 8,17-8,18 (d, 1H), 9,92 (d, 1H). |
| 120 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-fluorobenzaldehído | RMN ¹ H (400 MHz; (CDCl ₃): δ 3,80 (s,3H), 6,57-6,60 (dd,1H), 6,75-6,78 (m,1H), 6,99-7,09 (m,3H), 7,80-7,84 (dd,1H), 10,23 (d,1H) |
| 121 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-3-fluorobenzaldehído | RMN ¹ H (400 MHz; (CDCl ₃): δ 3,80 (s, 3H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,97-7,06 (m, 3H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 1H), 9,89 (d, 1H). |

Las siguientes Preparaciones se prepararon mediante el procedimiento que se ha descrito para la Preparación 1, usando reactivos y condiciones apropiadas.

5

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|---|-------|
| 122 | 3-bromo-4-(4-clorofenoxi)benzoato de metilo | - |

(continuación)

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|--|--|
| 123 | 3-cloro-4-(4-fluorofenoxi)benzoato de metilo | - |
| 124 | 4-(3,4-diclorofenoxi)-2-fluorobenzoato de metilo | - |
| 125 | 4-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoato de metilo | T _r de CLEM = 3,21 minutos EM m/z 313 [MH] ⁺ , 311 [M-H] ⁻ . |
| 126 | 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-fluorobenzoato de metilo | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,95 (s, 3 H) 7,08 - 7,13 (m, 2 H) 7,36 (d, 1 H) 7,49 (d, 1 H) 7,84 - 7,88 (m, 1 H) 7,88 - 7,92 (m, 1 H). |
| 127 | 2-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzoato de metilo | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,94 (s, 3 H) 6,91 (d, 1 H) 7,07 (d, 1 H) 7,17 (d, 1 H) 7,41 (d, 1 H) 7,53 (d, 1 H) 7,91 (d, 1 H). |
| 128 | 3-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzoato de metilo | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 3,94 (s, 3 H) 7,00 (d, 1 H) 7,09 (d, 1 H) 7,35 (d, 1 H) 7,50 (d, 1 H) 7,95 (d, 1 H) 8,19 (d, 1 H). |
| 129 | 4-(2-etil-4-fluorofenoxi)benzoato de metilo | T _r de CLEM = 3,29 minutos EM m/z 275 [MH] ⁺ |
| 130 | 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2,5-difluorobenzoato de metilo | RMN ¹ H (d ₆ -DMSO 400 MHz): δ 3,76 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 6,68 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H). |
| 131 | 5-cloro-4-[4-cloro-2-(difluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoato de etilo | RMN ¹ H (400 MHz; d ₆ -DMSO): δ 1,28 (t, 3H), 4,28 (c, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,08-7,25-7,42 (t, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 8,00 (d, 1H). |

Las siguientes Preparaciones se prepararon mediante el procedimiento que se ha descrito para la Preparación 2 o 8, usando reactivos y condiciones apropiadas.

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|--|---|
| 132 | Ácido 4-(2-etil-4-fluorofenoxi)-2-fluorobenzoico | T _r de CLEM = 3,28 minutos EM m/z 277 [M-H] ⁻ |
| 133 | Ácido 4-(2-etil-4-fluorofenoxi)-3-fluorobenzoico | RMN ¹ H (400 MHz; d ⁶ -DMSO): δ 1,10 (m, 3H), 2,53 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 13,10 (s a, 1H) |
| 134 | Ácido 4-(3,4-diclorofenoxi)-2,5-difluorobenzoico | T _r de CLEM = 3,14 minutos EM m/z 317 [M-H] ⁻ |
| 135 | Ácido 3-bromo-4-(4-clorofenoxi)benzoico | - |
| 136 | Ácido 3-cloro-4-(4-fluorofenoxi)benzoico | - |
| 137 | Ácido 4-(3,4-diclorofenoxi)-2-fluorobenzoico | RMN ¹ H (400 MHz; CD ₃ OD): δ 6,80-6,89 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,56-7,60 (m, 1H), 7,92-7,99 (m, 1H). |

(continuación)

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|---|--|
| 138 | Ácido 4-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]benzoico | T _r de CLEM = 2,53 minutos EM m/z 297 [M-H] ⁻ . |
| 139 | Ácido 4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-3-fluorobenzoico | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,39 (d, 1 H) 7,51 (d, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 2 H). |
| 140 | Ácido 2-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzoico | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 6,94 (d, 1 H) 7,10 (d, 1 H) 7,20 (d, 1 H) 7,43 (d, 1 H) 7,56 (d, 1 H) 8,09 (d, 1 H). |
| 141 | Ácido 3-cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]benzoico | RMN ¹ H (400 MHz; CDCl ₃): δ 7,02 (d, 1 H) 7,13 (d, 1 H) 7,39 (d, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 8,01 (d, 1 H) 8,26 (d, 1 H). |
| 142 | Ácido 4-(3,4-diclorofenoxi)-3-fluorobenzoico | RMN ¹ H (d ₆ -DMSO): δ 7,15 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,5 (m, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,80-7,89 (m, 2H), 13,3 (s a, 1H). |
| 143 | Ácido 4-(4-yodofenoxi)benzoico | RMN ¹ H (d ₆ -DMSO): δ 6,92 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,96 (m, 2H). |
| 144 | Ácido 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2,5-difluorobenzoico | RMN ¹ H (400 MHz, d ₆ -DMSO): δ 3,77 (s, 3H), 6,64 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 13,31 - 13,37 (s a, 1H) |
| 145 | Ácido 4-(2-etil-4-fluorofenoxi)benzoico | RMN ¹ H (d ₆ -DMSO): δ 1,05 (t, 3H), 2,50 (c, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,90 (m, 2H). |

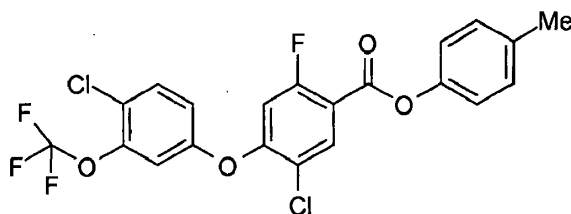
La siguiente Preparación se preparó mediante el procedimiento que se ha descrito para la Preparación 28, usando reactivos y condiciones apropiadas.

| Prep. | Nombre | Datos |
|-------|---|---|
| 146 | Ácido 4-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-2-metoxibenzoico | RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ 3,79 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,46 (dd, J = 8,79, 2,34 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,34 Hz, 1H), 6,95 - 7,05 (m, 3H), 8,07 (d, J = 8,79 Hz, 1H) |

5

Preparación 147

5-Cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo

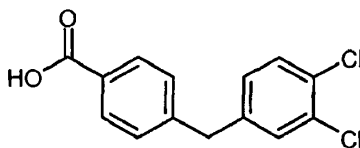


10 Preparado de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para la Preparación 11 usando 4-cloro-3-

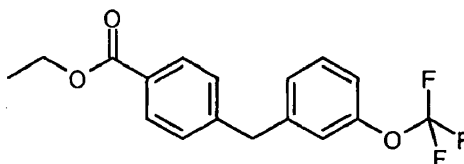
trifluorometoxifenol y 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de 4-metilfenilo (Preparación 10).

T_r de CLEM = 1,75 minutos. No se detectó la masa del ión.

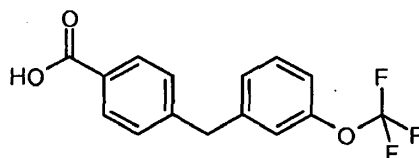
RMN ¹H (d₆-DMSO): δ 2,30 (s, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 4H), 7,50 (m, 1H), 7,78 (m, 1 H), 8,25 (m, 1H).

Preparación 148Ácido 4-(3,4-diclorobencil)benzoico

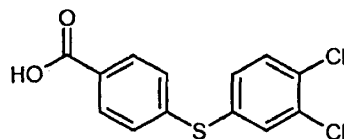
- 5 A una solución de 4-(3,4-diclorobencil)benzoato de etilo (Preparación 170, 240 mg, 0,78 mmol) en THF/MeOH/agua (4:3:2, 7,2 ml) se le añadió hidróxido de litio (65 mg, 1,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se acidificó con una solución 1 M de ácido clorhídrico. El producto en bruto se extrajo con cloroformo/metanol, el extracto se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (160 mg, 73%)
- 10 T_r de CLEM = 3,05 minutos, EM m/z 279 [M-H]⁻
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 4,03 (s, 2H), 7,25 (d, 1 H), 7,37 (d, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,87 (d, 2H), 12,84 (s a, 1 H).

Preparación 1494-[3-(Trifluorometoxi)bencil]benzoato de etilo

- 15 Una mezcla de cinc (807 mg, 12,3 mmol) y cloruro de litio (523 mg, 12,3 mmol) en una atmósfera de argón se calentó durante 10 minutos usando una pistola de aire caliente, se dejó enfriar y después se añadió THF anhidro (50 ml). El cinc se activó por tratamiento con 1,2-dibromoetano (39 mg, 0,21 mmol) y TMSCl (4,3 mg, 0,04 mmol). A la mezcla resultante a 25 °C se le añadió 4-(bromometil)benzoato de etilo (1,0 g, 4,15 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 3-(trifluorometoxi)bromobenceno (694 mg, 2,88 mmol) seguido de dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladio (II) [PEPPSITM-SiPr] (28 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y el producto en bruto se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 de hexano:acetato de etilo, para dar el compuesto del título (950 mg, 71%).
- 20 T_r de CLEM = 3,98 minutos, EM m/z 325 [MH]⁺
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (t, 3H), 4,03 (s, 2H), 4,33-4,38 (m, 2H), 7,01 (s, 1 H), 7,07 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,97 (d, 2H).

Preparación 150Ácido 4-[3-(trifluorometoxi)bencil]benzoico

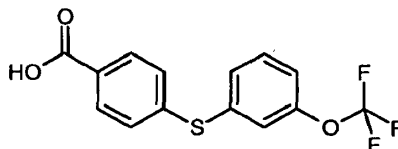
- 30 A una solución de 4-[3-(trifluorometoxi)bencil]benzoato de etilo (Preparación 149, 950 mg, 2,93 mmol) en THF/MeOH/agua (4:3:2, 27 ml) se le añadió hidróxido de litio (246 mg, 5,86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y se acidificó con una solución 1 M de ácido clorhídrico. El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (600 mg, 69%).
- 35 T_r de CLEM = 3,51 minutos, EM m/z 297 [MH]⁺
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 4,08 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,43 (t, 1 H), 7,88 (d, 2H), 12,83 (s a, 1 H).

Preparación 151Ácido 4-[(3,4-diclorofenil)sulfanil]benzoico

5 A una solución agitada de 4-fluorobenzoato de metilo (2,0 g, 11,9 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se le añadieron 3,4-diclorotiofenol (1,29 g, 11,8 mmol) y carbonato de cesio (3,9 g, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío, para dar el compuesto del título (500 mg, 14%) que se usó sin purificación adicional.

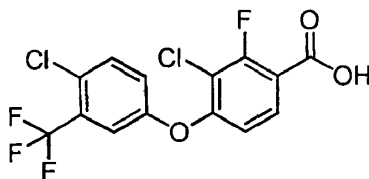
10 T_r de CLEM = 3,08 minutos, EM m/z 297 [M-H]⁻

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,33-7,40 (m, 3H), 7,68-7,73 (m, 2H), 7,89-7,92 (d, 2H), 13,05 (s a, 1 H).

Preparación 152Ácido 4-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil]benzoico

15 A una solución agitada de 4-fluorobenzoato de metilo (500 mg, 3,24 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se le añadieron 3-trifluorometoxitiofenol (565 mg, 2,91 mmol) y carbonato de cesio (1,38 g, 4,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas, después se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos se combinaron, se lavaron con agua (3 x 30 ml) y salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo (0-20%), para dar el compuesto del título (300 mg, 35%).

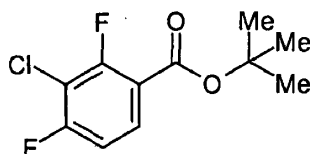
20 T_r de CLEM = 3,74 minutos, EM m/z 315 [MH]⁺

Preparación 153Ácido 3-cloro-4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-fluorobenzoico

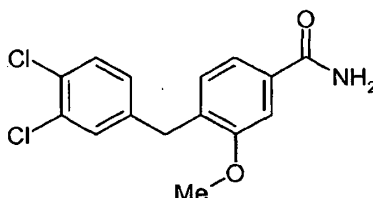
25 Se añadieron 3-cloro-2,4-difluorobenzoato de *tert*-butilo (Preparación 154, 0,249 g, 1,00 mmol), 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (0,196 g, 1,00 mmol) y carbonato potásico (210 mg, 1,5 mmol) a dimetilsulfóxido (6 ml), se agitaron a temperatura ambiente durante 4 horas, y después durante 18 horas más a 70 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con éter etílico. La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se retiró al vacío, dejando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en hexanos. Las fracciones deseadas se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,5 mmol) y se agitó durante 18 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con diclorometano. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (140 mg).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 7,00 (dd, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,79-7,89 (m, 2H), 13,52 (s, 1H).

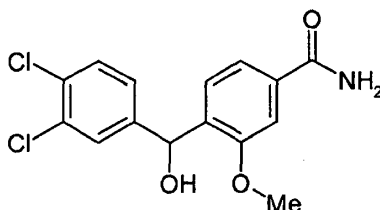
35 T_r de CLEM = 1,43 minutos EM m/z 368 [M-H]⁻

Preparación 1543-Cloro-2,4-difluorobenzoato de *tert*-butilo

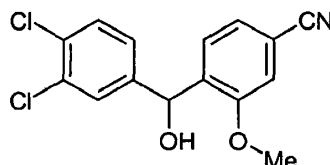
- 5 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,64 g, 7,50 mmol) a una solución a 10 °C de ácido 3-cloro-2,4-difluorobenzoico (0,963 g, 5,00 mmol), trietilamina (2,09 ml, 15,0 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,220 g, 1,80 mmol) en diclorometano (9,3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos al 0-20% con respecto a acetato de etilo, para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,554 g).
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): δ 1,59 (s, 9H), 7,01 (m, 1H), 7,81 (m, 1H).
T_r de CLEM = 1,34 minutos EM m/z 249 [MH]⁺

Preparación 1554-(3,4-diclorobencil)-3-metoxibenzamida

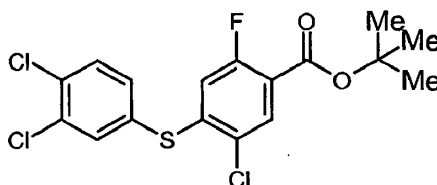
- 15 A una solución de 4-((3,4-diclorofenil)(hidroxi)metil)-3-metoxibenzamida (Preparación 156, 142 mg, 0,435 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió TFA (0,065 ml, 0,870 mmol) seguido de trietilsilano (0,083 ml, 0,522 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió más cantidad de TFA (0,065 ml, 0,870 mmol) y trietilsilano (0,083 ml, 0,522 mmol) y la reacción se agitó durante 24 horas más. La reacción se repartió entre NH₄Cl ac. saturado (20 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases se separaron y la fracción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml).
- 20 Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío, para dar un sólido de color blanco (165 mg, 100%). El material se usó en bruto en la siguiente reacción sin purificación adicional.
T_r de CLEM = 3,05 minutos, EM m/z 310 [MH]⁺
- 25 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 7,00 (m, 1 H), 7,19 (m, 2H), 7,45 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,80 (m, 2H)

Preparación 1564-((3,4-diclorofenil)(hidroxi)metil)-3-metoxibenzamida

- 30 A una solución de 4-((3,4-diclorofenil)(hidroxi)metil)-3-metoxibenzonitrilo (165 mg, 0,535 mmol) en DMSO (3 ml) se le añadió K₂CO₃ (222 mg, 1,60 mmol) seguido de H₂O₂ al 30% (1210 mg, 10,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, el producto se purificó sin tratamiento mediante inyección directa en una columna de fase inversa (Biotage C18-sílice 12 g) eluyendo con 100:0:0,1 de H₂O:MeCN:HCO₂H, a 0:100:0,1. El compuesto del título se recogió en forma de un sólido de color blanco (142 mg, 81%).
T_r de CLEM = 2,67 minutos EM m/z 326 [MH]⁺
- 35 RMN ¹H (400 MHz, d₆-DMSO): δ 3,80 (s, 3H), 5,98 (m, 1 H), 6,01 (m, 1 H), 7,00 (m, 1 H), 7,15 (s a, 1H), 7,28 (m, 1 H), 7,55 (m, 2H), 7,80 (m, 1 H), 7,83 (s a, 1 H), 8,02 (m, 1 H).

Preparación 1574-((3,4-diclorofenil)(hidroxi)metil)-3-metoxibenzonitrilo

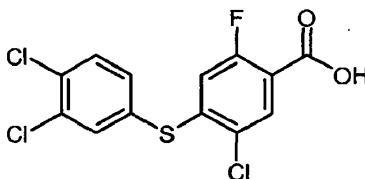
5 A una solución de 4-bromo-3-metoxibenzonitrilo (606 mg, 2,86 mmol) en THF seco (10 ml) se le añadió lentamente cloruro de *iso*-propilmagnesio (2 M en éter dietílico, 1,54 ml, 3,09 mmol) mediante una microjeringa. A la mezcla de reacción se le añadió 3,4-diclorobenzaldehído (270 mg, 1,54 mmol) en THF seco (1 ml) mediante una jeringa. Después de 1 hora a temperatura ambiente, se añadió NH₄Cl acuoso saturado (20 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío y se llevaron a la siguiente etapa en bruto.

10 Preparación 1585-Cloro-4-(3,4-diclorofeniltio)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

15 Se añadió 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de *terc*-butilo (Preparación 160, 416 mg, 1,68 mmol) a una mezcla de carbonato potásico (694 mg, 5,02 mmol), 3,4-diclorotiofenol (300 mg, 1,77 mmol) en DMSO (16,7 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaOH acuoso 0,5 N (20 ml) y EtOAc (30 ml) y la mezcla se repartió. La fracción acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 10 ml), los productos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron, dando un sólido de color amarillo. La elución por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 9:1 de DCM:heptanos dio como resultado el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (571 mg, 83%).

20 T_r de CLEM = 4,54 minutos, sin masa de ión.

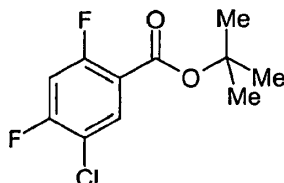
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,57 (s, 9H), 6,51 (d, 1 H), 7,35 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,62 (d, 1H), 7,84 (d, 1 H).

Preparación 159Ácido 5-cloro-4-(3,4-diclorofeniltio)-2-fluorobenzoico

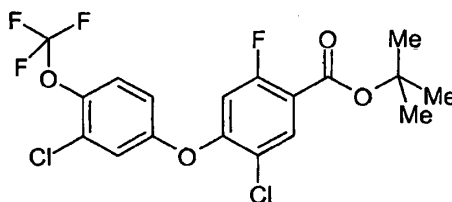
25 Se añadió ácido trifluoroacético (1,04 ml, 14 mmol) a una mezcla de 5-cloro-4-(3,4-diclorofeniltio)-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (571 mg, 1,40 mmol) en DCM (10 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró a sequedad, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (492 mg, 100%). Sin purificación adicional.

30 T_r de CLEM = 3,13 minutos, 351 [MH]⁺

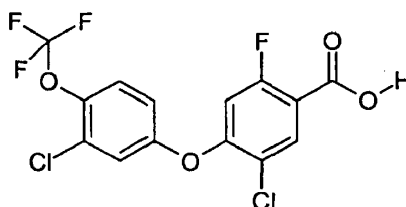
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,49 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 8,00 (d, 1 H).

Preparación 1605-Cloro-2,4-difluorobenzoato de *terc*-butilo

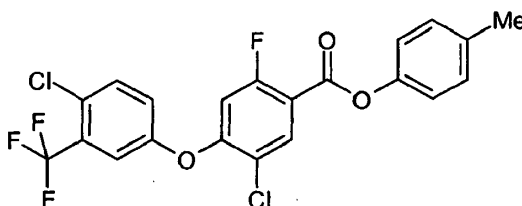
- 5 Se disolvieron ácido 5-cloro-2,4-difluorobenzoico (190 g, 0,986 mol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (12,05 g, 0,0986 mol) en *terc*-butanol (1 l). Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (445 g, 2,039 mol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. El disolvente se concentró al vacío y el producto en bruto se recogió en acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó posteriormente con una solución de ácido clorhídrico (1 M, 300 ml), salmuera acuosa (2 x 150 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato ácido sódico. La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, para dar compuesto del título en forma de un aceite de color naranja oscuro (243 g, 99%).
- 10 RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 1,61 (s, 9H), 6,97 (dd, 1 H), 7,96 (dd, 1 H)
T_r de CL = 7,032 minutos.

Preparación 1615-Cloro-4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo

- 15 Se disolvieron 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenol (22,6 g, 0,106 mol) y 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de *terc*-butilo (Preparación 51, 26,4 g, 0,106 mol) en dimetilsulfóxido (105 ml). Después, a la mezcla se le añadió en porciones carbonato potásico (29,4 g, 0,213 mol), que se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se añadió por goteo en agua enfriada con hielo (500 ml) y se agitó vigorosamente durante 4 horas. El sólido resultante se recogió por filtración y después se recogió en isopropanol (75 ml) y agua (15 ml). La reacción se calentó a 55 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino-blanco (35,3 g, 75%).
- 20 RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 1,62 (s, 9H), 6,72 (d, 1 H), 6,97 (dd, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 7,35-7,38 (m, 1 H), 8,02 (d, 1 H)
- 25 T_r de CL = 8,637 minutos.

Preparación 162Ácido 5-cloro-4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoico

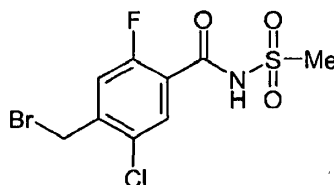
- 30 Se disolvió 5-cloro-4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoato de *terc*-butilo (Preparación 161, 41,88 g, 0,0868 mol) en diclorometano (75 ml), después se añadió ácido trifluoroacético (21,2 ml, 0,285 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas. Se añadió de nuevo ácido trifluoroacético (1,2 ml, 0,017 mol) y la reacción se dejó en agitación durante 4 horas. Se observó un sólido en el matraz, por lo que se recogió por filtración. El filtrado se concentró al vacío y al producto en bruto se le añadió diclorometano (5 ml), que se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió por filtración y se puso aparte. Los extractos se combinaron y el compuesto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (29,6 g, 81%).
- 35 RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 6,72 (d, 1 H), 7,04 (dd, 1 H), 7,23-7,25 (m, 1 H), 7,40-7,43 (m, 1 H), 8,19 (d, 1H)
T_r de CL = 6,782 minutos.

Preparación 1635-Cloro-4-[4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi]-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo

5 A una solución de 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de 4-metilfenilo (Preparación 10, 39,0 g, 137,97 mmol) y 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (27,12 g, 137,97 mmol) en DMSO (197 ml) se le añadió en porciones carbonato potásico (47,67 g, 344,92 mmol) manteniendo la temperatura interna a 15-25 °C con una camisa de agua fría. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se cargó agua fría la suspensión resultante se agitó durante 20 minutos. La mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (56,4 g, 90%).

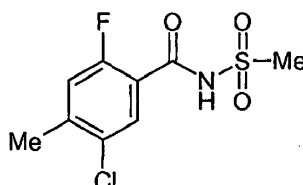
10 T_r de HPLC = 8,446 minutos

RMN ^1H (400 MHz; CDCl_3): δ 2,39 (s, 3H), 6,72 (d, 1 H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,11 (s, 2H), 7,44 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H)

Preparación 1644-(Bromometil)-5-cloro-2-fluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

15 A una suspensión de 5-cloro-2-fluoro-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 165, 118 g, 0,45 mol) en 1,2-dicloroetano (1,25 l) se le añadieron N-bromosuccinimida (91 g, 0,51 mol) y peróxido de benzóilo (5 g, 20 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, se añadió N-bromosuccinimida (30 g, 0,17 mol) y la solución se calentó 24 horas más. Se añadió una porción adicional de N-bromosuccinimida (20 g, 0,11 mol) y la solución se calentó durante 3 horas, después se enfrió y se lavó con agua (1 l) que contenía una solución acuosa de tiosulfato sódico (200 ml, 0,5 M). La fase orgánica se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, produciendo un sólido en bruto. A una solución de este sólido en bruto en EtOAc (1 l) se le añadieron diisopropiletilamina (130 ml, 0,75 mol) y fosfito de dietilo (27,6 g, 0,2 mol) y la mezcla se agitó durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno, después se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 l, 2 M), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó, produciendo un sólido de color oscuro. La trituración con éter dietílico (200 ml) dio la primera extracción del compuesto del título en forma de un sólido de 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), para dar la segunda extracción del compuesto del título (30 g):

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,41 (s, 3H), 4,54 (s, 2H), 7,38 (d, 1 H), 8,14 (d, 1H), 8,78 (a, 1 H).

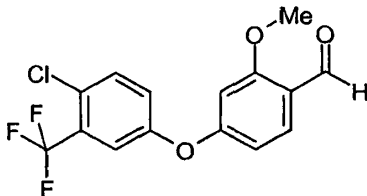
Preparación 1655-Cloro-2-fluoro-4-metil-N-(metilsulfonyl)benzamida

35 Al ácido 5-cloro-2-fluoro-4-metilbenzoico (200 g, 1,06 mol) en DCM (1,4 l) se le añadieron metanosulfonamida (152 g, 1,6 mol), 4-(dimetilamino)piridina (183 g 1,6 mol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (306 g, 1,6 mol). La mezcla de reacción se calentó espontáneamente a 30 °C durante 30 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en 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 sódico y se concentró al vacío, produciendo un sólido de color castaño, que se recrystalizó en EtOAc caliente (0,9 l) mediante la adición de n-heptano (100 ml) y refrigeración, para dar el compuesto del título (118 g, 45%).

RMN ^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 (a, 1 H).

Preparación 166

4-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenoxi)-2-metoxibenzaldehído

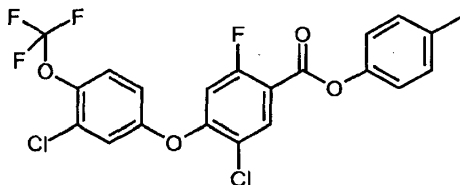


5 Se preparó una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)fenol (0,383 g, 1,95 mmol) y 4-fluoro-2-metoxibenzaldehído (0,300 g, 1,95 mmol) en DMSO (5 ml). Se añadió carbonato potásico (0,538 g, 3,90 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con agua (3 x 60 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el filtrado se concentró al vacío, para dar el producto del título en forma de un sólido de color crema (0,479 g, 74%).

10 T_r de CLEM = 3,62 minutos EM m/z 331 [MH]⁺
 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 3,85 (s, 3H), 6,45 (d, 1 H), 6,55 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 7,35 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,80 (d, 1 H), 10,30 (s, 1H).

Preparación 167

5-Cloro-4-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi]-2-fluorobenzoato de 4-metilfenilo

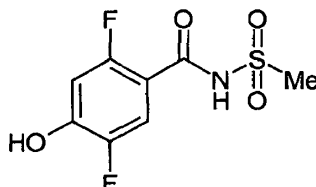


15 Se añadió 5-cloro-2,4-difluorobenzoato de 4-metilfenilo (Preparación 10, 133 mg, 0,47 mmol) a una mezcla de carbonato potásico (84 mg, 0,61 mmol), 3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenol (100 mg, 0,47 mmol) en dimetilsulfóxido (1,0 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó mediante la adición de agua (2,0 ml) y acetato de etilo (3,0 ml) y la mezcla se repartió. La fracción acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3,0 ml), los productos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, dando un sólido de color blanco. La purificación se realizó por cromatografía en columna sobre sílice, eluyendo con acetato de etilo:heptanos (3:97), para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (106 mg, 47%).

20 T_r de CLEM = 6,15 minutos, sin masa de ión.
 25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,37 (s, 3H), 6,75 (d, 1 H), 7,01 (dd, 1 H), 7,00 (d, 2H), 7,23-7,21 (m, 3H), 7,38 (d, 1 H), 8,42 (d, 1 H)
 RMN ^{19}F (400 MHz, CDCl_3): δ -58,1, -104,9

Preparación 168

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



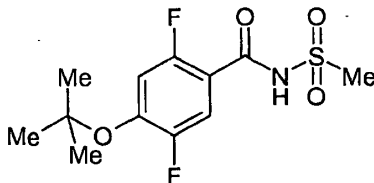
30 Se añadió una solución de ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 30 ml) a la 4-*tert*-butoxi-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 35, 1,76 g, 5,73 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente de forma repetida con DCM, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,49 g, 100%).

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

T_r de CLEM = 0,72 minutos. EM m/z 250 [M-H]⁻, 252 [MH]⁺

Preparación 169

4-*tert*-butoxi-2,5-difluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida

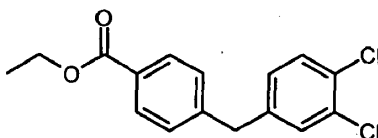


- 5 Se añadió *tert*-butoxido potásico (1,46 g, 13,0 mmol) a una solución de 2,4,5-trifluoro-N-(metilsulfonyl)benzamida (Preparación 7, 1,5 g, 5,924 mmol) en DMSO (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se añadió más cantidad de *tert*-butoxido potásico (140 mg, 1,3 mmol) y se agitó durante 18 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y una solución acuosa al 10% de ácido cítrico. El pH de la fase de agua era ácido. La fase orgánica se lavó con más cantidad de ácido cítrico acuoso al 10% y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color crema (1,76 g, 100%).

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): 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 (a, 1 H).

Preparación 170

4-(3,4-Diclorobencil)benzoato de etilo



- 15 Una mezcla de cinc (404 mg, 6,17 mmol) y cloruro de litio (261 mg, 6,17 mmol) en una atmósfera de argón se calentó durante 15 minutos usando una pistola de aire caliente, se dejó enfriar y después se añadió THF anhidro (20 ml). El cinc se activó por tratamiento con 1,2-dibromoetano (19 mg, 0,10 mmol) y TMSCl (2,2 mg, 0,02 mmol). A la mezcla resultante a 25 °C se le añadió 4-(bromometil)benzoato de etilo (500 mg, 2,06 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución de 3,4-dicloro-yodobenceno (392 mg, 1,44 mmol) en THF anhidro (5 ml) seguido de dicloruro de (1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazoliden)(3-cloropiridil)paladio (II) [PEPPSI™-SiPr] (14 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y el producto en bruto se extrajo con éter. El extracto de éter se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 7:3 de hexano:acetato de etilo, para dar el compuesto del título (240 mg, 38%).

T_r de CLEM = 4,12 minutos, EM m/z 309 [MH]⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,37 (t, 3H), 3,97 (s, 2H), 4,33-4,38 (m, 2H), 6,99 (d, 1 H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,34 (d, 1 H), 7,97 (d, 2H).

- 30 La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para bloquear el canal Nav1.7 (o SCN9A) se midió usando los ensayos que se describen a continuación.

Construcción y mantenimiento de la línea celular

- 35 Se transfectaron células de riñón humano embrionario (HEK) con una construcción de hSCN9A usando el reactivo lipofectamina (Invitrogen), usando técnicas convencionales. Las células que expresaban las construcciones hSCN9A de manera estable se identificaron por su resistencia a G-418 (400 µg/ml). Se cribaron los clones para su expresión usando la técnica de pinzamiento de voltaje de células completas.

Cultivo celular

- 40 Las células HEK transfectadas de manera estable con hSCN9A se mantuvieron en medio DMEM complementado con de suero bovino fetal al 10 % inactivado por calor y 400 µg/ml de G-418 en un incubador a 37 °C con una atmósfera humidificada de CO₂ al 10 %. Para la EAR, las células se recogieron de los matraces por tripsinización y se sembraron en una placa de múltiples pocillos apropiada (típicamente de 96 o 384 pocillos/placa) de tal manera que se alcanzara la confluencia 24 horas después de la siembra. Para los estudios electrofisiológicos, las células se retiraron del matraz de cultivo mediante una tripsinización breve y se sembraron a baja densidad sobre cubreobjetos de vidrio. Las células se usaron típicamente para los experimentos electrofisiológicos dentro de las 24 a 72 horas posteriores a la siembra.

- 45 *Registro electrofisiológico*

Los cubreobjetos que contenían las células HEK que expresaban hSCN9A se colocaron en un baño en la plataforma de un microscopio invertido y se les perfundió (aproximadamente 1 ml/minuto) con una 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. Se rellenaron las pipetas 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 tuvo una resistencia de 1 a 2 megaohmios. La osmolaridad de las soluciones extracelulares e intracelulares fue de 300 mOsm/kg y 295 mOsm/kg, respectivamente. Todos los registros se hicieron a temperatura ambiente (22-24 °C) usando amplificadores AXOPATCH 200B y el programa PCLAMP (Axon Instruments, Burlingame, CA).

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

Las células HEK transfectadas de manera estable con hSCN9A se observaron bajo óptica de contraste de Hoffman y se colocaron delante de una serie de tuberías de flujo de que emitían bien soluciones extracelulares control o que contenían el compuesto. Todos los compuestos se disolvieron en dimetil sulfoxido para hacer soluciones madre 10 mM, que después se diluyeron en solución extracelular para conseguir las concentraciones finales deseadas. Se descubrió que la concentración final de dimetil sulfoxido (<0,3 % de dimetil sulfoxido) no tenía un efecto significativo en las corrientes de sodio de hSCN9A. La dependencia del voltaje de inactivación se determinó aplicando una serie de prepulsos despolarizantes (8 seg de longitud en aumentos de 10 mV) desde un potencial de mantenimiento negativo. El voltaje se acercó después inmediatamente a 0 mV para evaluar la magnitud de la corriente de sodio. Las corrientes provocadas a 0 mV se representaron gráficamente como una función del potencial de prepulso para permitir la estimación del voltaje al que se inactivaron el 50 % de los canales (punto medio de inactivación o V_{1/2}). Se ensayó la capacidad de los compuestos para inhibir los canales de sodio hSCN9A activando el canal con un paso de voltaje de 20 mseg a 0 mV seguido de un segundo prepulso de condicionamiento para el V_{1/2} determinado empíricamente. Se determinó el efecto de los compuestos (% de inhibición) mediante las diferencias en la amplitud de la corriente antes y después de la aplicación de los compuestos de ensayo. Para comparar fácilmente, los valores "estimados de CI-50" (EC₁₅₀) se calcularon a partir de los datos de un solo punto de electrofisiología mediante la siguiente ecuación, (concentración ensayada, μM) X (100-% de inhibición/% de inhibición). Los valores de inhibición <20 % y >80 % se excluyeron de los cálculos. Los ensayos electrofisiológicos se realizaron con el equipo PatchXpress 7000 y su programa asociado (Molecular Devices Corp). Todos los tampones y soluciones de ensayo fueron idénticos a los que se usan en los experimentos convencionales de pinzamiento de voltaje de células completas anteriormente descritos. Las células hSCN9A crecieron como anteriormente hasta el 50 % - 80 % de confluencia y se recogieron mediante tripsinización. Las células tripsinizadas se lavaron y resuspendieron en tampón extracelular a una concentración de 1 x 10⁶ células/ml. La instalación de manejo de líquidos a bordo de la PatchXpress se usó para dispensar las células y aplicar los compuestos de ensayo. La determinación del punto medio de voltaje de inactivación fue como se describe para los registros de células enteras convencionales. Las células sometieron después a un pinzamiento de voltaje a la V_{1/2} determinada empíricamente y la corriente se activó mediante un paso de voltaje de 20 mseg a 0 mV.

Los ensayos electrofisiológicos también se realizaron utilizando las plataformas electrofisiológicas automatizadas Ionworks Quattro (Molecular Devices Corp). Las soluciones intracelulares y extracelulares fueron como se describió anteriormente con los siguientes cambios, se añadió anfotericina a 100 μg/ml a una solución intracelular para perforar la membrana y permitir el acceso eléctrico a las células. Las células hSCN9A crecieron y se recogieron como para el PatchXpress y las células se resuspendieron en solución extracelular a una concentración de 3-4 x 10⁶ células/ml. La instalación de manejo de líquidos a bordo de la instalación Ionwork Quattro se usó para dispensar las células y aplicar los compuestos de ensayo. Después se aplicó un protocolo de voltaje que comprendía un paso de voltaje para inactivar completamente los canales de sodio, seguido de un periodo breve hiperpolarizado de recuperación desde la inactivación para permitir la recuperación parcial de la inactivación para los canales de sodio desbloqueados, seguido de un ensayo de paso de voltaje despolarizado para evaluar la magnitud de la inhibición por el compuesto de ensayo. El efecto del compuesto se determinó basándose en la diferencia de amplitud de la corriente entre el escaneo antes de la adición del compuesto y después de la adición del compuesto.

Los compuestos de los Ejemplos se ensayaron en los ensayos anteriormente descritos y se descubrió que tenían los valores de EC₁₅₀ (μM) de Nav1.7 especificados en la tabla dada a continuación. Todos los datos se derivan del ensayo PatchXpress a menos que se establezca explícitamente lo contrario.

55

ES 2 532 357 T3

| Ej. | ECI ₅₀ | Ej. | ECI ₅₀ | Ej. | ECI ₅₀ | Ej. | ECI ₅₀ | Ej. | ECI ₅₀ |
|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|
| 1 | 0,81 | 67 | 5,0 | 133 | >3 | 199 | 7,6 | 265 | 4,8 |
| 2 | 0,064 | 68 | 10 | 134 | >3 | 200 | 8,1 | 266 | 0,27 |
| 3 | 1,7 | 69 | 6,2 | 135 | >3 | 201 | 20 | 267 | NE |
| 4 | 0,25 | 70 | 2,8 | 136 | NE | 202 | 6,9 | 268 | 5,3 |
| 5 | 0,20 | 71 | NE | 137 | 3,0 | 203 | 25 | 269 | 1,7 |
| 6 | 0,49 | 72 | >1 | 138 | 6,6 | 204 | 21 | 270 | 3,7 |
| 7 | 0,025 | 73 | 0,71 | 139 | NE | 205 | 15 | 271 | 323 (IW) |
| 8 | 0,035 | 74 | >1 | 140 | NE | 206 | 18 | 272 | 0,71 |
| 9 | 0,047 | 75 | 0,45 | 141 | 2,5 | 207 | 13,7 (IW) | 273 | 44,8 (IW) |
| 10 | 0,97 | 76 | 0,85 | 142 | >3 | 208 | 18,7 (IW) | 274 | 277 (IW) |
| 11 | 0,43 | 77 | 0,53 | 143 | 4,7 | 209 | 28,2 (IW) | 275 | 116 (IW) |
| 12 | 10 | 78 | 4,2 | 144 | 2,3 | 210 | 288 (IW) | 276 | NE |
| 13 | 2,5 | 79 | 4,1 | 145 | 1,2 | 211 | 67 (IW) | 277 | 5,6 |
| 14 | 0,85 | 80 | >3 | 146 | >3 | 212 | NE | 278 | 6,6 |
| 15 | 0,93 | 81 | 0,23 | 147 | >3 | 213 | >3 | 279 | NE |
| 16 | 0,040 | 82 | 0,14 | 148 | >1 | 214 | 0,22 | 280 | 0,43 |
| 17 | 0,032 | 83 | >3 | 149 | >1 | 215 | 1,3 | 281 | 4,3 |
| 18 | 0,37 | 84 | 0,45 | 150 | NE | 216 | 11 | 282 | 1,2 |
| 19 | >1 | 85 | >1 | 151 | 0,52 | 217 | 4,2 | 283 | 8,6 |
| 20 | 5,4 | 86 | >1 | 152 | NE | 218 | 2,8 | 284 | 8,7 |
| 21 | 0,45 | 87 | 6,9 | 153 | NE | 219 | NE | 285 | 0,057 |
| 22 | 5,2 | 88 | >3 | 154 | >3 | 220 | 1,8 | 286 | 3,4 |
| 23 | 3,4 | 89 | >3 | 155 | 5,4 | 221 | 300 (IW) | 287 | 2,1 |
| 24 | 5,7 | 90 | >0,3 | 156 | >3 | 222 | NE | 288 | 2,0 |
| 25 | >10 | 91 | >3 | 157 | 6,8 | 223 | 2,4 | 289 | 1,2 |
| 26 | 0,43 | 92 | >3 | 158 | 0,84 | 224 | NE | 290 | NE |
| 27 | 0,19 | 93 | >1 | 159 | NE | 225 | 3,3 | 291 | 0,42 |
| 28 | 0,86 | 94 | >3 | 160 | 10 | 226 | 300 (IW) | 292 | 0,62 |
| 29 | 0,95 | 95 | >3 | 161 | 28 | 227 | NE | 293 | >3 |
| 30 | 0,76 | 96 | >3 | 162 | 28 | 228 | 5,4 | 294 | 0,16 |
| 31 | 5,7 | 97 | 7,0 | 163 | 12 | 229 | 1,2 | 295 | 0,097 |
| 32 | >1 | 98 | >1 | 164 | >10 | 230 | 0,86 | 296 | 0,39 |
| 33 | 0,50 | 99 | NE | 165 | NE | 231 | 3,9 | 297 | 2,3 |
| 34 | 1,5 | 100 | 1,1 | 166 | 17 | 232 | NE | 298 | 0,20 |

ES 2 532 357 T3

(continuación)

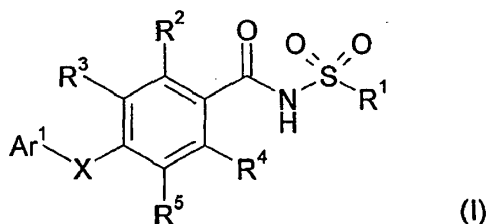
| Ej. | ECI ₅₀ | Ej. | ECI ₅₀ | Ej. | ECI ₅₀ | Ej. | ECI ₅₀ | Ej. | ECI ₅₀ |
|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|
| 35 | 11 | 101 | 1,5 | 167 | 12 | 233 | 8,2 | 299 | 1,0 |
| 36 | 3,3 | 102 | 3,7 | 168 | 1,6 | 234 | 0,85 | 300 | 3,91 (IW) |
| 37 | >3 | 103 | 3,2 | 169 | 21 | 235 | 36,6 (IW) | 301 | 61,7 (IW) |
| 38 | >10 | 104 | >3 | 170 | 1,9 | 236 | NE | 302 | NE |
| 39 | 9,3 | 105 | >3 | 171 | >10 | 237 | 2,5 | 303 | >3 |
| 40 | 25 | 106 | NE | 172 | 16 | 238 | 0,96 | 304 | 8,7 |
| 41 | 0,66 | 107 | 9,3 | 173 | 1,2 | 239 | NE | 305 | 6,4 |
| 42 | 0,59 | 108 | NE | 174 | 20 | 240 | 0,63 | 306 | 25 |
| 43 | 5,8 | 109 | >1 | 175 | >10 | 241 | 144 (IW) | 307 | 9,7 |
| 44 | 2,0 | 110 | >1 | 176 | >10 | 242 | NE | 308 | >10 |
| 45 | 1,1 | 111 | >3 | 177 | 16 | 243 | 11,9 (IW) | 309 | 18 |
| 46 | NE | 112 | >3 | 178 | 1,3 | 244 | NE | 310 | 3,3 |
| 47 | 4,0 | 113 | >3 | 179 | >10 | 245 | 1,3 | 311 | >3 |
| 48 | 0,21 | 114 | NE | 180 | 32 | 246 | 0,49 | 312 | 3,3 |
| 49 | 0,52 | 115 | >3 | 181 | 1,6 | 247 | NE | 313 | 9,9 |
| 50 | >3 | 116 | >3 | 182 | 1,4 | 248 | 1,7 | 314 | 1,1 |
| 51 | 0,26 | 117 | NE | 183 | >10 | 249 | NE | 315 | 1,5 |
| 52 | 0,47 | 118 | NE | 184 | 24 | 250 | 1,4 | 316 | 1,6 |
| 53 | 0,063 | 119 | NE | 185 | 21 | 251 | NE | 317 | 3,5 |
| 54 | 2,3 | 120 | >3 | 186 | 34 | 252 | 1,2 | 318 | 5,6 |
| 55 | 0,34 | 121 | >1 | 187 | NE | 253 | 2,5 | 319 | 2,5 |
| 56 | 0,20 | 122 | 4,4 | 188 | >10 | 254 | 7,5 | 320 | 1,8 |
| 57 | 0,92 | 123 | 2,0 | 189 | >10 | 255 | 1,4 | 321 | 0,32 |
| 58 | 0,43 | 124 | 0,49 | 190 | 0,93 | 256 | 2,8 | 322 | >3 |
| 59 | 4,0 | 125 | >3 | 191 | >10 | 257 | 1,1 | 323 | 36 |
| 60 | 33 | 126 | >1 | 192 | 14 | 258 | 2,1 | 324 | >3 |
| 61 | >10 | 127 | >3 | 193 | >10 | 259 | 323 (IW) | 325 | NE |
| 62 | 0,89 | 128 | 11 | 194 | >10 | 260 | NE | 326 | 4,1 |
| 63 | >3 | 129 | 1,3 | 195 | 22 | 261 | 1,0 | 327 | 323 (IW) |
| 64 | >3 | 130 | >3 | 196 | 11 | 262 | 1,1 | | |
| 65 | >1 | 131 | 3,8 | 197 | >10 | 263 | NE | | |
| 66 | 1,1 | 132 | >3 | 198 | 1,4 | 264 | 7,0 | | |

IW = ensayo de Ionworks
NE = no ensayado.

5 La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para bloquear el canal Nav1.5 (o SCN5A) también puede medirse usando un ensayo análogo al descrito anteriormente, pero reemplazando el gen SCN9A por el gen SCN5A. Las demás condiciones siguen siendo las mismas, incluyendo la misma línea celular y las condiciones para el crecimiento celular. Las CI_{50} estimadas se determinan en la inactivación media para Nav1.5. Estos resultados se pueden comparar con el valor ECl_{50} en el canal de Nav1.7 para determinar la selectividad de un compuesto dado 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 O;
 Ar¹ es (i) naftilo; o (ii) naftilo o fenilo, cada uno de los cuales está independientemente sustituido 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), opcionalmente sustituido con uno a tres F; NR⁷R⁸; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido
 10 independientemente con uno a tres R⁹; cicloalquilo (C₃-C₈); fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹⁰;
 Het¹ o Het²; en la que cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado a un anillo fenilo o puede estar independientemente sustituido 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
 15 F;
 R², R³, R⁴ son independientemente H, F, Cl o -OCH₃;
 R⁵ es H, CN, F, Cl o R⁶;
 R⁶ es un grupo seleccionado entre alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₆), en la que cada grupo está opcionalmente sustituido, si la valencia lo permite, con uno a cinco F;
 20 R⁷ y R⁸ son independientemente H; alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R¹¹; cicloalquilo (C₃-C₈); o Het¹ "unido a C"; en la que cicloalquilo (C₃-C₈) puede estar opcionalmente condensado a un anillo fenilo o puede estar independientemente sustituido con uno a tres R¹⁰; o
 R⁷ y R⁸, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo puentado, saturado de 7 a 9 miembros;
 25 R⁹ es F; alquilo (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres F;
 Het¹; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R⁶;
 R¹⁰ es F, Cl o R⁶;
 R¹¹ es F; alquilo (C₁-C₆); cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido con uno a tres F;
 Het¹ "unido a C"; o fenilo, opcionalmente sustituido independientemente con uno a tres R⁶;
 30 Het¹ es un monoheterocicloalquilo saturado de 3 a 8 miembros que comprende uno o dos miembros en el anillo seleccionados entre -NR¹²- y -O-, estando dicho monoheterocicloalquilo opcionalmente sustituido en un átomo de carbono del anillo por uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre 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 de uno a tres átomos de nitrógeno,
 35 estando dicho heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre F, Cl, CN y R⁶; y
 R¹² es H, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₈), en la que alquilo (C₁-C₆) y cicloalquilo (C₃-C₈) están opcionalmente sustituidos con uno a tres F; o, cuando Het¹ está "unido a N", está ausente.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Ar¹ es fenilo independientemente sustituido con uno a tres Y.
3. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de la reivindicación 1 o 2, en el que Ar¹ es fenilo independientemente sustituido con uno o dos Y.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar¹ es fenilo meta-sustituido con Y, para-sustituido con Y, o meta y para-sustituido con Y independiente.
- 45 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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).
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₄) o cicloalquilo (C₃-C₆).
- 50 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ es metilo o ciclopropilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R², R³ y R⁴ son independientemente H, F o Cl.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R², R³ y R⁴ son independientemente H o F.
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 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.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R⁵ es H, CN, F, Cl, CH₃, C₂H₅, CF₃, -OCH₃, -OC₂H₅ o -OCF₃.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R⁵ es F o Cl.
- 10 13. 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 12, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13 que incluye uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 15 15. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como un medicamento.
16. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento del dolor.
- 20 17. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16 en el que el dolor es dolor neuropático, nociceptivo o inflamatorio.